

2020-2021

**THÈSE**

Pour le

**DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

# **Évaluation de l'observance des patients sous bisphosphonates oraux**

## **Propositions pour améliorer l'adhésion au traitement**

**ROUSSE Marion**

Née le 19 juillet 1995 à Segré (49)

Sous la direction de M. **LEGEAY Samuel**

Membres du jury

FAURE Sébastien | Président

LEGEAY Samuel | Directeur

BOUVARD Béatrice | Membre

PRÉZELIN Basile | Membre

Soutenue publiquement le :  
12 juillet 2021



**FACULTÉ  
DE SANTÉ**

UNIVERSITÉ D'ANGERS

**L'auteur du présent document vous autorise à le partager, reproduire, distribuer et communiquer selon les conditions suivantes :**



- Vous devez le citer en l'attribuant de la manière indiquée par l'auteur (mais pas d'une manière qui suggérerait qu'il approuve votre utilisation de l'œuvre) ;
- Vous n'avez pas le droit d'utiliser ce document à des fins commerciales ;
- Vous n'avez pas le droit de le modifier, de le transformer ou de l'adapter.

**Consulter la licence creative commons complète en français :  
<http://creativecommons.org/licences/by-nc-nd/2.0/fr/>**

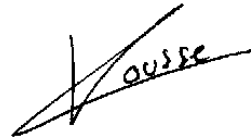
Ces conditions d'utilisation (attribution, pas d'utilisation commerciale, pas de modification) sont symbolisées par les icônes positionnées en pied de page.



# ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

Je, soussignée **ROUSSE Marion**,  
déclare être pleinement conscient(e) 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 23/05/2021



# 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
AZZOUZI Abdel Rahmène	Urologie	Médecine
BAUFRETON Christophe	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire	Médecine
BELLANGER William	Médecine générale	Médecine
BENOIT Jean-Pierre	Pharmacotechnie	Pharmacie
BIGOT Pierre	Urologie	Médecine
BONNEAU Dominique	Génétique	Médecine
BOUCHARA Jean-Philippe	Parasitologie et mycologie	Médecine
BOUVARD Béatrice	Rhumatologie	Médecine
BOURSIER Jérôme	Gastro-entérologie ; hépatologie	Médecine
BRIET Marie	Pharmacologie	Médecine
CALES Paul	Gastro-entérologie ; hépatologie	Médecine
CAMPONE Mario	Cancérologie ; radiothérapie	Médecine
CAROLI-BOSC François-Xavier	Gastro-entérologie ; hépatologie	Médecine
CHAPPARD Daniel	Cytologie, embryologie et cytogénétique	Médecine
CONNAN Laurent	Médecine générale	Médecine
COPIN Marie-Christine	Anatomie et cytologie pathologiques	Médecine
COUTANT Régis	Pédiatrie	Médecine
CUSTAUD Marc-Antoine	Physiologie	Médecine
DE BRUX Jean-Louis	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire	Médecine
DE CASABIANCA Catherine	Médecine générale	Médecine
DESCAMPS Philippe	Gynécologie-obstétrique	Médecine
D'ESCATHA Alexis	Médecine et santé au travail	Médecine
DINOMAS 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 et 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	Médecine vasculaire	Médecine
HUNAUULT-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 Géraud	Biochimie et biologie moléculaire	Pharmacie
LASOCKI Sigismond	Anesthésiologie-réanimation	Médecine
LEGENDRE Guillaume	Gynécologie-obstétrique	Médecine
LEGRAND Erick	Rhumatologie	Médecine
LERMITE Émilie	Chirurgie générale	Médecine
LEROLLE Nicolas	Réanimation	Médecine
LUNEL-FABIANI Françoise	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière	Médecine
MARCHAIS Véronique	Bactériologie-virologie	Pharmacie
MARTIN Ludovic	Dermato-vénéréologie	Médecine
MAY-PANLOUP Pascale	Biologie et médecine du développement et de la reproduction	Médecine
MENEI Philippe	Neurochirurgie	Médecine
MERCAT Alain	Réanimation	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 biostatistiques	Pharmacie
SERAPHIN Denis	Chimie organique	Pharmacie
SCHMIDT Aline	Hématologie ; transfusion	Médecine
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 biostatistiques	Pharmacie
BEAUVILLAIN Céline	Immunologie	Médecine
BEGUE Cyril	Médecine générale	Médecine
BELIZNA Cristina	Médecine interne	Médecine
BELONCLE François	Réanimation	Médecine
BENOIT Jacqueline	Pharmacologie	Pharmacie
BIERE Loïc	Cardiologie	Médecine
BLANCHET Odile	Hématologie ; transfusion	Médecine
BOISARD Séverine	Chimie analytique	Pharmacie
BRIET Claire	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques	Médecine
BRIS Céline	Biochimie et biologie moléculaire	Pharmacie
CAPITAIN Olivier	Cancérologie ; radiothérapie	Médecine
CASSEREAU Julien	Neurologie	Médecine
CHEVALIER Sylvie	Biologie cellulaire	Médecine
CLERE Nicolas	Pharmacologie et 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
JOUSSET-THULLIER Nathalie	Médecine légale et droit de la santé	Médecine
JUDALET-ILLAND Ghislaine	Médecine générale	Médecine
KHIATI Salim	Biochimie et biologie moléculaire	Médecine
KUN-DARBOIS Daniel	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie	Médecine
LACOEUILLE Franck	Biophysique et médecine nucléaire	Pharmacie
LANDREAU Anne	Botanique et mycologie	Pharmacie
LEBDAL Souhil	Urologie	Médecine
LEGEAY Samuel	Pharmacocinétique	Pharmacie
LEMEE Jean-Michel	Neurochirurgie	Médecine
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 biologique	Médecine
MABILLEAU Guillaume	Histologie, embryologie et cytogénétique	Médecine
MALLET Sabine	Chimie analytique	Pharmacie
MAROT Agnès	Parasitologie et mycologie médicale	Pharmacie
MESLIER Nicole	Physiologie	Médecine
MIOT Charline	Immunologie	Médecine
MOUILLIE Jean-Marc	Philosophie	Médecine
NAIL BILLAUD Sandrine	Immunologie	Pharmacie
PAILHORIE 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
SAVARY Dominique	Médecine d'urgence	Médecine
SCHMITT Françoise	Chirurgie infantile	Médecine
SCHINKOWITZ Andréas	Pharmacognosie	Pharmacie
SPIESSER-ROBELET Laurence	Pharmacie clinique et éducation thérapeutique	Pharmacie
TESSIER-CAZENEUVE Christine	Médecine générale	Médecine
TEXIER-LEGENDRE Gaëlle	Médecine générale	Médecine
VIAULT Guillaume	Chimie organique	Pharmacie

### AUTRES ENSEIGNANTS

#### **PRCE**

AUTRET Erwan	Anglais	Médecine
BARBEROUSSE Michel	Informatique	Médecine
BRUNOIS-DEBU Isabelle	Anglais	Pharmacie
FISBACH Martine	Anglais	Médecine
O'SULLIVAN Kayleigh	Anglais	Médecine

#### **PAST**

CAVAILLON Pascal	Pharmacie industrielle	Pharmacie
DILÉ Nathalie	Officine	Pharmacie
MOAL Frédéric	Pharmacie clinique	Pharmacie
PAPIN-PUREN Claire	Officine	Pharmacie
POIROUX Laurent	Soins Infirmiers	Médecine

#### **ATER**

BOUCHENAKI Hichem	Physiologie	Pharmacie
MESSAOUDI Khaled	Immunologie	Pharmacie
MOUHAJIR Abdelmounaim	Biotechnologie	Pharmacie

#### **PLP**

CHIKH Yamina	Économie-gestion	Médecine
--------------	------------------	----------

#### **AHU**

IFRAH Amélie	Droit de la Santé	Pharmacie
LEBRETON Vincent	Pharmacotechnie	Pharmacie

Au président du jury, **Mr Sébastien FAURE,**

*Professeur des universités en pharmacologie et physiologie à l'UFR Santé d'Angers,*

Pour me faire l'honneur de présider ce jury. Veuillez trouver ici toute ma gratitude et ma considération. Je vous remercie également pour les connaissances transmises tout au long de mes études grâce à vos enseignements de qualité.

À mon directeur, **Mr Samuel LEGEAY,**

*Maître de conférence en physiologie et pharmacocinétique à l'UFR Santé d'Angers,*

Pour m'avoir encadrée et soutenue tout au long de ce projet. Votre implication, votre disponibilité et vos conseils avisés m'ont grandement aidée dans la rédaction de cette thèse.

À **Mme Béatrice BOUVARD,**

*Professeur des universités en rhumatologie à l'UFR Santé d'Angers et praticienne hospitalière au CHU d'Angers,*

Pour avoir accepté de faire partie de ce jury et pour votre disponibilité.

À **Mr Basile PRÉZELIN,**

*Pharmacien d'officine à la Flèche,*

Pour avoir accepté de faire partie de ce jury et pour votre disponibilité.

Aux **pharmacies ayant participé à l'étude,**

Pour avoir contribué à l'élaboration de ce travail en m'aidant à collecter des données.

À **l'équipe de la pharmacie du Louet : Aurélie, Julien, Françoise, Chloé et Chloé,**

Pour m'avoir accueillie et formée lors de mon stage de 6<sup>ème</sup> année. Merci pour votre bienveillance et votre bonne humeur quotidienne, travailler avec vous est un réel plaisir.

À **Anaëlle, Julie, Marie, Benjamin, Diaka, Camille et les autres,**

Pour tous les bons moments passés avec vous sur les bancs de la faculté. Merci de m'avoir accompagnée pendant toutes ces années.

À **Anne-Cé et Max,**

Pour votre amitié qui est des plus précieuses à mes yeux. Merci pour votre énergie et votre joie de vivre.

À **Papa et Bébou,**

Pour votre amour, votre soutien et vos encouragements. Merci de m'avoir permis de suivre les études de mon choix et d'avoir toujours cru en moi. C'est grâce à vous si j'en suis là aujourd'hui.

À **Toine, Nico et Maria,**

Pour ces moments où l'on a grandi ensemble et pour cette complicité qui, je l'espère, restera intacte au fil du temps.

# Table des matières

---

Liste des abréviations.....	14
Liste des illustrations.....	16
Liste des tableaux.....	18
Liste des annexes .....	19
Introduction .....	20
Partie I – Généralités.....	21
1. Observance thérapeutique .....	21
1.1. Terminologie .....	21
1.1.1. La compliance thérapeutique : un terme péjoratif .....	21
1.1.2. L'observance thérapeutique : une dimension comportementale .....	21
1.1.3. L'adhésion thérapeutique : une dimension attitudinale.....	22
1.1.4. L'alliance thérapeutique : le début d'une collaboration .....	22
1.1.5. Discussion : l'observance et l'adhésion, deux notions complémentaires .....	23
1.1.6. L'inobservance thérapeutique .....	24
1.2. Facteurs influençant l'observance thérapeutique.....	24
1.3. Méthodes d'évaluation de l'observance .....	29
1.3.1. Méthodes directes .....	29
1.3.2. Méthodes indirectes .....	30
1.3.3. Discussion : limites et biais des études de l'observance .....	31
1.4. Conséquences de l'inobservance .....	31
1.4.1. Au niveau individuel.....	31
1.4.2. Au niveau collectif.....	32
1.4.2.1. Conséquences épidémiologiques .....	32
1.4.2.2. Conséquences économiques .....	32
1.4.2.2.1. Coûts directs .....	32
1.4.2.2.2. Coûts indirects .....	33
2. Rappels sur le métabolisme osseux .....	34
2.1. Généralités .....	34
2.2. Le remodelage osseux.....	34
2.2.1. Cellules participant au remodelage osseux.....	34
2.2.1.1. Les ostéoclastes.....	34
2.2.1.2. Les ostéoblastes .....	35
2.2.1.3. Les ostéocytes .....	36
2.2.1.4. Les cellules bordantes .....	36
2.2.2. Les phases du remodelage osseux .....	36
2.2.2.1. Phase d'activation .....	37

2.2.2.2.	Phase de résorption .....	37
2.2.2.3.	Phase d'inversion .....	38
2.2.2.4.	Phase de formation .....	38
2.2.2.5.	Phase de quiescence .....	38
3.	Bisphosphonates .....	39
3.1.	Historique .....	39
3.2.	Structure chimique .....	39
3.3.	Effets biologiques .....	40
3.3.1.	Inhibition de la calcification .....	40
3.3.2.	Inhibition de la résorption osseuse .....	42
3.3.2.1.	Au niveau cellulaire .....	42
3.3.2.2.	Au niveau moléculaire .....	42
3.3.2.2.1.	Bisphosphonates simples .....	42
3.3.2.2.2.	Aminobisphosphonates .....	43
3.3.3.	Autres effets biologiques .....	44
3.3.3.1.	Effet sur la formation osseuse .....	44
3.3.3.2.	Effet antitumoral .....	45
3.3.3.3.	Effet antiangiogénique .....	45
3.3.3.4.	Effet sur l'inflammation .....	46
3.3.3.5.	Autres effets non osseux .....	46
3.4.	Relations structure-activité .....	47
3.4.1.	Affinité des BPs pour le tissu osseux minéral .....	47
3.4.2.	Capacité des BPs à inhiber la résorption osseuse .....	47
3.5.	Pharmacocinétique .....	49
3.5.1.	Absorption .....	49
3.5.2.	Distribution tissulaire .....	50
3.5.2.1.	Tissu osseux .....	50
3.5.2.2.	Tissus non calcifiés .....	51
3.5.3.	Métabolisme .....	51
3.5.4.	Élimination .....	51
3.6.	Principales indications thérapeutiques .....	51
3.6.1.	Ostéoporose .....	52
3.6.1.1.	Définition .....	52
3.6.1.2.	Prévention .....	53
3.6.1.3.	Traitements .....	54
3.6.1.3.1.	Choix du bisphosphonate .....	55
3.6.1.3.2.	Durée optimale du traitement par bisphosphonate .....	55
3.6.2.	Maladie osseuse de Paget .....	57
3.6.2.1.	Définition .....	57

3.6.2.2.	Traitements .....	57
3.6.2.2.1.	Choix du bisphosphonate.....	58
3.6.2.2.2.	Durée optimale du traitement par bisphosphonate .....	58
3.6.3.	Myélome multiple .....	58
3.6.3.1.	Définition.....	58
3.6.3.2.	Traitements .....	59
3.6.3.2.1.	Choix du bisphosphonate.....	60
3.6.3.2.2.	Durée optimale du traitement par bisphosphonate .....	60
3.6.4.	Métastases osseuses.....	61
3.6.4.1.	Définition.....	61
3.6.4.2.	Traitements .....	61
3.6.4.2.1.	Choix du bisphosphonate.....	62
3.6.4.2.2.	Durée optimale du traitement par bisphosphonate .....	62
3.6.5.	Hypercalcémie maligne.....	63
3.6.5.1.	Définition.....	63
3.6.5.2.	Traitements .....	63
3.6.5.2.1.	Choix du bisphosphonate.....	64
3.6.5.2.2.	Durée optimale du traitement par bisphosphonate .....	64
3.6.6.	Autres pathologies pouvant faire intervenir les bisphosphonates .....	65
3.7.	Effets indésirables .....	65
3.7.1.	À court terme.....	65
3.7.1.1.	Troubles digestifs .....	65
3.7.1.2.	Réaction en phase aiguë.....	66
3.7.1.3.	Néphrotoxicité.....	66
3.7.1.4.	Hypocalcémie .....	66
3.7.1.5.	Douleurs musculo-squelettiques sévères.....	67
3.7.1.6.	Atteintes oculaires.....	67
3.7.1.7.	Fibrillation atriale .....	67
3.7.1.8.	Éruptions cutanées.....	68
3.7.1.9.	Hépatite.....	68
3.7.1.10.	Effets neurologiques.....	68
3.7.2.	À long terme.....	68
3.7.2.1.	Ostéonécrose de la mâchoire.....	68
3.7.2.2.	Fractures fémorales atypiques .....	69
3.7.2.3.	Cancer de l'œsophage .....	70
3.8.	Grossesse et allaitement .....	71
3.8.1.	Grossesse .....	71
3.8.2.	Allaitement.....	72
3.9.	Contre-indications .....	72

3.10.	Interactions médicamenteuses .....	72
3.10.1.	Précautions d'emploi .....	72
3.10.2.	À prendre en compte .....	73
Partie II – Étude de l'observance et pistes permettant de renforcer l'adhésion des patients.....		74
1.	État des lieux de l'observance des patients sous bisphosphonates oraux à l'officine : exemple d'une enquête conduite dans plusieurs pharmacies du Maine-et-Loire .....	74
1.1.	Introduction.....	74
1.2.	Matériel et méthodes.....	75
1.2.1.	Présentation de l'étude.....	75
1.2.2.	Déroulement de l'étude.....	75
1.2.2.1.	Au sein des officines .....	75
1.2.2.2.	Chronologie .....	75
1.2.3.	Questionnaire .....	76
1.2.4.	Analyse statistique .....	76
1.3.	Résultats et discussion .....	77
1.3.1.	Nombre de participants .....	77
1.3.2.	Réponses au questionnaire.....	77
1.3.2.1.	Profil des patients.....	77
1.3.2.1.1.	Sexe et âge .....	77
1.3.2.1.2.	Antécédents de fracture (après 45 ans) avant de débiter le bisphosphonate	78
1.3.2.1.3.	Fracture(s) (après 45 ans) depuis l'initiation du bisphosphonate.....	79
1.3.2.1.4.	Autres traitements .....	79
1.3.2.2.	Bisphosphonates délivrés.....	80
1.3.2.2.1.	Spécialités .....	80
1.3.2.2.2.	Indication thérapeutique .....	81
1.3.2.2.3.	Initiation du traitement .....	82
1.3.2.2.4.	Fréquence de prise.....	82
1.3.2.2.5.	Conseils reçus.....	83
1.3.2.3.	Observance des patients vis-à-vis de leur bisphosphonate .....	83
1.3.2.3.1.	Moment de prise.....	83
1.3.2.3.2.	Modalités de prise .....	84
1.3.2.3.3.	Dernier bilan bucco-dentaire .....	87
1.3.2.3.4.	Dentiste informé de la prise de bisphosphonate .....	87
1.3.2.3.5.	Prise du bisphosphonate contraignante .....	88
1.3.2.3.6.	Rappel des prises .....	89
1.3.2.3.7.	Circonstances d'oubli .....	90
1.3.2.3.8.	Délai de prise en cas d'oubli .....	91
1.3.2.3.9.	Nombre d'oublis par an .....	92
1.3.2.3.10.	Discussion des oublis avec le médecin ou le pharmacien.....	94



1.3.2.3.11.	Point sur le bisphosphonate avec le pharmacien .....	94
1.3.2.3.12.	Raison(s) qui pourrai(en)t entraîner un arrêt du bisphosphonate .....	95
1.3.3.	Facteurs pouvant potentiellement influencer l'observance des patients sous bisphosphonates .....	96
1.3.3.1.	Antécédent(s) de fracture avant de débiter le bisphosphonate .....	96
1.3.3.2.	Fracture(s) depuis l'initiation du bisphosphonate.....	97
1.3.3.3.	Initiation du bisphosphonate .....	97
1.3.3.4.	Fréquence de prise du bisphosphonate .....	98
1.3.3.5.	Prise du bisphosphonate contraignante.....	99
1.4.	Biais et limites de l'étude .....	100
1.5.	Axes d'amélioration.....	102
1.6.	Conclusion .....	102
2.	Propositions pour améliorer l'adhésion des patients à leur traitement par bisphosphonate	104
2.1.	À destination des médecins prescripteurs .....	104
2.1.1.	Choix du mode d'administration et/ou de la fréquence de prise du bisphosphonate	104
2.1.2.	Amélioration du suivi initial lors d'une primo-prescription de bisphosphonate oral	104
2.2.	À destination des équipes officinales .....	105
2.2.1.	Tableau récapitulatif .....	105
2.2.2.	Fiches d'aide à la dispensation.....	105
2.2.3.	Suivi des renouvellements d'ordonnances de bisphosphonates .....	106
2.3.	À destination des patients sous bisphosphonates .....	106
2.3.1.	Fiches conseils.....	106
2.3.2.	Carte de rappel du(des) jour(s) et/ou de la(des) heure(s) de prise et de la conduite à tenir en cas d'oubli.....	107
2.3.3.	Entretiens pharmaceutiques.....	108
2.3.4.	Plan de prise des médicaments.....	109
2.3.5.	Éducation thérapeutique du patient.....	109
2.3.6.	Associations de patients .....	111
	Conclusion.....	112
	Annexes.....	113
	Bibliographie .....	190

# Liste des abréviations

---

**AF3M** : Association Française des Malades du Myélome Multiple

**AFLAR** : Association Française de Lutte AntiRhumatismale

**ALD** : affection de longue durée

**AMM** : autorisation de mise sur le marché

**ANSM** : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé

**ARS** : Agence Régionale de Santé

**ASCT** : transplantation autologue de cellules souches (*autologous stem cell transplant*)

**ATP** : adénosine-triphosphate

**ATPase(s)** : adénosine-triphosphatase(s)

**AOD** : anticoagulant(s) oral(oraux) direct(s)

**AVK** : antivitamine(s) K

**bFGF** : facteur de croissance basique des fibroblastes (*basic fibroblast growth factor*)

**BMP** : protéines osseuses morphogénétiques (*bone morphogenetic proteins*)

**BMU** : unité multicellulaire de base (*basic multicellular unit*)

**BP(s)** : bisphosphonate(s)

**CI** : contre-indication(s)

**CRAT** : Centre de Référence sur les Agents Tératogènes

**CRIP** : Cercle de Réflexion de l'Industrie Pharmaceutique

**CRP** : protéine C réactive (*C reactive protein*)

**DCI** : dénomination commune internationale

**DMO** : densité minérale osseuse

**DP** : dossier pharmaceutique

**ECG** : électrocardiogramme

**EHPAD** : établissement d'hébergement pour personnes âgées dépendantes

**ETP** : éducation thérapeutique du patient

**FDA** : Agence Américaine des Produits Alimentaires et Médicamenteux (*Food and Drug Administration*)

**FGF** : facteurs de croissance des fibroblastes (*fibroblast growth factors*)

**FPP** : farnésyl-pyrophosphate

**GGPP** : géranylgéranyl-pyrophosphate

**GTPase(s)** : guanosine-triphosphatase(s)

**HAS** : Haute Autorité de Santé

**HMG-CoA** : hydroxyméthylglutaryl-coenzyme A

**HTA** : hypertension artérielle

**HUVEC** : cellules endothéliales de la veine ombilicale humaine (*human umbilical vein endothelial cells*)

**IGF-1 et 2** : facteurs de croissance similaires à l'insuline 1 et 2 (*insulin-like growth factor*)

**IL-6** : interleukine 6

**IM** : intramusculaire

**IPP** : isopentenyl-pyrophosphate

**ITR** : indication(s) thérapeutique(s) remboursable(s)

**IV** : intraveineux(se)

**M-CSF** : facteur de stimulation des colonies de macrophages (*macrophage colony-stimulating factor*)

**MPR** : indice de possession médicamenteuse (*medication possession ratio*)

**N-BP(s)** : aminobisphosphonate(s)

**NR** : non renseigné

**OMÉDIT** : Observatoire(s) du Médicament, des Dispositifs médicaux et de l'Innovation Thérapeutique

**OMS** : Organisation Mondiale de la Santé

**ONM** : ostéonécrose de la mâchoire

**OPG** : ostéoprotégérine

**PAL** : phosphatase(s) alcaline(s)

**PDGF** : facteur de croissance dérivé des plaquettes (*platelet derived growth factor*)

**PO** : *per os*

**PPI** : pyrophosphate inorganique

**PTH** : hormone parathyroïdienne

**RANK** : récepteur activateur du facteur nucléaire  $\kappa B$  (*receptor activator of nuclear factor  $\kappa B$* )

**RANKL** : ligand du récepteur activateur du facteur nucléaire  $\kappa B$  (*receptor activator of nuclear factor  $\kappa B$  ligand*)

**RCP** : résumé(s) des caractéristiques du produit

**SC** : sous-cutané(e)(s)

**SERM** : modulateur sélectif des récepteurs aux œstrogènes (*selective estrogen receptor modulators*)

**TGF- $\beta$**  : facteur de croissance transformant  $\beta$  (*transforming growth factor  $\beta$* )

**TNF- $\alpha$**  : facteur de nécrose tumorale  $\alpha$  (*tumoral necrosis factor  $\alpha$* )

**VEGF** : facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (*vascular endothelial growth factor*)

**VIH** : virus de l'immunodéficience humaine

**VS** : vitesse de sédimentation

# Liste des illustrations

---

Figure 1 : Illustration des concepts d'observance (en bleu) et d'adhésion (en violet) [12] .....	23
Figure 2 : Les différentes phases du remodelage osseux (tiré et adapté de Servier Medical Art [37])	37
Figure 3 : Analogie entre les structures chimiques du PPI et des BPs [42] .....	39
Figure 4 : Types de liaisons possibles entre les BPs et les cristaux d'hydroxyapatite [46].....	41
Figure 5 : Structure de l'ATP et des métabolites analogues de l'ATP du clodronate, tiludronate et étidronate [54] .....	43
Figure 6 : Schéma de la voie du mévalonate et conséquences de l'inhibition de la FPP synthase par les N-BPs [54] .....	43
Figure 7 : Conséquences de l'inhibition de la FPP synthase par les N-BPs [54] .....	44
Figure 8 : Relations structure-activité des BPs [65] .....	47
Figure 9 : Critères d'inclusion des patients dans l'étude.....	77
Figure 10 : Antécédents de fracture (après 45 ans) (A) des patientes et niveaux de survenue des fractures (B) avant de débuter leur BP .....	78
Figure 11 : Fractures (après 45 ans) des patientes (A) et niveaux de survenue des fractures (B) depuis l'initiation de leur BP.....	79
Figure 12 : Autres traitements des patientes (A), supplémentation en calcium (B) et en vitamine D (C) .....	79
Figure 13 : Spécialités de BPs délivrées .....	80
Figure 14 : Indications thérapeutiques des BPs délivrés.....	81
Figure 15 : Temps écoulé depuis l'initiation des BPs délivrés.....	82
Figure 16 : Fréquences de prise des BPs délivrés.....	82
Figure 17 : Conseils reçus par les patientes vis-à-vis des BPs délivrés.....	83
Figure 18 : Moment de prise des BPs.....	84
Figure 19 : Prise des BPs à libération immédiate par rapport aux repas .....	84
Figure 20 : Prise des BPs gastro-résistants par rapport aux repas .....	85
Figure 21 : Boissons, aliments et/ou médicaments accompagnant la prise de BP .....	86
Figure 22 : Position allongée dans les 30 min qui suivent la prise du BP .....	86
Figure 23 : Temps écoulé depuis le dernier bilan bucco-dentaire des patientes.....	87
Figure 24 : Dentiste informé de la prise de BP.....	88
Figure 25 : Prise du BP contraignante (A) et raisons pour lesquelles les patients la jugent coercitive (B) .....	88
Figure 26 : Méthodes utilisées par les patientes pour se rappeler de prendre leur BP.....	89
Figure 27 : Circonstances d'oubli des BPs .....	90

Figure 28 : Délai de prise en cas d'oubli pour les BPs pris une fois par semaine .....	91
Figure 29 : Délai de prise en cas d'oubli pour les BPs pris deux jours consécutifs par mois.....	92
Figure 30 : Nombre d'oublis par an pour les BPs pris une fois par semaine .....	93
Figure 31 : Nombre d'oublis par an pour les BPs pris deux jours consécutifs par mois.....	93
Figure 32 : Discussion des oublis du BP avec le médecin ou le pharmacien (A) et raisons pour lesquelles les patientes n'en ont pas parlé (B).....	94
Figure 33 : Point sur le BP avec le pharmacien (A) et manières de réaliser ce bilan (B) .....	94
Figure 34 : Raison(s) qui pourrai(en)t entraîner un arrêt du BP .....	95
Figure 35 : Intégration de l'ETP à la stratégie thérapeutique [154] .....	110

# Liste des tableaux

---

Tableau 1 : Principaux facteurs influençant l'adhésion et l'observance thérapeutiques des patients [16], [17], [18], [19], [20] .....	25
Tableau 2 : Récapitulatif des méthodes directes d'évaluation de l'observance [21], [22], [23] .....	29
Tableau 3 : Récapitulatif des méthodes indirectes d'évaluation de l'observance [21], [22], [23] .....	30
Tableau 4 : Observance des pathologies et coûts associés aux complications d'après l'étude CRIP / IMS Health France [32].....	33
Tableau 5 : Structures chimiques des BPs utilisés en thérapeutique chez l'Homme [42] .....	40
Tableau 6 : Puissance relative d'inhibition de la résorption osseuse des BPs chez le rat [40].....	48
Tableau 7 : Distribution des patientes de l'échantillon selon le nombre d'oublis par an et la survenue de fracture(s) (après 45 ans) avant de débiter le BP .....	96
Tableau 8 : Distribution des patientes de l'échantillon selon le nombre d'oublis par an et la survenue de fracture(s) (après 45 ans) depuis l'initiation du BP .....	97
Tableau 9 : Distribution des patientes de l'échantillon selon le nombre d'oublis par an et l'initiation du BP .....	98
Tableau 10 : Distribution des patientes de l'échantillon selon le nombre d'oublis par an et la fréquence de prise du BP .....	98
Tableau 11 : Distribution des patientes de l'échantillon selon le nombre d'oublis par an et le fait que la prise du BP soit contraignante .....	100

## Liste des annexes

---

Annexe 1 : Lettre destinée aux équipes officinales.....	113
Annexe 2 : Questionnaire sur l'observance distribué aux patients.....	114
Annexe 3 : Carte de suivi des patients sous bisphosphonates oraux.....	118
Annexe 4 : Tableau récapitulatif des bisphosphonates commercialisés en France en 2021 .....	119
Annexe 5 : Fiches d'aide à la dispensation des bisphosphonates oraux ou injectables.....	122
Annexe 6 : Fiches conseils à destination des patients sous bisphosphonates oraux ou injectables...	129
Annexe 7 : Cartes à destination des patients sous bisphosphonates injectables concernant l'ostéonécrose de la mâchoire .....	163
Annexe 8 : Cartes de rappel du(des) jour(s) et/ou de la(des) heure(s) de prise et de la conduite à tenir en cas d'oubli pour les patients sous bisphosphonates oraux.....	164
Annexe 9 : Entretiens pharmaceutiques destinés aux patients sous bisphosphonates oraux .....	169
Annexe 10 : Plan de prise des médicaments.....	188

# Introduction

---

À l'heure où plus de 20 millions de Français sont confrontés à une pathologie chronique [1], l'observance thérapeutique constitue aujourd'hui plus que jamais un enjeu majeur de santé publique. Depuis la fin du XX<sup>ème</sup> siècle, la notion d'observance a connu des évolutions plus ou moins marquées, mais il demeure un consensus autour de ses définitions qui l'exposent comme l'adéquation entre le comportement d'un patient et les prescriptions et/ou les recommandations d'un professionnel de santé. Il s'agit donc d'un élément essentiel à la réussite d'un traitement médicamenteux.

Toutefois, de nombreux facteurs propres au patient ou non peuvent affecter l'adhésion de ce dernier à son traitement et, par conséquent, compromettre son observance. Ainsi, la non-observance thérapeutique est un phénomène fréquemment observé dans le monde médical, mais bien souvent sous-estimé. Hippocrate remarquait déjà à son époque que les patients mentaient souvent lorsqu'ils disaient suivre leurs traitements [2].

Plus de 2 000 ans après, cette problématique reste entière. En 2003, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) estimait que, dans les pays développés, la proportion de malades chroniques respectant leur traitement n'était que de 50 % et tout porte à croire que ce chiffre est bien plus faible dans les pays en développement [3].

Parmi les médicaments sujets à une faible observance, les bisphosphonates (BPs) en sont l'un des exemples les plus probants. Utilisés depuis plus de 50 ans, ils constituent aujourd'hui encore le traitement antirésorptif de référence dans de multiples pathologies osseuses telles que l'ostéoporose, la maladie de Paget, le myélome multiple, les métastases osseuses et l'hypercalcémie maligne. À l'heure actuelle, cette famille de médicaments compte six molécules administrées par voie orale et/ou intraveineuse et retrouvées dans vingt-trois spécialités pharmaceutiques, avec presque autant de posologies.

En plus de leur fréquence de prise qui peut paraître inhabituelle pour certaines spécialités, les BPs oraux présentent des modalités de prise particulières qu'il est important de respecter afin d'obtenir une efficacité et une sécurité optimales du traitement. Ces molécules peuvent également être responsables d'effets indésirables graves comme des fractures fémorales atypiques et une ostéonécrose de la mâchoire (ONM), ce qui peut dissuader les patients de prendre et/ou de continuer leur traitement.

Or, une observance et une persistance sous-optimales conduisent à un gain réduit de masse osseuse et une moindre efficacité antifracturaire. Il est donc primordial que les patients sous BPs oraux suivent leur traitement, la survenue de fractures pouvant entraîner des complications impactant de façon non négligeable leur qualité de vie.

Ainsi, avant de réaliser un état des lieux de l'observance des patients sous BPs oraux à l'officine, il paraît judicieux de (re)définir les notions abordées dans cette étude.

La première partie de ce travail sera donc consacrée à l'observance thérapeutique et aux différents concepts qui lui sont associés. Puis, quelques rappels sur le remodelage osseux seront effectués afin de mieux comprendre le mécanisme d'action des BPs. Une monographie des BPs sera ensuite réalisée pour définir les caractéristiques de cette famille de médicaments et en apprendre davantage sur les raisons qui peuvent pousser les patients à ne pas prendre leur traitement.

Dans la seconde partie, la présentation d'une étude de l'observance des patients sous BPs oraux menée dans onze officines du Maine-et-Loire pendant sept mois permettra d'illustrer les propos précédents. Enfin, divers outils et idées permettant d'améliorer l'adhésion thérapeutique et destinés aux médecins prescripteurs, aux équipes officinales ou aux patients sous BPs seront détaillés.



## 1. Observance thérapeutique

### 1.1. Terminologie

#### 1.1.1. La compliance thérapeutique : un terme péjoratif

La compliance (anglicisme de *compliance*), apparue dans le champ médical anglo-saxon en 1975, désigne la rigueur avec laquelle le patient suit les prescriptions médicales. Les premiers travaux français datant de cette époque utilisèrent également ce terme qui définit un comportement de santé par rapport à une norme médicale. [4], [5]

Cependant, dans la langue française, ce mot connote une idée de soumission et de conformité (*to comply with*) à la thérapeutique prescrite par le médecin : le patient est placé dans une position de passivité évidente [4], [6]. Ainsi, d'après cette définition, tout sujet dont le comportement déroge aux prescriptions médicales peut être qualifié de non-compliant.

Afin de replacer le patient comme acteur de sa prise en charge, les termes d'observance et d'adhésion thérapeutiques sont aujourd'hui préférés à celui de compliance devenu obsolète.

#### 1.1.2. L'observance thérapeutique : une dimension comportementale

Initialement, le terme d'observance définit la fidélité à une pratique religieuse. Dans la littérature, il s'agit du fait d'obéir à une habitude, de se conformer à un modèle, une coutume. [7]

En 1976, Sackett et Haynes définissent pour la première fois le concept d'observance thérapeutique (traduction du mot anglais *compliance*) comme « *le degré de coïncidence entre le comportement d'une personne et les conseils donnés par le médecin* ». [8]

Puis, en 1979, Haynes en donne une définition plus exhaustive : l'observance correspond alors à « *l'importance avec laquelle le comportement d'une personne (en termes de prise de médicaments, de suivi des régimes alimentaires ou de changements de mode de vie) coïncide avec les conseils médicaux ou de santé* ». [9]

L'observance est donc un comportement, c'est-à-dire l'acte de suivre le traitement prescrit. Il s'agit de la partie visible, objectivable et mesurable de cette pratique de soin. Elle ne se limite pas seulement à la prise de médicaments, mais englobe également d'autres comportements du patient comme venir aux rendez-vous médicaux, avoir une alimentation saine, pratiquer une activité physique, éviter de fumer, etc. [4]

Ainsi, l'observance thérapeutique est un phénomène mesurable sur un continuum dont la variation oscille entre une polarité d'observance et une polarité d'inobservance. En conséquence, elle est dynamique dans la durée, mais aussi face aux événements de vie rencontrés par le patient au cours de son traitement. [4]

### 1.1.3. L'adhésion thérapeutique : une dimension attitudinale

La notion d'adhésion thérapeutique (traduction du mot anglais *adherence*), qui donne une place plus active au patient, a été développée pour la première fois en 1976 par Blackwell. [10]

En 2001, les participants du congrès de l'OMS portant sur l'adhésion thérapeutique proposent de définir celle-ci comme « *l'importance avec laquelle le patient suit les instructions médicales* ». Toutefois, le terme « médicales » a été jugé insuffisant pour décrire l'ensemble des interventions relatives au traitement des maladies chroniques. Par ailleurs, le terme « instructions » implique que le patient est un bénéficiaire passif et consentant des conseils d'un expert, et non un collaborateur actif dans le processus de soins. [3]

Ainsi, deux ans plus tard, l'OMS adopte la définition suivante de l'adhésion : « *l'importance avec laquelle le comportement d'une personne devant prendre un médicament, suivre un régime alimentaire et/ou changer de mode de vie correspond aux recommandations sur lesquelles il s'est entendu avec un professionnel de santé* ». [3]

L'adhésion thérapeutique fait donc référence à des processus intrinsèques au patient tels que son attitude et sa motivation à suivre ses traitements. Il s'agit du degré d'acceptation et d'accord qui définit la position d'un sujet vis-à-vis de l'exécution d'une thérapeutique. Elle est, par conséquent, difficilement mesurable. [4], [6]

À la différence de la compliance, l'adhésion trouve sa signification dans un rapport plus médical et social qui considère que le patient doit être partie prenante de son traitement. Ainsi, pour que l'observance soit optimale, il est nécessaire qu'il « adhère » à sa thérapeutique et non pas qu'il « se soumette » uniquement à sa prescription. Toutefois, l'adhésion est aussi fluctuante et soumise à de nombreux facteurs psycho-sociaux et motivationnels qui peuvent l'entraver et, de ce fait, affecter l'observance. [4]

### 1.1.4. L'alliance thérapeutique : le début d'une collaboration

Le concept d'alliance thérapeutique (de l'anglais *therapeutic alliance*) trouve son origine dans le domaine de la psychanalyse. Freud a en effet été le premier à évoquer l'idée de collaboration comme facteur nécessaire dans le processus thérapeutique. Il a développé la notion de transfert pour conceptualiser et caractériser la relation entre un thérapeute et son patient. Cependant, il a précisé qu'il existait une dimension non objectivable du transfert correspondant à la motivation nécessaire du patient pour collaborer avec l'analyste. Enfin, il a également avancé la notion de pacte pour décrire l'alliance entre le patient et son thérapeute. [11]

Dans les années cinquante, la psychanalyste et médecin Zetzel a été la première à affirmer l'idée que l'alliance thérapeutique était essentielle à l'efficacité de n'importe quelle intervention thérapeutique. Toutefois, elle n'en propose pas une définition explicite. [11]

Plus récemment, Bioy et Bachelart ont défini l'alliance thérapeutique comme la collaboration mutuelle, le partenariat, entre le patient et le thérapeute dans le but d'accomplir les objectifs fixés. Cette notion permet notamment de montrer que les méthodes thérapeutiques employées ne sont pas efficaces du fait de leurs outils propres, mais par un jeu subtil d'adéquation entre un praticien et son patient. La qualité de cette alliance peut donc avoir un impact non négligeable sur l'adhésion du patient à son traitement et, par conséquent, sur son observance. [11]

### 1.1.5. Discussion : l'observance et l'adhésion, deux notions complémentaires

La notion d'adhésion est essentielle pour étudier cette pratique de soin complexe et dynamique qu'est l'observance. Parler d'adhésion, c'est prendre conscience que l'observance n'est pas un comportement stable dans le temps, qu'elle est soumise à des facteurs psychologiques et environnementaux changeants. L'observance ne peut alors être étudiée en faisant l'économie de la subjectivité du patient dans son rapport à la maladie et aux traitements ; rapport inscrit dans un contexte socio-culturel défini. [4]

Ainsi, au cours d'un traitement, l'observance d'un patient (qui peut également être traduite en anglais par *adherence to medications*) peut être divisée en trois phases successives [12] :

- L'initiation : a lieu lorsque le patient prend la première dose d'un médicament prescrit ; le terme d'adhésion primaire est alors utilisé pour caractériser l'adhésion du patient au début de son traitement ;
- L'implémentation : correspond à la manière dont le patient prend son traitement par rapport au schéma thérapeutique défini par le médecin (respect des dosages, des voies d'administration, des heures de prise, etc.), de la première à la dernière dose de médicament ;
- La discontinuité : se produit lorsque le patient cesse de prendre son médicament, quelle qu'en soit la raison ; la période qui s'écoule entre la première et la dernière dose de médicament correspond à la persistance.

Ces différentes étapes, illustrées en *Figure 1*, sont sous l'influence de l'adhésion du patient (équivalente à l'expression anglaise *management to adherence*) qui correspond alors à un processus de suivi et de support de l'observance par le système de soins, les professionnels de santé, le patient lui-même et son entourage. [12]

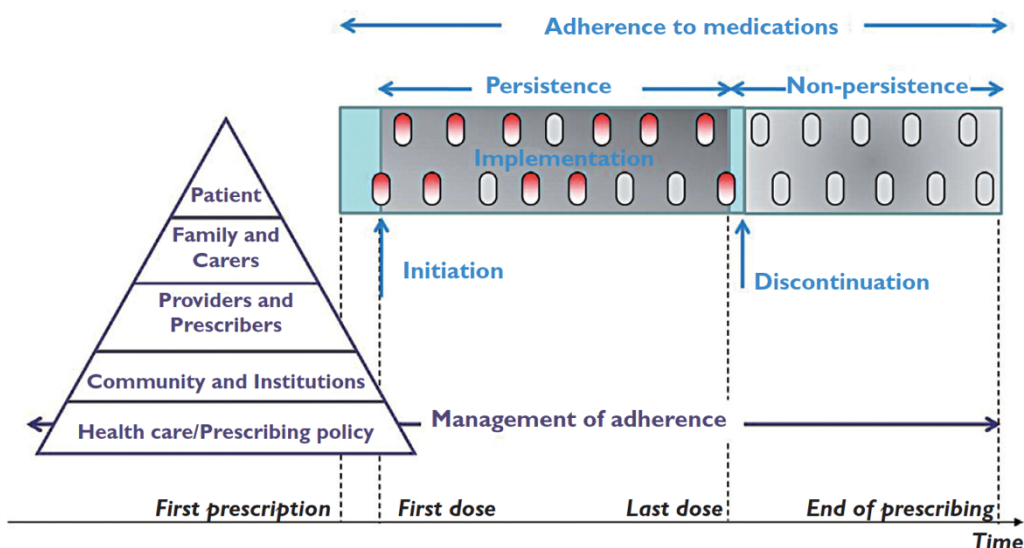


Figure 1 : Illustration des concepts d'observance (en bleu) et d'adhésion (en violet) [12]

### 1.1.6. L'inobservance thérapeutique

L'inobservance (ou non-observance) thérapeutique peut se définir par le manque d'adéquation entre les comportements du patient et les prescriptions médicales. Elle peut être intentionnelle ou non et concerner tous les aspects de la prise en charge du patient ou seulement certains points (prise de médicaments et/ou règles hygiéno-diététiques). [13]

Les défauts d'observance médicamenteuse peuvent être très variables d'un patient à l'autre. Ils peuvent aller de simples oublis ponctuels à des périodes entières de « pause », de choix entre médicaments pris et non pris lors de traitements polymédicamenteux ou encore de non-respect des posologies (sous-dosage ou surdosage), des modalités d'administration ou des horaires de prise. [13]

L'observance médicamenteuse peut être estimée grâce au rapport entre le nombre de doses prises divisé par le nombre de doses prescrites au cours d'une période donnée [14]. Pour définir l'inobservance, il existe des seuils théoriques, variables en fonction de l'état de santé du patient, qui fixent la limite en dessous de laquelle le traitement n'est plus efficace ou des complications apparaissent [15].

Ainsi, un taux d'observance de 60 % peut être considéré comme acceptable pour un traitement chronique à visée préventive, mais très insuffisant pour un traitement immunosuppresseur ou antirétroviral qui nécessite une valeur supérieure à 90-95 %. Pour un certain nombre de maladies chroniques telles que l'hypertension artérielle (HTA), un taux de 80 % est jugé suffisant ; toutefois, cette valeur n'est pas adaptée pour de nombreuses pathologies infectieuses ou cancéreuses. [13]

## 1.2. Facteurs influençant l'observance thérapeutique

L'observance n'est pas naturelle. La décision du patient d'adhérer ou non à sa thérapeutique et sa conséquence sur l'observance pourra être consciente ou inconsciente, intentionnelle (« pause » ou « vacances ») ou involontaire (oubli). Son adhésion sera variable dans le temps avec parfois une dissociation entre l'adhésion (« *Oui, je veux me soigner !* ») et la pratique (baisse de l'observance réelle). [13]

De multiples facteurs sont alors susceptibles d'influencer l'adhésion et donc l'observance thérapeutique. Ces derniers sont évitables ou non, personnels ou environnementaux et variables dans le temps. Ils peuvent être classés selon cinq dimensions d'après l'OMS : patient et/ou entourage, maladie, traitement, facteurs socio-économiques, système de soins [3].

Les principaux déterminants et leurs impacts sur l'adhésion aux traitements médicamenteux sont exposés dans le *Tableau 1*.

Tableau 1 : Principaux facteurs influençant l'adhésion et l'observance thérapeutiques des patients [16], [17], [18], [19], [20]

Dimensions	Déterminants	Impact (N = négatif / P = positif)
P- Patient et/ou entourage	P1- Savoirs théoriques	
	Connaissances et compréhension de la maladie et des Médicaments	Pas d'effet P systématique
	Niveau d'alphabétisation médicale (pas toujours significatif)	Faible niveau d'alphabétisation médicale = N
	P2- Savoirs pratiques, compétences d'autosoins, métasavoirs	Présence des différents niveaux d'habileté = P
	P3- Expériences antérieures	Expériences négatives = N Survenue d'effets indésirables = N (surtout si efficacité non ressentie) Perception de l'amélioration de son état de santé = P
	P4- Représentations liées à la maladie et aux médicaments	
	P4.1- Santé et maladie	
	Perception de la « bonne » santé	Prise en compte des représentations = P Importance d'être en « bonne santé » = P
	Perception « d'être malade » ou déni	Déni de la maladie = N
	Perception de menace pour la santé, d'une vulnérabilité	Perception d'une vulnérabilité = P Évaluation imprécise de l'état de santé ou du risque = N
	Perception de la gravité de la maladie	Perception de gravité = P
	Représentations sociales de la maladie	Positionnement social donné par la maladie = P ou N selon la représentation
	P4.2- Médicaments	
	Représentations des médicaments (génériques, placebo, automédication, etc.)	Représentations négatives du médicament = N Les représentations négatives vis-à-vis du traitement multiplient par 2,1 le phénomène de non-adhésion
	Croyances en l'utilité des médicaments	Croyance en l'utilité, la nécessité des médicaments = P
	Rapport bénéfices/risques	Perception d'efficacité, de bénéfices > risques = P

Dimensions	Déterminants	Impact (N = négatif / P = positif)
P- Patient et/ou entourage	P5- Émotions	
	Sentiment de peur, anxiété, craintes	Peur des effets indésirables = N Crainte de la dépendance aux médicaments = N
	Sentiment de honte, de culpabilité, d'échec personnel, stigmatisation sociale	Peur de « l'étiquette » = N Sentiment d'échec personnel = N
	P6- Ressources du patient	
	P6.1- Ressources externes	
	Support social perçu	Solitude, manque de support social perçu = N
	Rôle de l'environnement social	Stabilité familiale, mariage, partenariat = P Croyances de santé négatives de l'entourage influentes et force de conviction = N Soutien par les pairs = P
	P6.2- Ressources internes	
	Estime de soi, image de soi	Estime de soi, image de soi positives = P
	Sens donné à sa maladie et son traitement	Selon le sens donné à la maladie ou au traitement = autorégulation P ou N par rapport à l'adhésion
	Locus de contrôle	Difficultés de projection dans l'avenir = N
	Sentiment d'efficacité personnelle (SEP)	Locus de contrôle interne + SEP élevé = P / - SEP élevé = P Diminution du SEP = N (multiplie par 4,3 le risque de non-adhésion) Attentes fortes par rapport aux résultats = N si pas réalistes
	Motivation et stade de changement de comportement dans lequel se trouve le patient au moment de la prescription médicamenteuse	Stade de précontemplation ou contemplation (modèle transthéorique de changement de comportement de Prochaska et Di Clemente) = N

Dimensions	Déterminants	Impact (N = négatif / P = positif)
M- Maladie	M1- Troubles cognitifs, visuels, de l'audition, de déglutition, de la personnalité M2- Absence de symptômes M3- Durée de la maladie M4- Addictions (drogues, alcool, tabac) M5- État dépressif M6- Réduction de la mobilité et/ou dextérité	Présence = N « Se sentir mieux » = N Pas de symptômes = N Chronicité = N Présence = N Présence = N Présence = N
T- Traitement	T1- Complexité du traitement Nombre total de médicaments par jour Nombre de comédications associées Répartition des prises de médicaments dans la journée (fréquence) Contraintes de prises T2- Temps quotidien dédié au traitement T3- Modalités d'administration des médicaments T4- Durée du traitement T5- Coût du traitement	Nombre de médicaments > 4 = N (multiplie par 2,5 le risque de non-adhésion) Comédication = N 2 prises / jour ou plus = N Contraintes (forme galénique, conditionnement, voies d'administration, horaires, interactions médicamenteuses et alimentaires, stockage) = N Interférences avec la vie quotidienne et diminution de la qualité de vie perçue = N Couper les comprimés, adaptation de doses par rapport aux événements = N P = patchs > comprimés > injections = N Chronicité = N Coût élevé = N

Dimensions	Déterminants	Impact (N = négatif / P = positif)
SE- Facteurs démographiques et socio-économiques	<p>SE1- Ressources matérielles : revenu, travail, pauvreté</p> <p>SE2- Précarité sociale, sans domicile, statut d'immigré</p> <p>SE3- Coûts liés à prise en charge et accessibilité aux soins</p> <p>SE4- Niveau d'alphabétisation et d'études</p> <p>SE5- Barrière linguistique</p> <p>SE6- Appartenance ethnique et/ou culturelle</p>	<p>Niveau socio-économique bas = N</p> <p>Précarité sociale = N Stabilité familiale, mariage, partenariat = P</p> <p>Coût = N</p> <p>Faible niveau d'alphabétisation et d'études = N</p> <p>Présence = N</p> <p>Selon les croyances et les valeurs = P ou N</p>
SS- Système de soins	<p>SS1- Qualité de la relation thérapeutique patient-soignant</p> <p>Caractéristiques de la relation, capacités et compétences à développer par les soignants</p> <p>SS2- Organisation des soins</p> <p>Accessibilité et qualité du réseau de soins</p> <p>Disponibilité des soignants</p> <p>Structuration des messages transmis au patient</p> <p>Continuité des soins</p>	<p>Confiance, concordance, empathie, niveau important d'expertise et de compétences du soignant accordé par le patient = P</p> <p>Compétences relationnelles, communicationnelles, multiculturelles = P</p> <p>Capacités à donner des informations claires, habilité à s'adapter au niveau de langage du patient = P</p> <p>Accessibilité des soins (hôpital, pharmacie, etc.), réseau organisé = P</p> <p>Diminution des délais de rendez-vous = P</p> <p>Disponibilité de temps et d'écoute des soignants = P (meilleure qualité si temps de consultation &gt; 10 min)</p> <p>Temps dédié pour explication et harmonisation, cohérence des messages donnés au patient = P</p> <p>Suivi régulier (consultations ou contacts téléphoniques) personnalisé par un référent = P</p>



Il est intéressant de noter qu'aucun effet systématique n'a été décrit par rapport à l'âge ou au genre, car les résultats des études diffèrent notamment selon le type de pathologie (ex : risque de non-adhésion retrouvé chez l'homme célibataire ayant une rectocolite hémorragique mais également chez la femme asthmatique). Ainsi, il semble que les variables « âge » et « genre » soient sous l'influence d'autres facteurs liés au patient lui-même. Ces derniers évoluent tout au long de sa vie et plus particulièrement au cours des périodes de développement (enfants d'âge scolaire, adolescents) et de vieillissement (personnes âgées). [16]

### 1.3. Méthodes d'évaluation de l'observance

Pour étudier l'observance, il faut tout d'abord la qualifier (la repérer) puis la quantifier (mesurer à quel point le patient suit les recommandations). Aujourd'hui, il n'existe pas de *gold standard* ou méthode de référence pour évaluer l'observance, c'est pourquoi les résultats issus des différentes approches sont difficilement comparables. De plus, le choix de la méthode utilisée dépend de l'objectif de l'étude. [21], [22]

Les divers outils existants peuvent être regroupés en deux grandes catégories : les méthodes directes et les méthodes indirectes. [21]

#### 1.3.1. Méthodes directes

Les méthodes directes, présentées dans le *Tableau 2*, se basent sur des critères médicaux objectifs tels que l'observation directe par un soignant de la prise du médicament, le dosage du médicament et/ou de métabolites ainsi que le dosage de marqueurs biologiques.

*Tableau 2 : Récapitulatif des méthodes directes d'évaluation de l'observance [21], [22], [23]*

Test	Avantages	Inconvénients
Observation directe lors de la prise	Objectivité des prises Vérification de l'utilisation du médicament	Possibilité de dissimuler le médicament pour ensuite le jeter Inapplicable dans la plupart des situations de la vie quotidienne Aspect coercitif
Dosage du médicament et/ou de métabolites	Objectivité de l'administration du médicament Vérification de l'utilisation récente du médicament	Limité à l'utilisation récente du médicament Variations métaboliques intra et interpatients Coûteux
Dosage de marqueurs biologiques	Objectivité de l'administration du médicament Vérification de l'utilisation récente du médicament	Limité à l'utilisation récente du médicament Variations métaboliques intra et interpatients Coûteux

### 1.3.2. Méthodes indirectes

Les méthodes indirectes, exposées dans le *Tableau 3*, correspondent à des recueils de nature déclarative (entretien, questionnaire ou carnet de suivi), l'analyse de bases de données (renouvellements d'ordonnances à la pharmacie) et au dénombrement manuel ou à l'aide de systèmes électroniques des médicaments restants.

*Tableau 3 : Récapitulatif des méthodes indirectes d'évaluation de l'observance [21], [22], [23]*

Test	Avantages	Inconvénients
Entretien avec le patient	Facile à réaliser Non coûteux	Influencé par la façon de poser les questions et l'habilité de l'intervieweur Surestimation de l'observance
Autoquestionnaire	Facile à réaliser Peu coûteux	Faible fiabilité (résultats facilement faussés par le patient) Surestimation de l'observance
Tenue d'un carnet de suivi	Facile à réaliser Limite le risque d'oubli Peu coûteux	Aspect formel, parfois coercitif Possibilité d'erreurs, volontaires ou non
Évaluation de la réponse clinique du patient	Facile à réaliser Méthode directement reliée aux objectifs thérapeutiques Mise en valeur des bénéfices thérapeutiques	D'autres facteurs que l'observance médicamenteuse peuvent affecter la réponse clinique
Interrogatoire de l'entourage	Facile à réaliser Non coûteux	Données limitées, subjectives et peu fiables
Dénombrement des doses restantes	Facile à réaliser Peu coûteux	Pas de données sur la certitude et le rythme des prises Aspect formel et coercitif
Pilulier électronique	Données précises sur le rythme des prises	Pas de données sur la certitude des prises (seulement sur l'ouverture du pilulier) Coûteux Non disponible la plupart du temps Intrusif
Dénombrement des renouvellements d'ordonnances	Facile à réaliser Non coûteux	Le renouvellement d'une ordonnance ne garantit pas l'ingestion des médicaments Aspect formel et coercitif

### 1.3.3. Discussion : limites et biais des études de l'observance

En plus de l'absence de *gold standard* pour déterminer l'observance, aucune méthode ne possède toutes les propriétés idéales. En effet, il faudrait que l'outil utilisé [22] :

- N'induisse pas de dichotomie simpliste ;
- Ait un coût abordable ;
- Soit objectif et reproductible ;
- Permette une évaluation quantitative ;
- Soit non intrusif (c'est-à-dire ne modifiant pas le comportement du patient) ;
- Soit facile à utiliser et à analyser.

Ainsi, il est recommandé de recourir à au moins deux méthodes dont l'une devrait toujours reposer sur les dires du patient. [22]

Les études peuvent également présenter plusieurs biais qui vont impacter l'observance mesurée, parmi lesquels :

- Un biais par effet Hawthorne : survient lorsque les résultats obtenus au cours d'une expérience ne sont pas dus aux facteurs expérimentaux, mais au fait que les sujets ont conscience d'être observés ; ils peuvent alors modifier leur comportement en manifestant notamment une plus grande motivation [24] ;
- Un biais de déclaration (ou d'information) : il s'agit d'une tendance du patient à répondre ce que les professionnels de santé veulent entendre, ce qui lui permet de ne pas être confronté au jugement de ces derniers en cas d'inobservance ; ce biais comprend également le biais de mémorisation, pour lequel un patient donne une réponse erronée du fait d'un oubli [22] ;
- Un biais par « l'observance blouse blanche » (de l'anglais *white coat adherence*) : correspond à une amélioration de l'observance du patient les jours précédant et suivant le rendez-vous avec un professionnel de santé [21].

## 1.4. Conséquences de l'inobservance

L'inobservance entraîne des conséquences importantes non seulement pour le patient, mais également au niveau de la société.

### 1.4.1. Au niveau individuel

L'inobservance médicamenteuse constitue un obstacle majeur à l'obtention de résultats optimaux pour diverses maladies chroniques. Les complications engendrées, qui sont variables suivant le patient, la maladie et le traitement, comprennent entre autres l'aggravation de la pathologie, l'augmentation des comorbidités voire la mort. [25]

Pour les maladies cardio-vasculaires par exemple, une méta-analyse regroupant 21 études observationnelles ayant inclus plus de 46 000 patients a permis de montrer qu'une bonne observance permettait de réduire de moitié la mortalité. [26]

Concernant le diabète de type 2, il existe une corrélation positive entre l'inobservance médicamenteuse et le taux d'HbA1c mise en évidence dans plusieurs études. Cependant, il est compliqué d'établir une relation causale entre l'inobservance médicamenteuse et le contrôle métabolique, car ce dernier dépend également du respect des règles hygiéno-diététiques. [27]

Pour d'autres pathologies, une inobservance, même mineure, peut avoir un impact important sur le pronostic du patient. Dans les maladies infectieuses chroniques telles que l'infection au virus de l'immunodéficience humaine (VIH) ou les cancers, une rechute, une résistance aux traitements ou encore une diminution de la survie sont observées. [28], [29]

## 1.4.2. Au niveau collectif

### 1.4.2.1. Conséquences épidémiologiques

De manière générale, une mauvaise observance aggrave l'incidence d'une pathologie au sein de la population. [13]

C'est particulièrement le cas pour les pathologies infectieuses. En effet, l'inobservance d'un traitement antibiotique, notamment en termes de durée et de surconsommation, peut entraîner l'apparition et la propagation de souches résistantes [30]. Concernant les antirétroviraux, il a été démontré qu'une mauvaise observance induisait l'émergence de mutants résistants [28]. Ces derniers pourraient alors être disséminés dans la population, induisant alors une résistance primaire aux traitements chez les nouveaux infectés. Toutefois, cette théorie n'a pas été confirmée.

### 1.4.2.2. Conséquences économiques

Outre ses effets négatifs sur la santé, l'inobservance est également responsable de l'augmentation des coûts directs et indirects de santé.

#### 1.4.2.2.1. Coûts directs

Les coûts directs correspondent à la valeur de l'ensemble des ressources directement consommées par la prise en charge d'une pathologie. Ils peuvent être divisés en deux catégories [31]:

- Les coûts directs médicaux : sont associés au médicament et aux soins médicaux ou chirurgicaux (ex : coûts des médicaments, des tests diagnostiques, des consultations médicales, du traitement des éventuels effets secondaires et les frais d'hospitalisation) ;
- Les coûts directs non médicaux : représentent les dépenses non médicales engagées par le patient pour assumer le traitement de sa maladie (ex : coûts du transport domicile-hôpital, de la garde des enfants, de l'hôtellerie si nécessaire ou encore de l'adaptation du logement).

En 2014, une étude française portant sur l'observance a été réalisée par le Cercle de Réflexion de l'Industrie Pharmaceutique (CRIP) et IMS Health France. Elle s'est appuyée sur environ 170 000 patients atteints par une des six pathologies chroniques suivantes : diabète de type 2, HTA, asthme, hypercholestérolémie, ostéoporose et insuffisance cardiaque. L'observance a été mesurée selon l'indice de possession médicamenteuse (MPR) calculé grâce au rapport entre le nombre de jours de traitement délivrés divisé par le nombre de jours de la période considérée (ici 12 mois). [32]

Selon les standards internationaux, un patient est considéré comme observant si son MPR est supérieur ou égal à 80 %. Or, d'après cette étude, l'observance moyenne pour les pathologies retenues était de l'ordre de 40 %. Par ailleurs, en additionnant l'ensemble des coûts directs liés aux complications évitables grâce à une bonne observance, les auteurs estiment que le système de santé pourrait économiser chaque année 9,3 milliards d'euros pour ces six maladies chroniques. [32]

Pour chacune de ces pathologies, le *Tableau 4* indique le taux d'observance ainsi que le coût de la complication la plus fréquente relevés par l'étude CRIP / IMS Health France.

Tableau 4 : Observance des pathologies et coûts associés aux complications d'après l'étude CRIP / IMS Health France [32]

Pathologie	Observance	Complication sélectionnée	Coût de cette complication en milliards d'euros
Diabète de type 2	37 %	Maladies coronariennes	1,463
HTA	40 %	Accident vasculaire cérébral	4,400
Asthme	13 %	État de mal asthmatique sévère	0,207
Hypercholestérolémie	44 %	Infarctus du myocarde	1,382
Ostéoporose	52 %	Fractures ostéoporotiques	0,281
Insuffisance cardiaque	36 %	Œdème pulmonaire	1,592

Une autre étude s'intéressant au coût du gaspillage lié aux médicaments non utilisés (en raison d'une mauvaise observance) a été effectuée en 2008 dans une centaine d'établissements d'hébergement pour personnes âgées dépendantes (EHPAD) en France. Les auteurs ont évalué le coût moyen d'excédent par patient à environ 0,288 euros par jour, soit plus de 60 millions d'euros par an pour 574 670 résidents en EHPAD [33]. En extrapolant ces chiffres à l'ensemble des patients atteints d'une affection de longue durée (ALD) ou d'une affection chronique, cela représente plus de 3,4 milliards d'euros de pertes attribuables à l'inobservance (pour les médicaments remboursés par l'Assurance Maladie) [13].

Le montant considérable des coûts directs permet de souligner à quel point l'observance est non seulement un enjeu de santé publique, mais également un impératif budgétaire. Ainsi, une amélioration, même mineure, de l'observance permettrait de réduire drastiquement les dépenses de santé.

#### 1.4.2.2.2. Coûts indirects

Les coûts indirects rassemblent les coûts associés au changement de productivité (absentéisme ou baisse de rendement) engendré par la pathologie du patient. Il s'agit de manques à gagner puisque ce dernier ne produit pas ce qui aurait dû l'être. Ces coûts peuvent être classés en trois types [31] :

- Les coûts relatifs au temps consacré au traitement par le patient, sa famille ou son entourage ;
- Les coûts associés à l'incapacité partielle ou totale à travailler du patient ou même à son incapacité à profiter pleinement de ses loisirs consécutivement au traitement ;
- La perte de productivité économique à la suite du décès du patient.

À l'heure actuelle, il n'existe pas d'étude concernant l'impact de l'inobservance sur les coûts indirects en France. Ceci est probablement dû à la difficulté d'établir avec précision les surcoûts engendrés par une mauvaise observance.

Cette première partie a permis d'explicitier l'observance thérapeutique ainsi que les notions qui lui sont apparentées, de considérer les facteurs susceptibles de l'influencer négativement et, par conséquent, de mesurer toute son importance quant à la réussite d'un traitement médicamenteux.

Avant de s'intéresser aux BP, famille de médicaments utilisée dans diverses pathologies osseuses dont l'observance est l'une des plus faibles, il semble important de rappeler quelques points essentiels de physiologie osseuse. Cela permettra en effet d'appréhender le fonctionnement normal de ce tissu et, par la suite, de mieux comprendre le mécanisme d'action des BP.

## 2. Rappels sur le métabolisme osseux

### 2.1. Généralités

Les os constituent une structure de soutien hautement spécialisée du corps caractérisée par sa rigidité, sa dureté ainsi que son pouvoir de régénération et de réparation. Ils protègent les organes vitaux et fournissent un environnement à la moelle (pour la formation du sang et le stockage des graisses). De plus, les os agissent comme un réservoir minéral pour l'homéostasie du calcium, un réservoir de facteurs de croissance et de cytokines et ils participent à l'équilibre acido-basique. [34]

Le tissu osseux est un tissu conjonctif comprenant une matrice osseuse organique, appelée ostéoïde, qui est principalement composée de collagène de type I, de protéines non collagéniques, de facteurs de croissance et de cytokines, octroyant ainsi à l'os une certaine élasticité et flexibilité. Plusieurs cellules osseuses spécifiques sont retrouvées au niveau de cette matrice : les ostéoclastes, les ostéoblastes, les ostéocytes et les cellules bordantes. Une seconde matrice, cette fois inorganique, est déposée sur les fibrilles de collagène de l'ostéoïde. Elle est essentiellement constituée de cristaux amorphes de phosphate de calcium qui se transforment progressivement en cristaux d'hydroxyapatite (de formule  $[\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2]$ ), conférant à l'os robustesse et rigidité mécanique. [34]

Le modelage osseux correspond au processus par lequel les os modifient leur forme globale en réponse à des influences physiologiques ou à des forces mécaniques, engendrant ainsi un ajustement progressif du squelette aux forces qu'il rencontre. Les os peuvent s'élargir ou changer d'axe grâce au retrait ou à l'ajout de tissu osseux au niveau des surfaces appropriées par l'action indépendante des ostéoblastes et des ostéoclastes en réponse à des forces biomécaniques. Les os s'élargissent normalement avec le vieillissement en réponse à l'apposition périostée d'un nouveau tissu osseux et à la résorption endostéale de l'os âgé. Le modelage est moins fréquent que le remodelage à l'âge adulte sauf dans certaines pathologies où il peut être accru (hyperparathyroïdie, ostéodystrophie rénale) ou en cas de traitement par des agents anabolisants. [34]

Le remodelage osseux est un phénomène effectif tout au long de la vie qui permet l'élimination de l'os âgé grâce à la résorption osseuse puis son remplacement par de l'ostéoïde qui est progressivement minéralisé durant la formation osseuse. Ce processus est retrouvé pendant la croissance, lors de la guérison des fractures et empêche l'accumulation de microdommages osseux. Le remodelage osseux répond également aux exigences fonctionnelles de la charge mécanique. En effet, du nouvel os est ajouté aux endroits où il est nécessaire et retiré là où il ne l'est pas. Le remodelage est un processus essentiel pour maintenir à la fois la solidité osseuse, l'intégrité structurelle du squelette et l'homéostasie minérale. [34]

### 2.2. Le remodelage osseux

#### 2.2.1. Cellules participant au remodelage osseux

Le remodelage fait intervenir quatre types de cellules osseuses : les ostéoclastes, les ostéoblastes, les ostéocytes et les cellules bordantes. [35]

##### 2.2.1.1. Les ostéoclastes

Les ostéoclastes sont des cellules multinucléées très volumineuses capables de résorber le tissu osseux. Ils sont issus de précurseurs mononucléaires de la lignée des monocytes / macrophages (dérivant eux-mêmes de cellules souches hématopoïétiques). Ces précurseurs ont été identifiés dans

divers tissus, mais il semble que ceux donnant naissance aux ostéoclastes proviennent de la moelle osseuse. [35]

Les ostéoclastes se lient aux peptides localisés à la surface de la matrice osseuse grâce aux intégrines présentes dans leur membrane. Leur cytosquelette s'organise alors en un anneau d'actine favorisant la formation d'une zone d'étanchéité qui isole le compartiment de résorption de la surface osseuse environnante. Les ostéoclastes deviennent également polarisés et développent une bordure en brosse au niveau de la zone d'étanchéité. Cette bordure sécrète des ions  $H^+$  grâce à des adénosine-triphosphatases (ATPases) de type V qui acidifient le milieu afin de dissoudre la partie minérale de l'os. Des enzymes protéolytiques issues des lysosomes, telles que la cathepsine K, sont également libérées pour dégrader la matrice osseuse organique principalement composée de collagène de type I. Cela crée une lacune de résorption qui sera ensuite comblée par du nouvel os. [35]

#### 2.2.1.2. Les ostéoblastes

Les ostéoblastes sont des cellules mononucléées de forme cubique qui synthétisent la nouvelle matrice osseuse et permettent sa minéralisation ultérieure. Ils proviennent de cellules souches mésenchymateuses pluripotentes situées au niveau de la moelle osseuse. En fonction des conditions environnementales, ces cellules peuvent donner naissance à des ostéoblastes, à des chondroblastes, à des fibroblastes ou encore à des adipoblastes. [35]

Les ostéoblastes voient leur forme évoluer de plate à bombée en fonction de leur activité cellulaire. Une fois différenciés, ils s'alignent le long des surfaces osseuses nécessitant l'ajout d'ostéoïde. [35]

Ils synthétisent et sécrètent du procollagène de type I dont les extrémités sont clivées dans le milieu extracellulaire pour donner du collagène de type I. Ce dernier est déposé sur la surface osseuse sous forme de lamelles parallèles, concentriques ou non, dans le but de constituer un tissu osseux lamellaire et mature. Lorsque le tissu osseux est produit trop rapidement, par exemple au niveau des premiers os d'un fœtus et lors de la guérison des fractures, le collagène est disposé de manière aléatoire, ce qui entraîne la formation d'un tissu osseux réticulaire et immature, plus fragile que l'os lamellaire. Cependant, le tissu osseux réticulaire est progressivement remplacé par de l'os lamellaire au cours du remodelage osseux afin d'augmenter sa solidité. [35]

Les ostéoblastes produisent également des protéines non collagéniques, comme des protéoglycanes, des protéines glycosylées (dont la phosphatase alcaline (PAL)), des protéines glycosylées avec des activités potentielles d'adhésion cellulaire et des protéines contenant de l'acide  $\gamma$ -carboxyglutamique. Leurs rôles n'ont pas encore été totalement élucidés ; cependant, certaines protéines capables de lier le calcium et le phosphate, telles que l'ostéocalcine, l'ostéopontine et la sialoprotéine osseuse, participeraient à la régulation de la minéralisation osseuse. [35]

Par ailleurs, ces cellules libèrent de petites vésicules qui se lient à la matrice osseuse nouvellement formée. Celles-ci permettent de concentrer le calcium et le phosphate et de détruire, grâce à la PAL, les inhibiteurs de la minéralisation comme le pyrophosphate inorganique (PPi) et les protéoglycanes. [35]

Enfin, les ostéoblastes participent à la régulation de l'activité des ostéoclastes. [35]

En effet, ils sécrètent du ligand du récepteur activateur du facteur nucléaire  $\kappa B$  (RANKL) et du facteur de stimulation des colonies de macrophages (M-CSF), deux cytokines essentielles à l'ostéoclastogénèse. [35]

Ils produisent également de l'ostéoprotégérine (OPG), une protéine leurre qui possède une forte affinité pour le RANKL. Elle est capable de se fixer sur ce dernier et d'empêcher sa liaison au

récepteur activateur du facteur nucléaire  $\kappa$ B (RANK) des précurseurs des ostéoclastes, bloquant ainsi leur activation et leur différenciation en ostéoclastes. [35]

Une fois la synthèse du nouveau tissu osseux achevée, les ostéoblastes peuvent se transformer en ostéocytes ou en cellules bordantes ou bien subir une apoptose. [35]

#### 2.2.1.3. Les ostéocytes

Les ostéocytes sont des cellules aplaties et fusiformes qui correspondent à des ostéoblastes dont la différenciation est terminée. À l'issue de la formation osseuse, certains ostéoblastes sont emmurés dans la matrice qu'ils ont synthétisée. Ils vont alors progressivement cesser de sécréter de l'ostéoïde et rester piégés dans une lacune (appelée ostéoplaste) entourée d'os minéralisé. [35]

Les ostéocytes sont les cellules les plus abondantes de l'os. Ils communiquent entre eux et avec le milieu environnant (ostéoblastes et cellules bordantes) grâce à de multiples prolongements cytoplasmiques *via* des jonctions communicantes nécessaires à leur maturation, à leur activité et à leur survie. Ils agissent comme des capteurs mécaniques et réalisent une transduction des signaux de stress, provenant de la flexion ou de l'étirement des os, en activité biologique. De ce fait, ces cellules peuvent contrôler les activités ostéoblastiques et ostéoclastiques. [35]

Bien qu'ils soient moins actifs que les ostéoblastes, les ostéocytes expriment différentes protéines matricielles qui favorisent l'adhésion intercellulaire et participent à la régulation de la minéralisation osseuse. Grâce à leurs lysosomes, ils possèdent également une activité phagocytaire et peuvent ainsi participer à l'ostéolyse. [35]

Les ostéocytes permettent donc de soutenir la structure et le métabolisme osseux. [35]

#### 2.2.1.4. Les cellules bordantes

Les cellules bordantes sont des cellules aplaties et allongées qui correspondent à des ostéoblastes sous forme quiescente. Lorsque les ostéoblastes ont terminé la synthèse du nouveau tissu osseux, ils peuvent se transformer en cellules bordantes et ainsi recouvrir la surface de l'os nouvellement formé. [35]

Les cellules bordantes sont situées en périphérie des os, au niveau des surfaces osseuses quiescentes qui ne subissent pas de résorption ni de formation osseuse. Elles forment une barrière qui empêche la résorption osseuse par les ostéoclastes. En fonction des stimuli, les cellules bordantes peuvent se redifférencier en ostéoblastes actifs et entamer une nouvelle formation osseuse ou laisser place aux ostéoclastes pour la résorption osseuse. [35]

### 2.2.2. Les phases du remodelage osseux

Le remodelage osseux peut être divisé en cinq phases successives présentées en *Figure 2*, à savoir : l'activation, la résorption, l'inversion, la formation et la quiescence. Celles-ci nécessitent l'action coordonnée des ostéoclastes et des ostéoblastes au sein d'une structure anatomique temporaire appelée unité multicellulaire de base (BMU) qui comprend également un capillaire sanguin. [36]



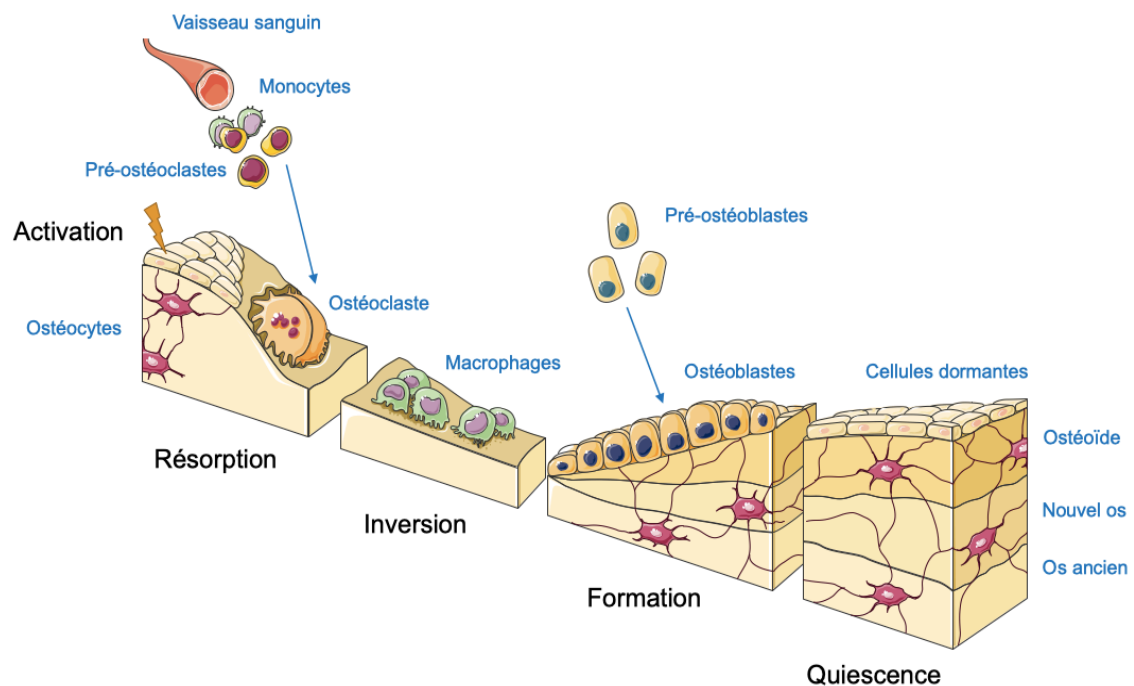


Figure 2 : Les différentes phases du remodelage osseux (tiré et adapté de Servier Medical Art [37])

#### 2.2.2.1. Phase d'activation

La surface osseuse, recouverte par des cellules bordantes (ostéoblastes quiescents), est dans un état de repos. [35]

Sous l'action de signaux hormonaux (hormone parathyroïdienne (PTH), vitamine D, prostaglandine E2, etc.) ou mécaniques (contraintes, microdommages, etc.), les ostéoblastes et autres cellules stromales produisent du RANKL et du M-CSF. Ces facteurs permettent de recruter les précurseurs mononucléés des ostéoclastes dans la circulation sanguine et de les activer. Ces derniers se différencient et fusionnent ensuite pour former des ostéoclastes multinucléés. La sécrétion d'OPG permet également de contrôler le nombre et donc l'activité des ostéoclastes. [34], [35]

En parallèle, les cellules bordantes se rétractent puis forment une voûte au-dessus du BMU de manière à délimiter la zone de remodelage osseux. [36]

Les ostéoclastes se fixent alors à la surface osseuse pour débiter la résorption osseuse. [35]

#### 2.2.2.2. Phase de résorption

Les ostéoclastes sécrètent des ions  $H^+$  au niveau du compartiment de résorption qui permettent d'abaisser le pH à 4,5 afin de dissoudre la matrice inorganique de l'os (phase minérale). Ils libèrent ensuite des enzymes protéolytiques pour digérer la matrice organique. Il en résulte la formation d'une cavité appelée lacune de Howship au niveau de l'os trabéculaire ou canal de Havers au niveau de l'os cortical. [34], [35]

Une fois leur tâche accomplie, les ostéoclastes meurent par apoptose, ce qui met fin à la résorption. [35]

Cette étape dure environ deux semaines. [36]

#### 2.2.2.3. Phase d'inversion

Des macrophages viennent compléter la résorption en éliminant les débris de matrice protéique laissés par les ostéoclastes, permettant ainsi de lisser le fond de la lacune. [34]

Les signaux de couplage reliant la fin de la résorption au début de la formation sont encore inconnus aujourd'hui. Plusieurs ont été proposés, parmi lesquels des facteurs dérivés de la matrice osseuse comme le facteur de croissance transformant  $\beta$  (TGF- $\beta$ ), les facteurs de croissance ressemblant à l'insuline 1 et 2 (IGF-1 et 2), le facteur de croissance dérivé des plaquettes (PDGF), les protéines osseuses morphogénétiques (BMP) ou encore les facteurs de croissance des fibroblastes (FGF). Ces facteurs, libérés de la matrice osseuse lors de la résorption, permettraient de recruter les précurseurs des ostéoblastes et favoriseraient leur prolifération et leur différenciation. [34]

Avant l'étape de la formation osseuse, les préostéoblastes synthétisent une substance cimentée sur laquelle le nouveau tissu osseux se fixera. Cette ligne de cémentation permet de distinguer le nouvel os de l'ancien. [34]

Cette étape se termine au bout de quatre à cinq semaines. [36]

#### 2.2.2.4. Phase de formation

Les ostéoblastes synthétisent la nouvelle matrice organique (ostéoïde) essentiellement composée de collagène de type I et d'autres protéines non collagéniques afin de remplir les cavités creusées par les ostéoclastes. Ils régulent également la minéralisation de cette matrice en concentrant le calcium et le phosphate (pour favoriser la formation des cristaux d'hydroxyapatite) et en détruisant les inhibiteurs de la minéralisation. [35]

La minéralisation commence 30 jours environ après la formation de l'ostéoïde. Au niveau de l'os trabéculaire, ce processus se termine 90 jours après le dépôt de l'ostéoïde, tandis qu'au niveau de l'os cortical il se termine au bout de 130 jours. [34]

À la fin de la formation osseuse, entre 50 et 70 % des ostéoblastes subissent une apoptose, le reste se transformant en ostéocytes (restent emmurés dans la matrice osseuse nouvellement synthétisée) ou en cellules bordantes (recouvrent l'os nouvellement formé). [35]

Cette étape prend environ quatre mois. [36]

#### 2.2.2.5. Phase de quiescence

Une fois la minéralisation achevée, l'os entre dans une phase de quiescence. [34]

Cette seconde partie a permis de rappeler la physiologie osseuse et de souligner le fait que le tissu osseux est loin d'être aussi inerte qu'on pourrait le croire. Il s'agit d'un organe complexe qui nécessite une parfaite coordination entre les ostéoblastes et les ostéoclastes afin de s'adapter aux changements environnementaux et de conserver son intégrité.

Ainsi, un déséquilibre dans le processus de remodelage osseux tel qu'une augmentation de l'activité ostéoclastique peut avoir de lourdes conséquences sur la structure osseuse. C'est là qu'interviennent les BPs, médicaments utilisés dans de nombreuses pathologies osseuses pour leur effet antirésorptif.

### 3. Bisphosphonates

#### 3.1. Historique

Les BP, appelés à tort diphosphonates dans le passé, sont connus depuis le milieu du XIX<sup>ème</sup> siècle et ont été synthétisés pour la première fois en 1865 en Allemagne. Ils étaient alors utilisés dans les industries de textile, d'engrais et de pétrole pour leur capacité à inhiber la précipitation du carbonate de calcium. Il faudra attendre près d'un siècle avant que les propriétés biologiques des BP ne commencent à être exploitées à des fins médicales. [38]

À la fin des années soixante, Fleisch et ses collègues mettent en évidence la présence de polyphosphates, dont le PPI, dans le plasma et les urines et remarquent leur capacité à inhiber la précipitation et la dissolution du phosphate de calcium *in vitro*. Par ailleurs, ils constatent que le PPI empêche la formation de calcifications ectopiques *in vivo*. [38], [39]

Néanmoins, ce dernier est rapidement hydrolysé par la pyrophosphatase, une enzyme très présente dans les tissus de l'organisme, c'est pourquoi il ne peut être utilisé en thérapeutique. Ainsi, les chercheurs se sont orientés vers des analogues structuraux des PPI résistants à cette hydrolyse : les BP. [40]

#### 3.2. Structure chimique

Comme l'indique la *Figure 3*, les BP sont des molécules de synthèse dont la structure est similaire à celle du PPI, un régulateur endogène de la minéralisation osseuse. [41]

Toutefois, contrairement au PPI qui possède deux groupements phosphates reliés par une liaison P-O-P facilement hydrolysable, les BP sont constitués de deux groupements phosphonates unis par une liaison P-C-P stable et non hydrolysable ; ces deux derniers étant identiques, d'où le nom de BP. Par ailleurs, comme les deux liaisons C-P sont situées sur le même atome de carbone, les BP sont qualifiés de géminés. Le carbone central est également lié de manière covalente à deux chaînes latérales, désignées habituellement par R1 et R2. En fonction de la structure de ces chaînes, les BP auront des propriétés physico-chimiques et biologiques variées. [40], [41]

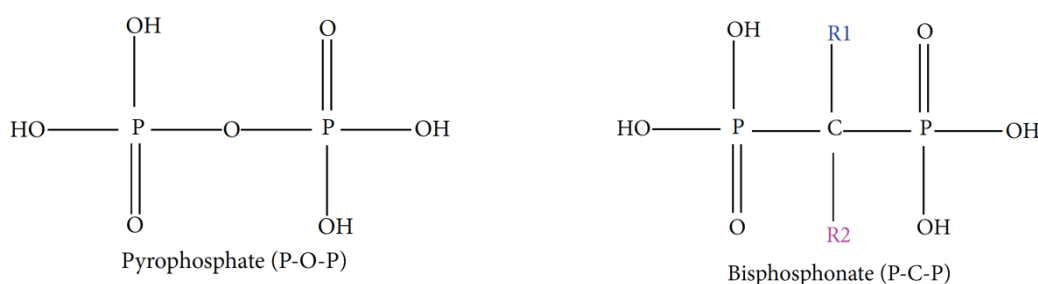


Figure 3 : Analogie entre les structures chimiques du PPI et des BP [42]

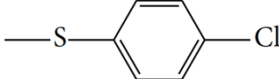
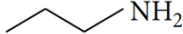
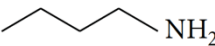
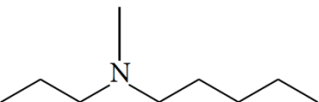
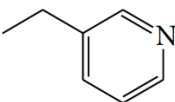
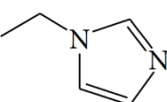
De plus, la composition de la chaîne R2 permet de classer les BP en trois générations [43] :

- Ceux ne contenant pas d'atome d'azote = BP « simples » : première génération → **étidronate, clodronate et tiludronate**.
- Ceux contenant un atome d'azote = aminobisphosphonates (N-BPs) :

- Inclus dans une chaîne latérale aliphatique (sous la forme d'une alkylamine primaire) : deuxième génération → **pamidronate** et **alendronate** ;
- Inclus dans une chaîne latérale aliphatique (sous la forme d'une alkylamine tertiaire) ou cyclique : troisième génération → **ibandronate**, **risédronate** et **zolédronate**.

Le *Tableau 5* expose les différentes structures chimiques des BPs ci-dessus.

*Tableau 5 : Structures chimiques des BPs utilisés en thérapeutique chez l'Homme [42]*

Génération	Dénomination commune internationale (DCI)	R1	R2
1 <sup>ère</sup> génération	Étidronate	—OH	—CH <sub>3</sub>
	Clodronate	—Cl	—Cl
	Tiludronate	—H	—S— 
2 <sup>ème</sup> génération	Pamidronate	—OH	
	Alendronate	—OH	
3 <sup>ème</sup> génération	Ibandronate	—OH	
	Risédronate	—OH	
	Zolédronate	—OH	

### 3.3. Effets biologiques

Les BPs entraînent deux effets biologiques principaux : une inhibition de la calcification (à dose élevée) et une inhibition de la résorption osseuse. [40]

#### 3.3.1. Inhibition de la calcification

L'inhibition de la calcification est due à un mécanisme physico-chimique. En effet, tout comme le PPI, les BPs possèdent une forte affinité pour le calcium, c'est pourquoi ils ciblent les cristaux d'hydroxyapatite présents en quantité importante au niveau des os. [40], [44]

Les BPs peuvent alors former deux types de liaisons présentés en *Figure 4* [40], [41] :

- Une liaison bidentée (ex : clodronate) : un atome d'oxygène de chaque groupe phosphonate se lie avec un atome de calcium de l'hydroxyapatite ;

- Une liaison tridentée (ex : la plupart des BPs) : l'atome d'oxygène du groupement hydroxyle de la chaîne latérale R1 se lie également à un atome de calcium de l'hydroxyapatite, créant ainsi un troisième de liaison qui permet de renforcer cette dernière.

En outre, il semblerait que la chaîne latérale R2 des N-BPs puisse influencer l'affinité des BPs pour les os, grâce à la capacité de l'atome d'azote à interagir avec les cristaux d'hydroxyapatite. [45]

Une fois adsorbés, les BPs inhibent à la fois la précipitation et la dissolution des cristaux de phosphate de calcium, bloquant ainsi leur transformation en hydroxyapatite et donc la calcification. [40]

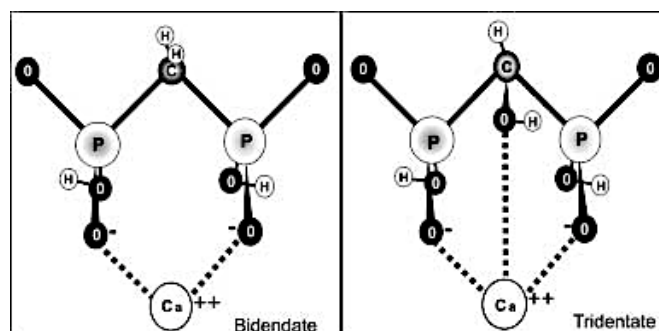


Figure 4 : Types de liaisons possibles entre les BPs et les cristaux d'hydroxyapatite [46]

Plusieurs études menées sur les animaux ont permis de mettre en évidence la capacité des BPs à prévenir la formation de calcifications ectopiques à différents niveaux de l'organisme. Par exemple, ces derniers entraînent une inhibition des calcifications induites expérimentalement au niveau de nombreux tissus mous, une inhibition de la calcification des prothèses valvulaires cardiaques, une diminution de la formation de calculs urinaires induits expérimentalement ou encore une diminution de la formation du tartre dentaire. [40]

Chez l'Homme, les premières études portant sur la sclérodémie, la dermatomyosite et la calcinose universelle n'ont pas vraiment été concluantes. Concernant l'urolithiase, la dose efficace était tellement élevée qu'elle provoquait également une inhibition de la minéralisation osseuse normale. [40]

Pour la majorité des espèces, la dose quotidienne de BP permettant d'inhiber la minéralisation est de l'ordre de 5-20 mg/kg, en administration parentérale. Cette inhibition, réversible à l'arrêt du traitement, est également responsable d'une diminution de la production du calcitriol (forme active de la vitamine D) et de l'absorption intestinale de calcium. [40]

De meilleurs résultats ont cependant été obtenus dans la prévention du tartre au niveau des dents ; ainsi, des dentifrices contenant des BPs ont pu être commercialisés dans plusieurs pays. Des rapports prometteurs ont également été publiés sur différents types d'ossification ectopique tels que la fibrodysplasie ossifiante progressive, les ossifications secondaires à une lésion de la moelle épinière, un traumatisme crânien et une arthroplastie totale de hanche. [40], [44]

Néanmoins, à cause de leur capacité à inhiber la minéralisation des tissus calcifiés normaux lorsqu'ils sont administrés à dose élevée, les BPs ne peuvent être utilisés en thérapeutique pour prévenir les calcifications ectopiques. [40], [44]

### 3.3.2. Inhibition de la résorption osseuse

L'inhibition de la résorption osseuse peut être expliquée par des mécanismes aux niveaux cellulaire et moléculaire. [41]

#### 3.3.2.1. Au niveau cellulaire

Comme les BPs possèdent une forte affinité pour le calcium, ils ciblent les os et plus particulièrement les sites de remodelage osseux, car les cristaux d'hydroxyapatite y sont plus exposés. [47], [48]

Au cours de la résorption osseuse, les ostéoclastes sécrètent des ions  $H^+$  au niveau du compartiment de résorption, acidifiant ainsi le pH de ce microenvironnement. Cela entraîne la dissolution de la phase minérale de l'os qui est essentiellement composée de cristaux d'hydroxyapatite, libérant également les BPs qui y étaient adsorbés. [44]

Or, la capacité des BPs à chélater le calcium est diminuée dans un environnement à pH acide à cause d'une protonation des groupements phosphonates. Localement, cela provoque une augmentation de la concentration de BPs en solution ou sous forme de sels de calcium. [41]

Une fois libérés de la surface osseuse, les BPs agissent de plusieurs manières pour inhiber la résorption osseuse.

Tout d'abord, ils peuvent inhiber la formation des ostéoclastes matures en prévenant la fusion de leurs précurseurs. [49], [50]

Ils peuvent par ailleurs altérer directement les ostéoclastes présents sur le site de remodelage osseux. En effet, les BPs libres s'accumulent au niveau de la lacune de résorption et sont assimilés par les ostéoclastes grâce à une endocytose. Par la suite, ils affectent la morphologie des ostéoclastes et induisent leur apoptose. [50]

Enfin, ces molécules peuvent également stimuler la production d'un facteur inhibiteur d'ostéoclastes chez les ostéoblastes. [51], [52]

Il est intéressant de noter que l'apoptose déclenchée par une exposition aux BPs ne se limite pas seulement aux ostéoclastes. En effet, certains macrophages (comme la lignée cellulaire murine J774) et certaines lignées cellulaires humaines de myélome subissent également une apoptose après un traitement par N-BPs *in vitro*. [50]

#### 3.3.2.2. Au niveau moléculaire

Le mécanisme d'action des BPs assimilés par les ostéoclastes diffère en fonction de la présence ou non d'un atome d'azote dans leur chaîne latérale R2.

##### 3.3.2.2.1. Bisphosphonates simples

Les BPs simples (première génération), qui ressemblent plus au PPI que les N-BPs, sont métabolisés en analogues de l'adénosine-triphosphate (ATP) non hydrolysables, comme le montre la *Figure 5*. L'accumulation intracellulaire de ces analogues entraîne une inhibition des enzymes ATP-dépendantes dont l'ATPase de type V présente chez les ostéoclastes. Cela altère le métabolisme et les fonctions des ostéoclastes, provoquant ainsi leur apoptose. Les BPs simples semblent donc agir comme des prodrogues qui sont converties en métabolites actifs après avoir été absorbées par les ostéoclastes. [50], [53]

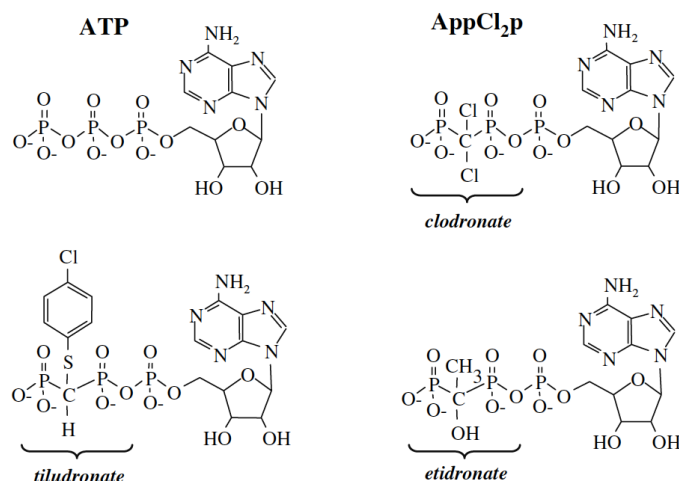


Figure 5 : Structure de l'ATP et des métabolites analogues de l'ATP du clodronate, tiludronate et étidronate [54]

### 3.3.2.2.2. Aminobisphosphonates

Les N-BPs (deuxième et troisième générations) interfèrent principalement avec la voie du mévalonate, comme exposé en Figure 6. À ce niveau, ils inhibent la farnésyl-pyrophosphate synthase (FPP synthase), une enzyme participant à la production du cholestérol, de certains stérols et de lipides isopréniques tels que l'isopentenyl-pyrophosphate (IPP), le farnésyl-pyrophosphate (FPP) et le géranylgeranyl-pyrophosphate (GGPP). [53]

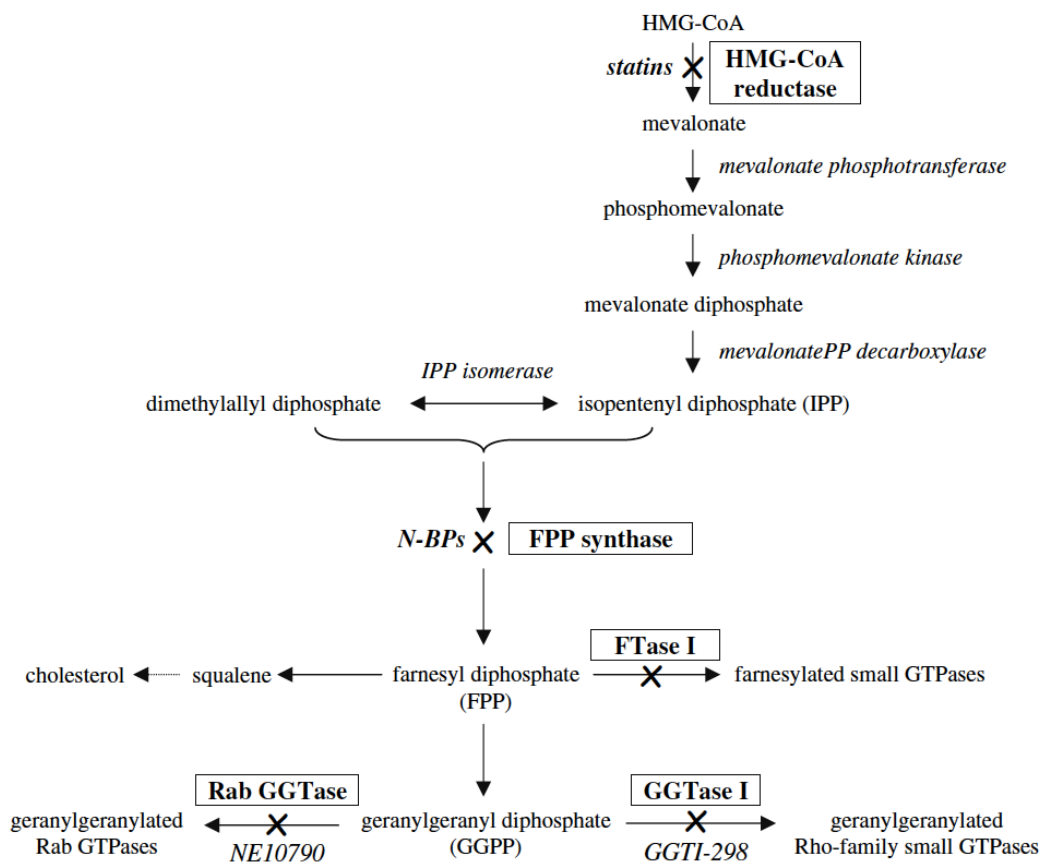


Figure 6 : Schéma de la voie du mévalonate et conséquences de l'inhibition de la FPP synthase par les N-BPs [54]

Or, le FPP et le GPP sont nécessaires aux modifications post-traductionnelles (prénylation) de certaines petites guanosine-triphosphatases (GTPases), parmi lesquelles Ras, Rab, Rho et Rac. Il s'agit de protéines de signalisation importantes qui régulent de nombreux processus cellulaires importants pour la fonction ostéoclastique dont les arrangements du cytosquelette, la bordure en brosse, le transport de vésicules et l'apoptose [55], [56], [57]. La prénylation de ces protéines permet leur ancrage au niveau de la membrane cellulaire et pourrait participer aux interactions protéine-protéine [53].

Ainsi, l'inhibition de la voie du mévalonate et l'absence de prénylation des GTPases pourraient expliquer la majorité des effets des N-BPs sur les fonctions des ostéoclastes, présentés en *Figure 7*, à savoir : une perte de la bordure en brosse, une désorganisation du cytosquelette d'actine, une perturbation du transport membranaire et intracellulaire des protéines (dont la pompe à protons ATPase), une désorganisation de la signalisation intracellulaire par les intégrines ainsi que l'induction de l'apoptose des ostéoclastes. [41]

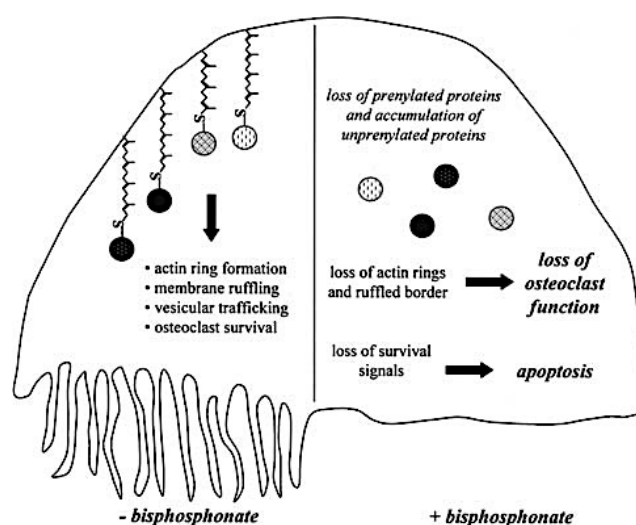


Figure 7 : Conséquences de l'inhibition de la FPP synthase par les N-BPs [54]

#### Remarque :

Les statines, molécules utilisées dans le traitement de l'hypercholestérolémie, sont également des inhibiteurs de la voie du mévalonate et préviennent la prénylation des protéines en inhibant cette fois l'hydroxyméthylglutaryl-coenzyme A (HMG-CoA) réductase. *In vitro*, elles sont plus efficaces que les BPs pour inhiber la formation des ostéoclastes et la résorption osseuse. *In vivo*, elles n'ont cependant pas d'effet sur le renouvellement osseux, car elles sont absorbées de manière sélective par le foie plutôt que par les os. [50], [54]

### 3.3.3. Autres effets biologiques

#### 3.3.3.1. Effet sur la formation osseuse

Les BPs entraînent des bilans calciques et osseux positifs dont les mécanismes ne sont pas totalement élucidés. Cependant, plusieurs hypothèses ont été proposées.

L'une de ces explications concernerait le renouvellement osseux : lorsque les BPs sont administrés, ils provoqueraient une diminution de la résorption osseuse, mais cette dernière ne serait



pas immédiatement suivie par une baisse de la formation osseuse. Cela conduirait alors à une augmentation temporaire de la calcémie. [40]

Une seconde piste serait de considérer que la diminution du renouvellement osseux provoquée par les BPs soit à l'origine d'un remodelage plus tardif de l'os récemment formé. Ainsi, celui-ci aurait plus de temps pour se minéraliser. Ce phénomène serait à l'origine d'une teneur en calcium plus importante et, par conséquent, d'une densité et d'un contenu minéral osseux plus élevés sans pour autant augmenter la masse osseuse réelle. [40]

Une autre hypothèse porterait sur la diminution de la profondeur de résorption au niveau des sites de remodelage individuels. En effet, cette dernière ne s'accompagnerait pas d'une baisse de la formation osseuse dans les BMU, engendrant ainsi un bilan osseux local positif au niveau des BMU. [40]

Enfin, une dernière explication serait que les BPs soient capables de provoquer une augmentation de la formation osseuse au niveau des BMU. [40]

### 3.3.3.2. Effet antitumoral

Les BPs, et plus particulièrement les N-BPs, possèdent de multiples effets antitumoraux *in vitro*. Ces effets ont notamment été observés avec des cellules tumorales issues de différents types de lignées cellulaires humaines (myélome, sein, prostate, pancréas). Ils augmentent proportionnellement à la concentration des BPs utilisée et à leur puissance antirésorptive. [58]

Tout d'abord, les N-BPs sont capables d'inhiber l'adhésion des cellules tumorales à la matrice osseuse (qu'elle soit minéralisée ou non). Cependant, le mécanisme d'action de cette inhibition reste inconnu. [58]

Les N-BPs bloquent également l'invasion tumorale en inhibant l'activité des métalloprotéases nécessaires à la dégradation de la membrane basale. Pour cela, ils chélatent un atome de zinc présent au niveau du site catalytique qui est nécessaire à l'activité protéolytique de ces protéases. [58]

Enfin, les N-BPs inhibent la prolifération tumorale grâce à leurs effets cytostatiques et proapoptotiques, soit en bloquant le cycle cellulaire, soit en faisant entrer les cellules tumorales en apoptose. [58]

Par ailleurs, lorsque les ostéoclastes résorbent l'os, il s'ensuit une libération des facteurs de croissance stockés dans la matrice osseuse qui vont accélérer la croissance tumorale. Ainsi, en inhibant la résorption osseuse, les N-BPs affectent indirectement la croissance tumorale en bloquant le relargage local de ces facteurs de croissance. [58]

Les N-BPs peuvent aussi stimuler la prolifération et l'activité cytotoxique d'une sous-population de lymphocytes T, les lymphocytes T  $\gamma\delta$ , qui sont capables de reconnaître et détruire un large spectre de tumeurs [59]. En effet, en inhibant la FPP synthase, les N-BPs entraînent l'accumulation de différents métabolites de la voie du mévalonate, parmi lesquels l'IPP qui est un agoniste capable d'activer ces lymphocytes [54].

Il est intéressant de noter que lorsque certains N-BPs sont administrés de manière simultanée avec d'autres agents antinéoplasiques, une synergie importante se produit. [58]

### 3.3.3.3. Effet antiangiogénique

*In vitro* et sur plusieurs modèles animaux, le zolédronate et le pamidronate sont capables d'inhiber l'angiogenèse, processus physiologique complexe qui permet la formation de nouveaux vaisseaux sanguins à partir de vaisseaux préexistants au cours de la croissance ou de la réparation tissulaire. [60]

En dehors de la formation placentaire, de l'embryogenèse, de la cicatrisation des plaies et de la reconstruction de l'endomètre après les menstruations, ce processus est relativement rare chez l'adulte. Cependant, l'angiogenèse est une caractéristique pathologique de nombreuses maladies telles que la polyarthrite rhumatoïde, le psoriasis et le rejet de greffe. [60]

*In vitro*, le zolédronate inhibe la prolifération des cellules endothéliales de la veine ombilicale humaine (HUVEC) induite par du sérum fœtal de veau, du facteur de croissance basique des fibroblastes (bFGF) et du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF). [60]

De plus, selon la dose administrée, ce N-BP module l'adhésion et la migration cellulaires tout en augmentant l'apoptose des cellules endothéliales. Le zolédronate est également capable de réduire le bourgeonnement capillaire au niveau de modèles *ex vivo* d'anneaux aortiques de rat et de membrane chorioallantoïde embryonnaire de poulet. [60]

Enfin, lorsqu'il est administré *in vivo* par voie systémique à des souris, ce N-BP inhibe puissamment l'angiogenèse induite par des implants sous-cutanés (SC) imprégnés de bFGF. [60]

Chez les patients atteints de cancer métastatique osseux et traités par pamidronate, une diminution du taux de VEGF circulant a été observée pendant plusieurs jours. [61]

Cet effet antiangiogénique permettrait d'expliquer en partie l'effet antitumoral induit par les BP et serait comparable à l'effet de la radiothérapie qui altère le métabolisme osseux en provoquant une hypovascularisation, une hypocellularité et une hypoxie. [62]

#### 3.3.3.4. Effet sur l'inflammation

En inhibant la FPP synthase, les N-BPs entraînent l'accumulation d'IPP qui active les lymphocytes T  $\gamma\delta$ . Ces derniers sécrètent alors des cytokines pro-inflammatoires telles que le facteur de nécrose tumorale  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) et l'interleukine 6 (IL-6), provoquant ainsi une inflammation. [63]

Ce phénomène est notamment retrouvé chez les patients ayant reçu une administration intraveineuse (IV) de N-BPs et se manifeste par un syndrome pseudo-grippal, qui est généralement prévenu avec du paracétamol. [64]

Cependant, lorsque les N-BPs sont pris de manière chronique à dose élevée, ils semblent avoir des effets anti-inflammatoires. En effet, l'administration répétée de pamidronate *per os* (PO) ou en IV chez des patients atteints de pathologies chroniques et inflammatoires a entraîné une diminution significative de la vitesse de sédimentation (VS) et de la protéine C réactive (CRP). À l'heure actuelle, la compréhension du mécanisme d'action responsable de cette propriété anti-inflammatoire des N-BPs demeure incomplète. [64]

#### 3.3.3.5. Autres effets non osseux

En plus des os, les N-BPs peuvent agir sur d'autres types de tissus et cellules que sont les précurseurs des ostéoclastes, les cellules tumorales, les macrophages et les lymphocytes T  $\gamma\delta$ . Cela s'explique probablement par le fait que les N-BPs soient capables de pénétrer à l'intérieur de ces cellules et d'inhiber la voie du mévalonate. [50]

Un autre aspect intéressant des N-BPs concerne les observations menées sur des parasites protozoaires. En effet, la croissance de ces derniers peut être inhibée par l'action des N-BPs sur la FPP synthase. Parmi les protozoaires étudiés, les genres *Entamoeba*, *Plasmodia*, *Trypanosoma*, *Toxoplasma*, *Cryptosporidia* et *Leishmania* spp. en font partie. [50]

### 3.4. Relations structure-activité

Les caractéristiques moléculaires des BP nécessaires à leur activité biologique ont été définies au cours des premières études portant sur ces composés [50] et sont illustrées en *Figure 8*.

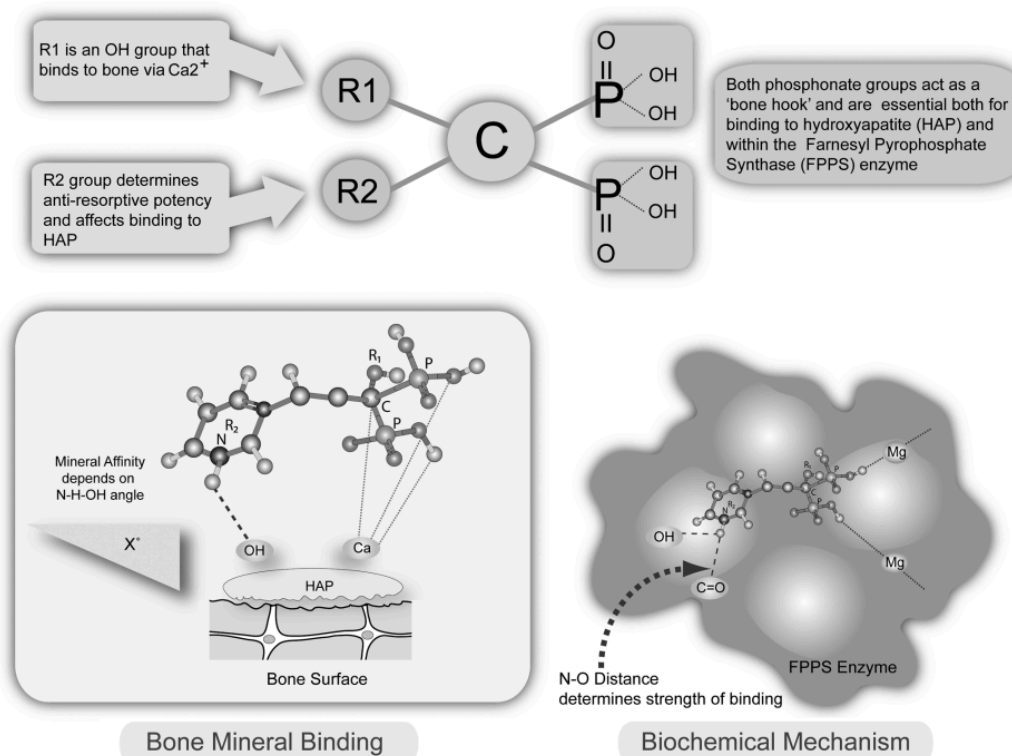


Figure 8 : Relations structure-activité des BP [65]

#### 3.4.1. Affinité des BP pour le tissu osseux minéral

Le groupement P-C-P est responsable de la forte affinité des BP pour les cristaux d'hydroxyapatite et permet une grande variété dans la structure des molécules basée sur la substitution des chaînes latérales R1 et R2. [66]

Les BP, comme le PPi, peuvent chélater les ions calcium grâce à une liaison bidentée qui fait intervenir un atome d'oxygène de chacun des groupements phosphonates. L'affinité des BP pour le calcium est donc renforcée lorsque la chaîne latérale R1 est un groupement hydroxyle (ex : étidronate) et non plus un halogène (ex : clodronate), car cela permet de faire une liaison tridentée avec les ions calcium. [66]

#### 3.4.2. Capacité des BP à inhiber la résorption osseuse

La capacité des BP à inhiber la résorption osseuse *in vitro* et *in vivo* nécessite également un groupement P-C-P.

En effet, les modifications des groupements phosphonates qui réduisent l'affinité pour le calcium (ex : méthylation d'un ou deux phosphonates) ou la substitution de la liaison P-C-P par une liaison P-C-C-P ou P-N-P réduisent de manière considérable la puissance antirésorptive des molécules. [67]

La structure de la chaîne latérale R2 est également essentielle.

Les BP<sub>s</sub> contenant un groupement avec une amine primaire (ex : pamidronate et alendronate) sont 100 fois plus puissants que ceux qui n'en possèdent pas (ex : étidronate et clodronate). La méthylation de ces groupements aminés ou leur inclusion dans un hétérocycle augmentent également leur pouvoir antirésorptif. Ainsi, les BP<sub>s</sub> contenant une chaîne R2 avec une amine secondaire ou tertiaire (ex : ibandronate, risédronate et zolédronate) font partie des BP<sub>s</sub> les plus puissants (environ 10 000 fois plus que l'étidronate). [50], [67]

Cependant, un changement mineur de la structure ou de la conformation en trois dimensions de la chaîne R2 peut modifier de manière importante la puissance de la molécule. Par exemple, l'ajout d'un groupement méthylène sur la chaîne R2 a permis de multiplier le pouvoir antirésorptif de l'alendronate par 10 comparée à celle du pamidronate. [67]

Cela a permis de déterminer la longueur optimale de la chaîne latérale R2 qui semble être de quatre carbones (incluant l'atome de carbone géminé) comme dans l'alendronate. [68]

La position de l'atome d'azote à l'intérieur d'un hétérocycle peut également influencer le pouvoir antirésorptif de la molécule. Cela suggère que les BP<sub>s</sub> interagissent avec au moins une autre cible moléculaire contenant un site de liaison complémentaire à la structure de la chaîne R2. Ainsi, une altération de cette structure peut affecter la capacité des BP<sub>s</sub> à se lier ou à inhiber l'activité de ces cibles. [67]

Enfin, l'analyse du pharmacophore des BP<sub>s</sub> a permis de mettre en évidence la nécessité d'un positionnement particulier de l'atome d'azote à l'intérieur de la chaîne R2. Ce dernier doit se situer à une distance critique du groupement P-C-P et être dans une configuration spatiale particulière afin d'obtenir une puissance maximale. Ce principe a ensuite été utilisé pour prédire les caractéristiques requises dans la conception chimique de nouveaux composés plus actifs. [53]

La puissance antirésorptive des BP<sub>s</sub> a été déterminée grâce au modèle de Schenk. Ce modèle permet de déterminer la dose de BP<sub>s</sub> nécessaire pour induire une ostéopétrose chez de jeunes rats en croissance, c'est-à-dire une augmentation de la densité osseuse due à une baisse de l'activité des ostéoclastes en prenant celle de l'étidronate comme référence. [68]

La gradation de la puissance évaluée chez le rat correspond assez bien à celle trouvée chez l'Homme. [40]

Comme indiqué dans le *Tableau 6*, les BP<sub>s</sub> de première génération, qui possèdent une courte chaîne latérale R2 et pas d'atome d'azote, sont les moins puissants. L'ajout d'une amine primaire et l'allongement de la chaîne latérale R2 a permis de multiplier plus de 100 fois la puissance des BP<sub>s</sub> de deuxième génération. Enfin, la puissance des BP<sub>s</sub> de troisième génération est encore plus importante, grâce à la présence d'une amine tertiaire dans la chaîne latérale R2. À l'heure actuelle, les BP<sub>s</sub> possédant un hétérocycle dans lequel se trouve l'amine tertiaire sont donc ceux ayant le pouvoir antirésorptif le plus conséquent.

*Tableau 6 : Puissance relative d'inhibition de la résorption osseuse des BP<sub>s</sub> chez le rat [40]*

Génération	DCI	Puissance relative d'inhibition de la résorption osseuse
1 <sup>ère</sup> génération	Étidronate	1x
	Clodronate	10x
	Tiludronate	10x
2 <sup>ème</sup> génération	Pamidronate	100x
	Alendronate	> 100x - < 1 000x
3 <sup>ème</sup> génération	Ibandronate	> 1 000x - < 10 000x
	Risédronate	> 1 000x - < 10 000x
	Zolédronate	> 10 000x

## 3.5. Pharmacocinétique

### 3.5.1. Absorption

Actuellement, les BP peuvent être administrés PO et/ou en IV. Cependant, ils sont très faiblement absorbés au niveau du tractus gastro-intestinal lorsqu'ils sont administrés par voie orale, avec une biodisponibilité comprise entre 0,5 et 10 % : elle est estimée à 0,7 % pour l'alendronate, à 0,3 % pour le pamidronate, à 1-2 % pour le clodronate et 3-7 % pour l'etidronate. [69]

Ceci est notamment dû à la faible lipophilie des BP qui empêche le transport transcellulaire des molécules à travers l'épithélium intestinal. En outre, leur importante taille moléculaire entrave le transport paracellulaire qui est plus important au niveau de la partie supérieure de l'intestin grêle (duodénum et jéjunum) où la surface d'absorption est la plus importante. [69], [70]

Par ailleurs, les BP sont totalement ionisés et chargés négativement au pH physiologique de l'intestin grêle qui est compris entre 6 et 8. Or, les charges négatives gênent également le passage paracellulaire des BP, puisque la membrane de la bordure en brosse des cellules épithéliales est aussi chargée négativement. [69]

Enfin, la mauvaise absorption des BP pourrait également résulter de la complexation des molécules avec le calcium ou d'autres cations divalents au niveau de la lumière intestinale. [69], [71]

#### Effets de la nourriture et des boissons sur l'absorption des BP :

L'absorption orale des BP est diminuée lorsqu'ils sont pris pendant les repas, surtout en présence de cations métalliques tels que le calcium et le fer. [71]

En effet, les études précliniques ont démontré que la nourriture pouvait impacter l'absorption de l'alendronate administré PO. Chez les rats, l'absorption orale de l'alendronate était quatre à cinq fois plus importante à jeun qu'avec de la nourriture [70]. Cette diminution de l'absorption de l'alendronate avec la nourriture a également été observée chez des volontaires sains [72].

Par ailleurs, l'absorption de l'etidronate chez des sujets normaux était d'environ 1,5-3,5 % après un jeûne d'une nuit, mais elle devenait nulle lorsqu'il était administré au cours d'un repas. [73]

Ainsi, le moment de prise de nourriture et de boisson par rapport à une dose d'alendronate s'est avéré critique pour sa biodisponibilité chez l'Homme. En effet, la biodisponibilité orale d'un comprimé de 10 mg d'alendronate pris avec de l'eau plate après un jeûn d'une nuit et 2 h avant l'ingestion du premier aliment de la journée était de 0,8 % chez la femme. Lorsque cette même molécule est prise 30 min ou 1 h avant le petit-déjeuner, sa biodisponibilité orale est réduite à environ 0,5 %. Elle passe à environ 0,3 % lorsque l'alendronate est pris avec du café ou du jus d'orange à la place de l'eau plate, et elle devient négligeable lorsque ce BP est pris 2 h après un petit-déjeuner standardisé. [74]

À l'inverse, l'absorption des BP serait plus importante en présence d'un pH intestinal élevé. [40]

Ce mécanisme d'inhibition de l'absorption par la nourriture peut être dû à la formation de complexes insolubles entre les BP et divers éléments comme le calcium, le magnésium et l'aluminium qui sont naturellement présents dans de nombreux aliments et boissons [75] ou à la diminution du processus d'absorption lui-même [71].

Idéalement, les BP devraient donc être pris au moins 2 h avant toute consommation d'aliment ou boisson. Cependant, cette routine est peu pratique pour les patients et pourrait les pousser à arrêter leur traitement. Pour cette raison, il est donc conseillé aux patients de prendre leur BP avant le petit-déjeuner avec de l'eau du robinet (qui est faiblement minéralisée) et sans consommer d'aliments ou de boissons 2 h avant la prise du médicament et au moins 30 min après. [43], [75]

#### Remarque :

Pour éviter aux patients d'avoir à attendre tous les jours au moins 30 min avant de manger, de nouvelles formes galéniques pharmacologiquement équivalentes à celles déjà présentes sur le marché ont été développées. Par exemple, il est désormais possible de prendre certains BP une fois par semaine (alendronate et risédronate) ou encore une fois par mois (ibandronate) ou deux jours consécutifs par mois (risédronate). [76], [77]

De plus, le risédronate existe maintenant en comprimés gastro-résistants pour le dosage à 35 mg. Contrairement aux BP à libération immédiate, la présence d'aliments n'affecte pas de manière sensible la biodisponibilité de cette forme galénique. Ainsi, le comprimé ne doit plus être pris 30 min avant le petit-déjeuner mais immédiatement après, une administration à jeun pouvant conduire à un risque accru de douleur abdominale haute. [76]

### 3.5.2. Distribution tissulaire

Les BP sont rapidement éliminés de la circulation sanguine : en effet, leur demi-vie plasmatique est de l'ordre de 30 min à 2 h chez l'Homme. [71]

Ils sont totalement ionisés au pH physiologique du sang qui est de 7,4 et peuvent ainsi se lier aux protéines plasmatiques telles que l'albumine sérique. Le pourcentage de liaison aux protéines plasmatiques varie en fonction de la concentration des BP utilisés, du pH du sang, de la présence de calcium et de l'espèce. [69]

#### 3.5.2.1. Tissu osseux

Comme vu précédemment, les BP possèdent une forte affinité pour le calcium, ils ciblent donc préférentiellement les os ayant un taux de résorption élevé. La rétention osseuse des BP peut alors varier de 20 à 70 % en fonction des molécules et du renouvellement osseux. [71]

Pour les mêmes raisons, la répartition des BP au sein des os n'est pas homogène : ils se fixent essentiellement sur l'os trabéculaire (situé au niveau des épiphyses et donc des articulations), en dépit de l'os compact (situé au niveau de la diaphyse). Les cristaux d'hydroxyapatite sont en effet plus exposés au niveau des sites de remodelage osseux et donc plus facilement accessibles aux BP en circulation. [69]

Toutefois, d'autres facteurs pourraient également contribuer à cette distribution inégale.

Tout d'abord, l'apport sanguin de l'os trabéculaire est supérieur à celui de l'os cortical et son rapport surface/volume est d'environ 4 pour 1. Ces deux facteurs peuvent expliquer l'observation de concentrations importantes de BP au niveau des articulations. [69]

Par ailleurs, l'os subit un remodelage continu tout au long de la vie, avec un taux de renouvellement plus important pour les os jeunes. Ainsi, la fixation osseuse des BP dépend également de l'âge et sera plus élevée chez les sujets jeunes. [69]

La fixation osseuse des BP peut varier en fonction du genre. Une étude a mis en évidence que la concentration en BP dans les os des rats mâles était supérieure à celle des rats femelles, mais ces différences significatives n'ont été observées qu'à faible dose et chez des sujets jeunes. [71], [78]

Il est intéressant de noter que lorsque les BP sont administrés en quantité suffisamment élevée, ils peuvent saturer le tissu osseux. [69]

Une fois fixés au tissu osseux, les BPs ne seront de nouveau libres que lorsque l'os sera résorbé. De ce fait, la demi-vie des BPs dans l'os dépend en grande partie du taux de renouvellement de l'os sur lequel ils sont adsorbés : chez l'Homme, un site donné de l'os trabéculaire subit un remodelage environ tous les deux ans et le processus de remodelage d'une nouvelle unité structurale prend environ six mois [69]. La demi-vie de l'alendronate dans l'os est ainsi estimée à au moins 10 ans chez l'Homme [72], et celle du pamidronate à environ 300 jours [79].

#### 3.5.2.2. Tissus non calcifiés

Les BPs peuvent également être captés par des tissus non calcifiés.

Cependant, leur concentration au niveau de ces tissus décroît rapidement avec le temps, parallèlement à la diminution de la concentration plasmatique. En effet, dans le cas d'une administration IV, la quantité de BPs dans les tissus non calcifiés passe de 63 % de la dose initiale après 5 min à 5 % après 1 h. Pendant ce temps, la concentration de BPs dans les os continue d'augmenter et atteint son pic 1 h après l'injection, ce qui suggère qu'une redistribution de ces molécules des tissus mous vers le tissu osseux a lieu. Ainsi, les tissus non calcifiés ne sont exposés aux BPs que pendant une courte période. [69]

Une accumulation a toutefois pu être observée pour certains BPs (à savoir l'alendronate, le clodronate et le pamidronate) après l'administration d'une dose importante par voie IV, notamment au niveau des reins, du foie, de la rate et des poumons. [69]

Le mécanisme de ce dépôt extra-osseux est mal connu, mais il semblerait que les BPs forment des complexes avec des cations divalents tels que le fer, le calcium et le magnésium. Lorsque la concentration en BPs est trop élevée à la suite d'une injection IV trop rapide, ces agrégats insolubles dans le sang peuvent être phagocytés par les macrophages du système réticulo-endothélial, ce qui explique la rétention de ces molécules dans les tissus non calcifiés. Par ailleurs, la formation d'agrégats de calcium peut causer des lésions au niveau des reins et ainsi engendrer une insuffisance rénale. [40], [69]

#### 3.5.3. Métabolisme

À l'heure actuelle, aucun métabolite des BPs n'a été mis en évidence. Ceci est entre autres dû à la stabilité de leur liaison P-C-P à la chaleur et à la plupart des réactifs chimiques [40]. De plus, leur importante solubilité dans l'eau empêche les enzymes de l'organisme de les métaboliser [69].

Cependant, il est possible que de futurs BPs soient métabolisés au niveau de leurs chaînes latérales. [40]

#### 3.5.4. Élimination

Les BPs circulant dans le sang qui n'ont pas été captés par le tissu osseux sont rapidement excrétés dans les urines sous forme inchangée. Moins d'1 % de la dose de BPs administrée est éliminée dans les fèces en 24 h, ce qui suggère une excrétion biliaire insignifiante. [69]

### 3.6. Principales indications thérapeutiques

Du fait de leur mécanisme d'action, les BPs sont utilisés dans le traitement (et la prévention) des pathologies osseuses au cours desquelles une augmentation de la résorption osseuse est observée.



#### Remarque :

Aujourd'hui, l'**étidronate** n'est plus commercialisé en France, notamment à cause de sa faible puissance antirésorptive, de sa marge thérapeutique étroite et de son efficacité non démontrée dans la prévention des fractures du col du fémur. En outre, il existe d'autres BP plus efficaces que l'étidronate pouvant être administrés par voie orale et/ou injectable. [80]

Une réévaluation du service médical rendu de deux spécialités à base d'étidronate a été réalisée par la Commission de la transparence de la Haute Autorité de Santé (HAS) en décembre 2010. À l'issue de cette réunion, un avis favorable à la radiation des listes des spécialités remboursables aux assurés sociaux et de la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans les indications et posologies de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) a été émis. [80]

Ainsi, les spécialités contenant de l'étidronate ont progressivement toutes été retirées du marché les années suivantes. [76]

L'étidronate était indiqué dans plusieurs pathologies osseuses [76] :

- Le traitement de la maladie osseuse de Paget (5 mg/kg PO / jour pendant 6 mois) ;
- Le traitement de l'hypercalcémie maligne en relais du traitement par un BP injectable (20 mg/kg/jour administrés le jour suivant la dernière dose de BP IV pendant 30 jours) ;
- Le traitement curatif de l'ostéoporose postménopausique, avec au moins un tassement vertébral (400 mg PO / jour pendant 14 jours) ;
- La prévention de la perte osseuse chez les patients nécessitant une corticothérapie prolongée (supérieure à 3 mois) par voie générale et à une dose supérieure à 7,5 mg/jour de prednisone ou d'équivalent prednisone (400 mg PO / jour pendant 14 jours).

### 3.6.1. Ostéoporose

#### 3.6.1.1. Définition

L'ostéoporose est la pathologie osseuse la plus fréquente dans la population générale. Il s'agit d'une maladie diffuse du squelette induisant une faible masse osseuse et une détérioration de la microarchitecture du tissu osseux, entraînant une fragilité osseuse et augmentant le risque de fracture. [81]

Physiologiquement, l'Homme continue à fabriquer des os jusqu'à environ 30 ans, âge où sa masse osseuse est maximale. Puis, cette masse diminue progressivement au cours du temps. Bien que le pic de masse osseuse dépende fortement de la génétique, de nombreux facteurs modifiables peuvent influencer la masse osseuse tels que la nutrition, l'exercice physique et certaines maladies et/ou médicaments. [82]

Étant donné que les os subissent un remodelage tout au long de la vie, si un déséquilibre apparaît entre la résorption et la formation osseuses (par un excès de résorption et/ou un défaut de formation), l'ostéoporose peut survenir. [82]

Cette pathologie pourra alors se manifester par des fractures qui peuvent être classées en quatre catégories [83] :



- Fractures coxales (fémur proximal) ;
- Fractures vertébrales ;
- Fractures sévères : au niveau du bassin, du fémur distal, du tibia proximal, d'au moins trois côtes simultanées et de l'humérus proximal ;
- Fractures mineures : toutes les fractures ostéoporotiques restantes.

Par ailleurs, il existe des facteurs de risque pouvant affecter la densité minérale osseuse (DMO) et ainsi favoriser l'apparition de l'ostéoporose [84] :

- Facteurs non modifiables :
  - o Âge ;
  - o Sexe féminin ;
  - o Origine asiatique ou caucasienne ;
  - o Antécédent personnel de fracture de fragilité ;
  - o Corticothérapie au long cours ;
  - o Taux de renouvellement osseux important ;
  - o Antécédents familiaux de fracture de la hanche ;
  - o Ménopause précoce ( $\leq 40$  ans) ;
  - o Aménorrhée primaire ou secondaire ;
  - o Hypogonadisme primaire ou secondaire chez l'homme.
- Facteurs modifiables :
  - o Faible apport calcique ;
  - o Carence en vitamine D ;
  - o Manque d'activité physique ;
  - o Immobilisation prolongée ;
  - o Faible poids corporel ;
  - o Tabagisme ;
  - o Alcoolisme ;
  - o Facteurs de risque de chute (faible acuité visuelle, troubles neuromusculaires).

### 3.6.1.2. Prévention

La prévention repose en premier lieu sur des mesures hygiéno-diététiques qui ont pour but de prévenir ou retarder l'apparition de l'ostéoporose en obtenant une masse osseuse aussi importante que possible et en diminuant les facteurs de risque modifiables. Parmi ces dernières, les principales concernent [85] :

- L'apport suffisant en calcium et vitamine D ;
- L'activité physique régulière et adaptée ;
- Le maintien d'un poids et d'un indice de masse corporelle normaux ;
- L'éviction du tabac ;
- La limitation de la consommation d'alcool ;
- La réduction du risque de chute.

Par ailleurs, si l'ostéoporose est secondaire à une pathologie, le traitement de cette dernière pourra également compléter les règles hygiéno-diététiques ci-dessus. [85]

La prévention médicamenteuse de l'ostéoporose peut parfois s'avérer nécessaire, mais elle a une place assez restreinte. [86]

Dans le cas de l'ostéoporose liée à l'âge, un traitement hormonal substitutif à base d'œstrogènes peut être prescrit afin de limiter la perte osseuse engendrée par la ménopause.

Cependant, la prescription de ce type de traitement est actuellement limitée aux patientes ayant un risque de fracture élevé, en cas d'intolérance ou de contre-indication (CI) aux autres traitements préventifs de l'ostéoporose (donc en deuxième intention). [86]

Aujourd'hui, un seul BP, le **risédronate** (5 mg PO / jour), ainsi qu'un modulateur sélectif des récepteurs aux œstrogènes (SERM), le raloxifène (60 mg PO / jour), sont indiqués dans la prévention de l'ostéoporose chez les femmes ménopausées à risque élevé d'ostéoporose. Ils ne sont cependant pas remboursables dans cette indication. [76], [86]

Concernant l'ostéoporose cortisonique, un seul BP, le **risédronate** (5 mg PO / jour), est à l'heure actuelle indiqué dans le maintien ou l'augmentation de la masse osseuse chez les femmes ménopausées prenant des corticoïdes par voie systémique au long cours (supérieure à trois mois) à des doses supérieures à 7,5 mg/jour de prednisone ou d'équivalent prednisone. Ce traitement préventif doit être envisagé dès le début de la corticothérapie. [76], [86]

### 3.6.1.3. Traitements

Les traitements de l'ostéoporose ont pour objectif de réduire le risque de fracture. [87]

Avant d'instaurer un traitement spécifique, il faudra procéder à la correction d'une éventuelle carence en vitamine D et/ou en calcium grâce à des ajustements au niveau des apports alimentaires et/ou une supplémentation médicamenteuse. Si nécessaire, un sevrage tabagique devra être envisagé. Enfin, il faudra rappeler aux patients la nécessité de l'exercice physique et de la prévention des chutes dans la prise en charge de sa pathologie. [87]

Les médicaments utilisés appartiennent à plusieurs classes médicamenteuses.

Parmi les BPs, quatre molécules sont utilisées dans le traitement de l'ostéoporose :

- L'**alendronate** (10 mg PO / jour ou 70 mg PO / semaine) est indiqué dans le traitement de l'ostéoporose postménopausique pour réduire le risque de fracture vertébrale et coxale [76] ;
- L'**ibandronate** (150 mg PO / mois ou 3 mg en IV / 3 mois) est indiqué dans le traitement de l'ostéoporose postménopausique pour réduire le risque de fracture vertébrale ; son efficacité concernant les fractures du col du fémur n'a pas été établie, c'est pourquoi il n'est pas remboursable dans cette indication [77] ;
- Le **risédronate** est indiqué dans le traitement de l'ostéoporose [76] :
  - Postménopausique pour réduire le risque de fracture vertébrale et coxale (5 mg PO / jour, 35 mg PO / semaine ou 75 mg PO 2 jours consécutifs / mois) ;
  - Chez l'homme à haut risque de fracture (35 mg PO / semaine).
- Le **zoledronate** (5 mg en perfusion IV / an) est indiqué dans le traitement de l'ostéoporose [76] :
  - Postménopausique pour réduire le risque de fracture vertébrale et coxale ;
  - Chez l'homme à haut risque de fracture (notamment en cas de fracture coxale récente lors d'un traumatisme modéré) ;
  - Associée à une corticothérapie par voie générale au long cours chez la femme ménopausée et l'homme à haut risque de fracture.

Le dénosumab (60 mg en SC / 6 mois), un anticorps monoclonal inhibiteur des ostéoclastes, est indiqué dans le traitement de l'ostéoporose postménopausique pour réduire le risque de fracture

vertébrale, non vertébrale et coxale chez les patientes à risque élevé de fracture. Cependant, la HAS considère que ce médicament ne doit être utilisé qu'en deuxième intention, en relais des BP. [87]

Le raloxifène (60 mg PO / jour), un SERM, est indiqué dans la prévention et le traitement de l'ostéoporose postménopausique pour réduire le risque de fracture vertébrale chez les patientes ayant une ostéoporose rachidienne à faible risque de fracture du col du fémur, âgées de moins de 70 ans, sans facteur de risque thrombo-embolique veineux et dont la carence calcique aura été supplémentée. Avant de prescrire ce traitement, il faudra tenir compte des symptômes de la ménopause, des effets sur l'utérus et le sein et des risques et bénéfices cardio-vasculaires. [87]

Le téraparatide (20 µg en SC / jour), partie active de la PTH humaine endogène, est indiqué dans le traitement de l'ostéoporose [87] :

- Postménopausique pour réduire le risque de fracture vertébrale et périphérique, mais non de la hanche, chez les femmes présentant déjà deux fractures vertébrales ;
- Chez les hommes avec déjà deux fractures vertébrales ;
- Cortisonique compliquée d'au moins deux fractures vertébrales chez les femmes et les hommes recevant une corticothérapie au long cours par voie générale.

#### 3.6.1.3.1. Choix du bisphosphonate

Plusieurs facteurs rentrent en compte dans le choix du BP pour traiter une ostéoporose.

Tout d'abord, cela dépend du type d'ostéoporose à prévenir ou à traiter, car les BP ne présentent pas tous les mêmes indications. [76], [77]

La voie d'administration (orale ou IV) est une autre variable à prendre en compte dans l'élaboration d'un traitement adapté à un patient donné. [88]

Une anomalie de l'œsophage ou une incapacité à rester en position verticale pendant au moins 30 min entraînent une CI aux BP oraux. Par ailleurs, une clairance de la créatinine inférieure à 35 mL/min contre-indique l'utilisation du zolédronate. [76], [77]

D'une manière générale, les BP oraux sont associés à une observance plus faible que les BP IV et doivent donc être présentés à des patients susceptibles d'adhérer au traitement. Lorsque c'est possible, un schéma comportant une prise par semaine (alendronate ou risédronate), une prise deux jours consécutifs par mois (risédronate) voire une prise par mois (ibandronate) peut être proposé aux patients pour éviter d'avoir à prendre le médicament tous les jours. Si ces derniers ne se sentent pas capables de respecter la posologie de la molécule, un BP administré par voie IV tous les trois mois (ibandronate) ou une fois par an (zolédronate) sera plus approprié pour améliorer leur observance (s'il n'y a pas de CI à ces molécules). [88]

#### 3.6.1.3.2. Durée optimale du traitement par bisphosphonate

Les BP sont très largement prescrits dans le traitement de l'ostéoporose. Leur utilisation est basée sur de solides données provenant de nombreux essais cliniques contrôlés par un placebo qui ont démontré une réduction du risque de fracture durant trois à cinq ans de traitement. Certains essais ont pu être prolongés au-delà de cette durée, mais les données obtenues n'ont pas été contrôlées par un placebo. [89]

Bien que ces molécules soient généralement bien tolérées, des inquiétudes sont apparues quant aux effets indésirables liés à une utilisation à long terme. Cependant, pour la plupart des patients atteints d'ostéoporose, les avantages du traitement l'emportent sur les risques. [89]

Comme les BP s'accumulent dans les os et conservent une certaine efficacité antifracturaire après l'arrêt du traitement, il semble raisonnable d'envisager une « pause thérapeutique », période durant laquelle un médicament est arrêté après un traitement continu. Toutefois, le terme « pause » implique que le traitement soit repris après un certain temps d'arrêt. [89]

Il n'existe actuellement pas de preuves solides permettant de donner des indications sur la durée du traitement, la durée de la pause thérapeutique et le moment où il convient de les interrompre. Certains auteurs ont néanmoins pu établir différentes situations en fonction du risque de fracture du patient [89] :

- Faible risque de fracture :
  - Le traitement n'est pas nécessaire ; si un BP a été prescrit, il devrait être interrompu et ne pas être recommencé à moins que le patient ne réponde aux recommandations de traitement ;
  - Ex : femme de 54 ans, ménopausée à 51 ans, T-score le plus bas de -1,5, aucun facteur de risque, traitement par BP pendant trois ans → le traitement n'était pas indiqué au départ et peut être interrompu.
- Léger risque de fracture :
  - Le traitement par BP peut être continué pendant trois à cinq ans puis une pause thérapeutique est préconisée jusqu'à ce qu'il y ait une perte significative de la DMO ou que le patient ait une fracture ;
  - Ex : femme de 68 ans, ménopausée à 50 ans, T-score initial le plus bas de -2,3, parent avec une fracture de la hanche, traitement par BP pour cinq ans, DMO stable pendant cette période → le traitement était indiqué, mais une pause thérapeutique pourrait être envisagée après cinq ans de traitement.
- Risque modéré de fracture :
  - Le traitement par BP peut être continué pendant cinq à dix ans puis une pause thérapeutique est préconisée pendant trois à cinq ans ou jusqu'à ce qu'il y ait une perte significative de la DMO ou que le patient ait une fracture ;
  - Ex : femme de 72 ans, ménopausée à 48 ans, T-score initial le plus bas de -2,8, aucun facteur de risque, traitement par BP pendant sept ans, augmentation de la DMO au cours de cette période, de sorte que le T-score le plus bas est maintenant de -2,3 → le traitement était indiqué, mais après sept ans de traitement, une pause thérapeutique pourrait être envisagée.
- Risque élevé de fracture (fractures, corticothérapie, très faible DMO) :
  - Le traitement par BP peut être continué pendant 10 ans puis une pause thérapeutique est préconisée pendant un à deux ans ou jusqu'à ce qu'il y ait une perte significative de la DMO ou que le patient ait une fracture ; un traitement sans BP (par exemple avec du raloxifène ou du téraparatide) peut être proposé pendant la pause thérapeutique ;
  - Ex : femme de 75 ans, ménopausée à 45 ans, T-score initial le plus bas de -3,6, polyarthrite rhumatoïde nécessitant une corticothérapie continue pendant 12 ans, deux fractures vertébrales suite à une évaluation morphologique vertébrale, traitement par BP pendant 10 ans → le traitement était indiqué et la patiente reste à haut risque de fracture après 10 ans ; si une pause thérapeutique est envisagée, un traitement avec du téraparatide ou du raloxifène serait avisé.

Aujourd'hui, il n'y a pas de données concernant la surveillance des patients pendant la pause thérapeutique ; en l'absence d'essais cliniques randomisés, des approches empiriques sont donc nécessaires. Un suivi comprenant une évaluation de la DMO, des marqueurs de renouvellement osseux et du risque de fracture semble ainsi approprié. Il devrait idéalement être effectué tous les ans pour

le risédronate, tous les un à deux ans pour l'alendronate et tous les deux à trois ans pour le zolédronate. [89]

### 3.6.2. Maladie osseuse de Paget

#### 3.6.2.1. Définition

La maladie osseuse de Paget est la deuxième maladie osseuse la plus fréquente après l'ostéoporose. Il s'agit d'une pathologie progressive et souvent invalidante du remodelage osseux qui touche généralement la colonne vertébrale, le bassin, les jambes ou le crâne (bien que n'importe quel os puisse être touché). La perte osseuse est augmentée au niveau du site affecté en raison d'un nombre excessif d'ostéoclastes suractifs. Ainsi, la formation osseuse augmente également pour compenser la perte, mais la production rapide du nouvel os conduit à une structure désorganisée. L'os qui en résulte est de taille plus importante et associé à une formation accrue de vaisseaux sanguins et de tissu conjonctif dans la moelle osseuse. Cet os est donc plus susceptible de se déformer ou de se fracturer. [81]

En fonction de sa localisation, cette affection peut ne produire aucun symptôme, être associée à une douleur, à une déformation, à une fracture osseuse ou à une arthrose des articulations adjacentes à l'os anormal. La maladie osseuse de Paget peut également entraîner diverses complications neurologiques en raison de la compression du tissu nerveux par l'os pagétique. Dans de très rares cas, elle se complique par le développement d'un ostéosarcome. [81]

#### 3.6.2.2. Traitements

Les traitements de la maladie osseuse de Paget peuvent être classés en deux catégories. [90]

Tout d'abord, les médicaments antipagétiques qui ont pour objectif de réduire le renouvellement osseux trop important dans cette pathologie en inhibant les ostéoclastes. Cela permet également de limiter les conséquences qui en résultent : mauvaise morphologie osseuse et douleurs associées. [90]

La calcitonine est une hormone peptidique qui inhibe la résorption osseuse en se fixant directement sur les ostéoclastes. Il s'agit du premier agent ayant permis de contrôler l'activité de la maladie osseuse de Paget. [91]

La calcitonine de saumon (100 UI en SC ou intramusculaire (IM) / jour ou 50 UI en SC ou IM 3 fois / semaine pendant 3 mois maximum, exceptionnellement 6 mois) est indiquée dans le traitement de la maladie osseuse de Paget, uniquement chez des patients pour lesquels les traitements alternatifs ont été inefficaces ou ne peuvent être utilisés, par exemple pour les patients ayant une insuffisance rénale sévère. Le traitement doit être arrêté dès qu'il s'avère efficace et que les symptômes ont disparu. [76]

Parmi les BPs, deux molécules sont indiquées dans le traitement de la maladie osseuse de Paget [76] :

- Le **risédronate** (30 mg PO / jour pendant 2 mois) ;
- Le **zolédronate** (5 mg en perfusion IV unique).

Un autre BP utilisé exclusivement dans le traitement de la maladie de Paget, le tiludronate (400 mg PO / jour pendant 3 mois), a vu sa commercialisation arrêtée en novembre 2019. Cette

décision est due au fait que le laboratoire fabricant présentait des difficultés à trouver un nouveau site de production à la fois pour le principe actif et pour le produit fini, en raison des faibles volumes de production. [92]

Enfin, d'autres traitements permettent de contrôler les symptômes liés à cette pathologie : les antalgiques, les AINS ou encore les agents antineuropathiques. [90]

#### 3.6.2.2.1. Choix du bisphosphonate

Les BPs sont à ce jour le traitement de première intention dans la maladie osseuse de Paget. Un traitement par BP est recommandé uniquement chez les patients ayant une maladie active et qui sont à risque de complications [93] :

- Douleurs osseuses ou articulaires ;
- Élévation du taux des PAL supérieure à deux fois la normale ;
- Hypercalcémie due à une immobilisation prolongée ;
- Déformation osseuse ;
- Complications neurologiques, articulaires ou osseuses ;
- Insuffisance cardiaque congestive sévère ;
- Patients asymptomatiques ayant un ou plusieurs site(s) osseux atteint(s) à risque de complications tardives ;
- Intervention orthopédique programmée sur os pagétique (afin de réduire l'abondance des saignements).

Le zolédronate correspond au traitement de choix de la maladie osseuse de Paget. En effet, son efficacité clinique est supérieure à celle du risédronate en termes de rapidité d'action, de maintien de la réponse et de taux de répondeurs avec maintien d'un contrôle prolongé du remodelage osseux pouvant atteindre 24 mois après la perfusion. Cependant, le risédronate peut également être utilisé en cas de CI au zolédronate. [93]

#### 3.6.2.2.2. Durée optimale du traitement par bisphosphonate

La rémission clinique, évaluée à six mois de traitement, correspond à la disparition totale ou quasi-totale des douleurs, à la normalisation des PAL et à l'absence de survenue de complications. [93]

En cas de rechute, une deuxième cure à la même dose que la précédente peut être effectuée, mais en respectant un intervalle avec le premier traitement d'au moins deux mois pour le risédronate et un an pour le zolédronate. [76]

### 3.6.3. Myélome multiple

#### 3.6.3.1. Définition

Le myélome multiple, ou maladie de Kahler, est une hémopathie maligne caractérisée par une croissance incontrôlée des plasmocytes monoclonaux dans la moelle osseuse, ce qui entraîne une surproduction d'immunoglobulines intactes ou de chaînes d'immunoglobulines non fonctionnelles. L'accumulation de ces dernières ainsi que l'interaction des plasmocytes anormaux avec les autres cellules de la moelle osseuse engendrent différents problèmes au niveau de l'organisme, parmi lesquels une anémie, des lésions osseuses, des infections, une hypercalcémie, une insuffisance rénale, de la fatigue et des douleurs. [94]

### 3.6.3.2. Traitements

Tout d'abord, il faut noter qu'en l'absence de symptôme, aucun traitement n'est nécessaire ; seule une surveillance étroite sera mise en place. [95]

Les traitements du myélome multiple peuvent ensuite être regroupés en deux catégories. [95], [96]

D'une part, les chimiothérapies, qui ont pour but de stopper la prolifération des cellules cancéreuses. Le choix du traitement dépendra de l'âge des patients [95], [97] :

- Patient âgé de 65 ans ou moins : le traitement de première intention correspond à une chimiothérapie associée à une transplantation autologue de cellules souches (ASCT) :
  - Le patient reçoit un traitement d'induction correspondant à l'association dexaméthasone à forte dose + bortézomib et/ou thalidomide ;
  - Puis, un prélèvement des cellules souches est réalisé dans le sang périphérique ;
  - Du melphalan à forte dose est ensuite administré au patient avant de lui réinjecter ses cellules souches.
- Patient âgé de plus de 65 ans (ou non éligible à la greffe de cellules souches) : le traitement de première intention correspond à une chimiothérapie seule :
  - Le patient reçoit l'association melphalan + prednisone + thalidomide ou lénalidomide ou bortézomib.

D'autre part, les traitements symptomatiques, qui permettent de soulager les patients des différents symptômes liés à la maladie : les antalgiques, les agents antineuropathiques, les benzodiazépines, les antiémétiques ou encore les antidiarrhéiques en font partie. [95], [96]

Parmi ces derniers, les BPs peuvent intervenir afin de limiter les lésions osseuses dues ici à un déséquilibre au niveau du renouvellement osseux (diminution du nombre et de l'activité des ostéoblastes et augmentation du nombre et de l'activité des ostéoclastes), ce qui permettra de prévenir les potentielles complications osseuses (fractures pathologiques, compressions médullaires, irradiation ou chirurgie osseuse, hypercalcémie, etc.). [76], [94]

Ils permettent également de traiter les douleurs osseuses et l'hypercalcémie qui peuvent en découler. [95]

Par ailleurs, les N-BPs, possèdent une activité antimyéломique qui permet également de retarder la progression des lésions osseuses. En effet, ils agissent sur les cellules du myélome multiple à la fois de manière directe (inhibition de la prolifération, de l'adhésion et de l'invasion cellulaire, induction de l'apoptose) et indirecte (action antiangiogénique, synergie avec les agents antinéoplasiques, activation des lymphocytes T  $\gamma\delta$ ). Ainsi, les N-BPs permettent d'augmenter la survie globale des patients. [98]

À l'heure actuelle, trois molécules peuvent être utilisées au cours du myélome multiple [76] :

- Le **clodronate** (1 040-1 600 mg voire 2 080 mg PO / jour en l'absence d'hypercalcémie ; 2 400-3 200 mg PO / jour en cas d'hypercalcémie associée) ;
- Le **pamidronate** (90 mg en perfusion IV / 4 semaines), disponible seulement en milieu hospitalier ;
- Le **zoledronate** (4 mg en perfusion IV / 3-4 semaines).



Enfin, suivant le type et la localisation des lésions osseuses, une chirurgie et/ou une radiothérapie peuvent également permettre de limiter les douleurs osseuses. [97]

#### 3.6.3.2.1. Choix du bisphosphonate

Actuellement, un traitement par BP est recommandé chez tous les patients atteints de myélome multiple (mais pas aux stades précédents de la pathologie) qui sont symptomatiques et qui nécessitent une chimiothérapie, y compris les patients ne présentant aucune lésion osseuse visible en radiologie conventionnelle. [99]

Comme les BPs administrés en IV sont plus efficaces que ceux administrés par voie orale, notamment en termes de réduction du risque de complications osseuses, le zolédronate et le pamidronate représentent des choix satisfaisants pour la plupart des patients. Cependant, le risque d'ONM étant plus élevé avec le zolédronate, il est préférable d'utiliser le pamidronate chez les patients susceptibles de développer cet effet indésirable. Enfin, le clodronate peut être une bonne option chez les patients qui ne peuvent pas se rendre à l'hôpital pour réaliser les perfusions ou ceux ayant une clairance de la créatinine comprise entre 10-30 mL/min (après un ajustement des doses). [99]

#### 3.6.3.2.2. Durée optimale du traitement par bisphosphonate

Il n'y a, pour le moment, pas de données indiquant la durée optimale du traitement par BP. Plusieurs essais cliniques ont montré que l'administration mensuelle / trimestrielle de zolédronate ou quotidienne de clodronate pendant une période pouvant aller jusqu'à quatre ans entraînait une faible incidence des effets indésirables. [99]

Ainsi, certains auteurs ont proposé d'ajuster le traitement par BP en fonction du risque de complications osseuses des patients, évalué après un à deux ans de traitement [99] :

- Faible risque de complications osseuses :
  - Le traitement mensuel par BP doit être maintenu pendant deux ans maximum avant d'être arrêté ;
  - En cas de rechute, une administration mensuelle doit être reprise ;
  - Ex : patient qui a obtenu une rémission complète ou une très bonne rémission partielle, ayant moins de quatre lésions osseuses antérieures et pas d'ostéoporose.
- Risque intermédiaire de complications osseuses :
  - Le traitement par BP peut être administré à des intervalles de trois mois après deux ans de traitement ;
  - Ex : patient qui présente des signes de stabilisation de la maladie, ayant plus de quatre lésions osseuses antérieures ou de l'ostéoporose et pas de complications squelettiques dans les quatre derniers mois.
- Risque élevé de complications osseuses :
  - Le traitement par BP devra continuer à être administré de manière mensuelle ;
  - Ex : patient à risque d'hypercalcémie, atteint d'une maladie active ou évolutive.



### 3.6.4. Métastases osseuses

#### 3.6.4.1. Définition

Les métastases osseuses sont des tumeurs secondaires malignes situées au niveau des os, principalement sur le squelette axial (colonne vertébrale, bassin et côtes). [100]

Elles peuvent être classées en trois types selon le principal mécanisme d'interférence avec le remodelage osseux normal [100], [101] :

- Ostéolytiques : caractérisées par la destruction des os (essentiellement médiée par les ostéoclastes) ;
- Ostéoblastiques (ou sclérotiques) : caractérisées par le dépôt de nouvelles formations osseuses ;
- Mixtes : lorsque le patient présente à la fois des lésions ostéolytiques et ostéoblastiques, ou lorsqu'une métastase individuelle présente ces deux composantes.

Les métastases osseuses sont une cause majeure de morbidité caractérisée par des douleurs intenses, une mobilité réduite, des fractures pathologiques, une compression de la moelle épinière, une aplasie de la moelle osseuse et une hypercalcémie. [101]

#### 3.6.4.2. Traitements

Les décisions relatives à la mise en place d'un traitement dépendent de plusieurs paramètres.

Parmi ces derniers, la localisation et l'étendue de la pathologie, la mise en évidence de métastases extra-squelettiques, le type de cancer et ses caractéristiques, les antécédents de traitement et la réponse de la maladie, les symptômes ou encore l'état de santé général des patients peuvent entrer en compte. [101]

Les traitements ont pour objectif de réduire ou de ralentir la croissance des métastases osseuses et peuvent aider à soulager les symptômes qu'elles provoquent, mais ils ne sont pas curatifs. [101]

Parmi les thérapies utilisées, les BP agissent tant sur les lésions osseuses ostéoclastiques que sur celles d'origine ostéoblastique et réduisent ainsi les complications qui peuvent y être associées (fractures pathologiques, compressions médullaires, irradiation ou chirurgie osseuse, hypercalcémie). [76], [101]

Comme pour le myélome multiple, les BP vont interrompre le cercle vicieux d'une ostéolyse élevée couplée à une croissance tumorale accrue. Cela permet de préserver la santé des os et de limiter la progression de lésions, prolongeant ainsi la survie globale des patients. [101]

Actuellement, quatre molécules peuvent être utilisées en cas de métastases osseuses [76] :

- Le **clodronate** (1 040-1 600 mg voire 2 080 mg PO / jour en l'absence d'hypercalcémie ; 2 400-3 200 mg PO / jour en cas d'hypercalcémie associée) ;
- L'**ibandronate** (6 mg en perfusion IV / 3-4 semaines) ;
- Le **pamidronate** (90 mg en perfusion IV / 4 semaines ou 3 semaines pour coïncider avec la chimiothérapie), disponible seulement en milieu hospitalier ;

- Le **zolédronate** (4 mg en perfusion IV / 3-4 semaines).

Le dénosumab (120 mg en SC / 4 semaines), un anticorps monoclonal inhibiteur des ostéoclastes, est indiqué dans la prévention des complications osseuses (fractures pathologiques, irradiation osseuse, compression médullaire ou chirurgie osseuse) chez des patients adultes présentant une affection maligne avancée avec atteinte osseuse. [77]

La radiothérapie est le traitement de choix pour les douleurs osseuses localisées. En présence de douleurs mal localisées ou de récurrence de la douleur dans des sites squelettiques précédemment irradiés, les BP constituent une approche thérapeutique alternative. [101]

L'ablation est une procédure au cours de laquelle l'introduction d'une aiguille ou d'une sonde dans la tumeur permet sa destruction grâce au froid, à la chaleur ou à un produit chimique. Elle peut être utilisée seulement si une ou deux tumeurs osseuses sont à l'origine des symptômes. [101]

La chirurgie n'est indiquée que pour les fractures des os longs et des articulations de la hanche, en cas d'atteinte de la moelle épinière ou de compression des nerfs périphériques. [101]

La radiochirurgie stéréotaxique constitue une nouvelle option de traitement pour la gestion des métastases situées à l'intérieur ou à proximité des corps vertébraux et de la moelle épinière. [101]

#### 3.6.4.2.1. Choix du bisphosphonate

La mise en place d'un traitement par BP se décide sur plusieurs critères dont l'étendue de la pathologie, les caractéristiques du cancer et les antécédents du patient. [101]

Aujourd'hui, il est recommandé d'utiliser le zolédronate chez les patients atteints d'un cancer du sein associé à des métastases osseuses, qu'ils soient symptomatiques ou non. Cependant, s'il existe une CI à ce BP, le pamidronate ou l'ibandronate restent également efficaces. [102]

En cas de cancer de la prostate résistant à la castration et de métastases osseuses, seul le zolédronate est recommandé. [102]

Chez certains patients atteints d'un cancer du poumon avancé, d'un cancer du rein et d'autres tumeurs solides associées à des métastases osseuses, il est également recommandé d'utiliser le zolédronate. Cependant, ils doivent avoir une espérance de vie supérieure à trois mois et être considérés comme présentant un risque élevé de complications osseuses. [102]

Enfin, chez les patients atteints de myélome multiple et de métastases osseuses, il est préférable d'utiliser le zolédronate. Toutefois, le pamidronate ou le clodronate peuvent constituer un traitement alternatif en cas de CI au zolédronate. [102]

#### 3.6.4.2.2. Durée optimale du traitement par bisphosphonate

La durée optimale du traitement par BP en cas de métastases osseuses n'a pas encore été déterminée. Pour le moment, il est recommandé d'initier un BP (ou le dénosumab lorsque c'est possible) dès que les métastases osseuses ont été définitivement diagnostiquées afin de retarder l'apparition des complications osseuses. [102]

Une fois le traitement par zolédronate commencé, il est conseillé de le poursuivre jusqu'à ce que l'état général des patients se dégrade de manière importante. Cependant, il manque encore des critères pour déterminer si et pendant combien de temps les patients devraient bénéficier d'une thérapie ciblant les os. [102]

Lorsque les patients présentent une pathologie osseuse non agressive qui est bien contrôlée par le traitement antinéoplasique, l'arrêt du zolédronate ou la réduction de la fréquence des perfusions (tous les trois mois) peut être envisagée, notamment pour réduire le risque d'ONM. En revanche, il n'existe pas de données prospectives sur la validité des traitements intermittents et les données sur la réduction de la fréquence des perfusions de zolédronate sont limitées. [102]

À l'inverse, un traitement continu est recommandé pour les patients présentant une progression des métastases osseuses, une complication osseuse récente et/ou des marqueurs de résorption osseuse élevés. [102]

### 3.6.5. Hypercalcémie maligne

#### 3.6.5.1. Définition

L'hypercalcémie maligne correspond à un taux de calcium dans le sang dépassant les 2,60 mmol/L [103] chez les patients atteints d'un cancer primaire ou métastatique. [104]

Elle peut toucher différents niveaux de l'organisme et ainsi être responsable de plusieurs symptômes non spécifiques qui varient selon les patients et sont liés à la fois à la concentration absolue et à la vitesse d'élévation du calcium sérique [104], [105] :

- Fonction rénale : polyurie, déshydratation, insuffisance rénale ;
- Tractus gastro-intestinal : anorexie, polydipsie, nausées et/ou vomissements, constipation ;
- Système nerveux central : fatigue, confusion, dépression, ataxie, faiblesse musculaire, coma ;
- Système cardio-vasculaire : HTA, bradycardie, altérations de l'électrocardiogramme (ECG), hypotension orthostatique ;

C'est donc une urgence médicale qui doit être traitée au plus vite pour éviter l'aggravation de l'état de santé des patients. [104]

#### 3.6.5.2. Traitements

Les traitements de l'hypercalcémie maligne ont pour but de diminuer la concentration de calcium sérique en ciblant la pathologie associée, notamment en inhibant la résorption osseuse, en augmentant l'excrétion urinaire du calcium et, dans une moindre mesure, en diminuant l'absorption intestinale du calcium. L'urgence et l'agressivité du traitement dépendent à la fois du calcium sérique et, surtout, des symptômes des patients. [106]

Tout d'abord, les patients sont réhydratés avec une solution saline. Le débit et le volume de la solution doivent prendre en considération la gravité de l'hypercalcémie ainsi que l'état du volume des patients et les comorbidités, en particulier cardiaques et rénales. Un des traitements initiaux courants consiste en l'administration d'un bolus de solution saline en IV de 1-2 L suivi par un apport liquidien à raison de 100-150 mL/h titré à un débit urinaire de 100 mL/h. Les liquides d'entretien doivent être poursuivis jusqu'à ce que les patients retrouvent une volémie normale et que les agents antihypercalcémiques adjuvants fassent effet. [106]

Initialement utilisés pour augmenter les pertes de calcium rénal, les diurétiques de l'anse ont perdu de leur popularité avec l'arrivée des BPs, entre autres à cause de leurs complications électrolytiques, de la nécessité d'une surveillance plus fréquente et du risque d'aggravation de l'hypovolémie. [106]

Parmi les BPs, trois molécules peuvent être utilisés dans l'hypercalcémie maligne :

- Le **pamidronate** (15-90 mg en perfusion IV unique ou en plusieurs perfusions réparties sur 2-4 jours consécutifs), disponible seulement en milieu hospitalier [76] ;
- L'**ibandronate** (2-4 mg en perfusion IV unique), disponible seulement en milieu hospitalier [77] ;
- Le **zoledronate** (4 mg en perfusion IV unique) [76].

Le **clodronate** (300 mg en perfusion IV / jour), disponible seulement en milieu hospitalier, était indiqué dans le traitement initial des hypercalcémies sévères d'origine maligne. Cependant, sa commercialisation a été arrêtée en octobre 2017. Ainsi, le clodronate (1 040-3 200 mg PO / jour) indiqué dans le traitement de l'hypercalcémie maligne en relais de la forme injectable ne peut théoriquement plus être utilisé dans cette situation aujourd'hui. [76]

La calcitonine de saumon (100 UI / 6-8 h en SC ou IM), une hormone calciotrope qui inhibe la résorption osseuse par action directe sur les ostéoclastes, est indiquée dans le traitement de l'hypercalcémie d'origine maligne. Après une réhydratation préalable, cette molécule peut être administrée par voie IV. [76]

Toutefois, l'un des inconvénients de cette molécule correspond au développement d'une tachyphylaxie (ou échappement thérapeutique) après environ trois jours de traitement. [106]

Les glucocorticoïdes sont indiqués dans les hypercalcémies malignes dues à un excès de vitamine D active circulante. En effet, ils inhibent la conversion de la 25-hydroxyvitamine D (calcidiol) en 1,25-dihydroxyvitamine D (calcitriol, forme active de la vitamine D), réduisant ainsi l'absorption intestinale du calcium. En l'absence d'essais randomisés, le traitement consiste généralement en l'administration IV d'hydrocortisone à raison de 200-400 mg/jour pendant trois à cinq jours suivie de prednisone PO dosée à 10-20 mg/jour pendant sept jours supplémentaires. [106]

#### 3.6.5.2.1. Choix du bisphosphonate

Les BPs sont devenus le traitement de référence de l'hypercalcémie maligne. Ils peuvent être débutés dès que les patients commencent le protocole de réhydratation, si possible dans les premières 48 h suivant le diagnostic. [107]

Il a été démontré que le zoledronate est plus efficace que le pamidronate en termes de réponse clinique et de temps avant une rechute d'hypercalcémie, c'est pourquoi il est souvent le premier choix en cas de traitement par BP. En cas de CI au zoledronate, le pamidronate ou l'ibandronate administrés en IV peuvent être utilisés. [107]

#### 3.6.5.2.2. Durée optimale du traitement par bisphosphonate

Il faut généralement entre deux et quatre jours pour observer une réponse clinique. La normalisation de la calcémie est habituellement atteinte sept à dix jours après l'administration du BP ; si le taux de calcium n'est pas redevenu suffisamment bas passé ce délai, une deuxième dose peut alors être administrée. Les effets persistent en moyenne une à trois semaines, certaines études faisant état d'une durée allant jusqu'à quatre semaines. [107]

### 3.6.6. Autres pathologies pouvant faire intervenir les bisphosphonates

Grâce à leurs différentes propriétés, les BP font l'objet de plusieurs études dans la prise en charge d'autres pathologies osseuses. [108]

Parmi ces dernières, des maladies rhumatismales comme l'arthrite rhumatoïde, la spondylarthrite, le syndrome SAPHO (acronyme pour synovite, acné, pustulose, hyperostose, ostéite) en font partie. Les recherches portent aussi sur d'autres pathologies non inflammatoires telles que l'ostéonécrose, l'algodystrophie, la dysplasie fibreuse, l'ostéogenèse imparfaite, l'ostéoarthropathie neuropathique et les tumeurs osseuses à cellules géantes. [108], [109]

Néanmoins, la rareté de certaines maladies rend difficile la conception d'études contrôlées et randomisées de bonne qualité. Les échantillons sont généralement de petite taille et la population de patients n'est pas assez homogène. Il est donc difficile de tirer des conclusions définitives. [108]

## 3.7. Effets indésirables

### 3.7.1. À court terme

#### 3.7.1.1. Troubles digestifs

Les troubles gastro-intestinaux sont l'un des effets indésirables les plus communs des BP oraux. Ils constituent la principale cause d'arrêt des traitements évoquée par les patients. [110]

Les BP non azotés engendrent très peu d'effets indésirables au niveau du tube digestif supérieur. Cependant, une diarrhée est fréquemment constatée chez les patients traités par ces molécules. [110]

Les N-BPs, quant à eux, peuvent être responsables d'œsophagite ou d'érosions œsophagiennes. Ils peuvent également entraîner d'autres symptômes digestifs peu spécifiques tels que des nausées, une dyspepsie, des douleurs abdominales, une constipation, une gastrite ou encore des ulcères gastriques. [110], [111]

Plusieurs théories permettraient d'expliquer les lésions des muqueuses à l'origine de ces troubles gastro-intestinaux.

Tout d'abord, les lésions œsophagiennes ne se produiraient pas au cours du transit initial du comprimé, où le pH est trop élevé pour dissocier le sel de sodium, mais seulement lors du reflux gastro-œsophagien ; cependant, les lésions sont souvent proximales et non distales, ce qui semble plaider contre cette théorie. [110]

De plus, il est possible que l'inhibition de la voie du mévalonate puisse compromettre la cicatrisation des muqueuses en agissant sur les kératinocytes. [110]

Chez les utilisateurs de N-BPs par voie orale, la prédilection pour les ulcères gastriques correspond à la courbure principale, ce qui suggère qu'un contact direct entre le médicament et la muqueuse soit nécessaire pour que des lésions gastriques se développent. [110]

Enfin, la détérioration de la barrière hydrophobe à la surface des muqueuses serait impliquée dans la formation de lésions gastriques avec les N-BPs. [110]

Afin d'éviter la survenue de ces troubles digestifs, il est conseillé aux patients prenant un BP par voie orale de [76], [111] :

- Boire un grand verre d'eau en avalant le médicament pour limiter le temps de contact entre le BP et la muqueuse œsophagienne ;
- Ne pas s'allonger dans les 30 min à 1 h suivant la prise (en fonction des molécules) pour limiter les reflux gastro-œsophagiens.

### 3.7.1.2. Réaction en phase aiguë

Les BPs injectables peuvent engendrer une réaction en phase aiguë dont les symptômes correspondent à un syndrome pseudo-grippal. Cette réaction, due à l'inhibition de la FPP synthase par les N-BPs, entraîne l'accumulation d'IPP qui active les lymphocytes T  $\gamma\delta$ . Ces derniers sécrètent alors des cytokines pro-inflammatoires comme le TNF- $\alpha$  et l'IL-6 qui sont responsables de différents symptômes tels que de la fièvre, des myalgies, des arthralgies, des douleurs osseuses et une asthénie. [110], [111]

Cet effet indésirable est généralement plus prononcé après la première perfusion comparé aux doses suivantes. Il est rarement retrouvé avec les BPs oraux. [110]

Un traitement symptomatique avec un antipyrétique ou un analgésique peut être administré aux patients pour limiter les symptômes qui, dans tous les cas, disparaissent spontanément en 24 à 72 h. [110]

### 3.7.1.3. Néphrotoxicité

Les complications rénales ont été principalement signalées avec les BPs administrés par voie IV. Plusieurs cas ont toutefois été reportés avec les BPs oraux. [112]

Les mécanismes de la néphrotoxicité des BPs restent encore aujourd'hui mal compris.

Il semblerait que l'administration trop rapide de BPs en IV à des doses élevées entraîne la formation d'agrégats de calcium insolubles dans le sang. Ces agrégats pourraient alors être retenus au niveau des reins et causer des lésions aboutissant à une insuffisance rénale. [40]

Une autre théorie suggère que l'accumulation des BPs au niveau rénal entraîne une absorption des molécules par les cellules épithéliales rénales. À ce niveau, les BPs agiraient de la même manière qu'ils le font sur les ostéoclastes. [112]

Pour éviter cet effet indésirable, il est recommandé de [113] :

- Ne pas utiliser de BPs chez les patients ayant une clairance de la créatinine inférieure à 30-35 mL/min ;
- Réaliser l'administration de BPs par voie IV sur une période d'au moins 15 min et de vérifier la bonne hydratation des patients avant de commencer la perfusion ;
- Considérer les autres médicaments potentiellement néphrotoxiques pris par les patients ;
- Surveiller la créatinine sérique avant et après une injection IV de BP, et de manière périodique pour les BPs administrés par voie orale.

### 3.7.1.4. Hypocalcémie

L'hypocalcémie transitoire avec hyperparathyroïdie secondaire est une complication connue mais sous-estimée des BPs. [111]

En raison du potentiel d'absorption limité des BPs oraux, l'hypocalcémie se produit plutôt après une perfusion IV. Par ailleurs, elle semble survenir le plus souvent chez les patients présentant une hypoparathyroïdie, une insuffisance rénale, une hypovitaminose D, un apport limité en calcium ou encore des taux élevés de résorption osseuse à médiation ostéoclastique (comme la maladie osseuse de Paget ou une importante charge tumorale squelettique). [111]

Comme les N-BPs sont de puissants inhibiteurs de la résorption osseuse ostéoclastique, ils entraînent une baisse du niveau de calcium et de phosphore sérique quelques semaines après le début du traitement. Pour conserver une calcémie normale, le taux sanguin de PTH augmente alors et

entraîne une hausse de la résorption osseuse, de la réabsorption tubulaire du calcium au niveau rénal ainsi qu'une stimulation de la production de 1,25-dihydroxyvitamine D par les reins. Par ailleurs, la calciurie et la phosphaturie diminuent également. Ainsi, dans des conditions normales, l'hypocalcémie induite par les BP s'atténue souvent malgré la poursuite du traitement. [114]

Pour limiter l'apparition d'une éventuelle hypocalcémie, les patients qui débutent un traitement par BP doivent avoir un apport suffisant en calcium et en vitamine D ; si nécessaire, une supplémentation doit être mise en place. [111]

#### 3.7.1.5. Douleurs musculo-squelettiques sévères

De nombreux patients développent également des douleurs osseuses, articulaires et/ou musculaires plus graves et parfois invalidantes qui peuvent survenir à tout moment après avoir débuté un traitement avec un BP oral. [110], [111]

Bien que l'arrêt du traitement améliore les symptômes chez certains patients, d'autres présentent une résolution lente ou incomplète de ces douleurs. [111]

Des recherches supplémentaires sont nécessaires, car il s'agit d'un effet indésirable mal compris qui pourrait être sous-déclaré. [110]

#### 3.7.1.6. Atteintes oculaires

Bien qu'elles soient rares, des inflammations oculaires (de type uvéite, conjonctivite, épisclérite et sclérite) ainsi que des douleurs oculaires et une photophobie peuvent être observées chez les patients traités par BP oraux ou injectables. [111]

Ces effets indésirables oculaires ont été décrits pour la première fois avec le pamidronate et il a été noté que les symptômes se produisaient plus souvent après une réaction en phase aiguë lors de la perfusion du médicament. Leur apparition peut survenir quelques semaines ou plusieurs années après l'initiation du traitement par BP. [110], [111]

Pour remédier à ces manifestations oculaires, l'arrêt du BP s'avère généralement nécessaire. L'exposition à d'autres BP doit également être évitée pour prévenir la réapparition des symptômes. [110]

En outre, compte tenu de la complexité du diagnostic et du traitement, il est recommandé d'orienter les patients présentant des symptômes oculaires potentiellement liés à un traitement par BP vers un ophtalmologue. [111]

#### 3.7.1.7. Fibrillation atriale

Le lien entre l'utilisation des BP et l'augmentation du risque de fibrillation atriale a été évoqué pour la première fois dans l'étude « HORIZON Pivotal Fracture Trial » qui portait sur l'administration annuelle de zolédronate *versus* placebo chez des femmes souffrant d'ostéoporose postménopausique. Au cours de cette étude, il a été observé une augmentation de l'incidence de la fibrillation atriale grave définie comme un épisode de fibrillation atriale nécessitant une hospitalisation, ou mettant la vie en danger, ou entraînant une morbidité chez les patientes ayant reçu du zolédronate par rapport à celles ayant reçu le placebo. [111]

À la suite de cette découverte, l'analyse rétrospective de plusieurs études menées sur d'autres BP (alendronate, risédronate et ibandronate) n'a montré aucune association significative avec la fibrillation atriale. [114]

Néanmoins, l'altération de l'homéostasie des électrolytes intracellulaires et les effets pro-inflammatoires, profibrotiques et antiangiogéniques sont des mécanismes potentiels qui pourraient affecter la conduction atriale chez les patients traités par BP. [115]

Des études ultérieures ont cependant obtenu des résultats assez contrastés. En effet, certaines montrent un lien entre les BP et la fibrillation atriale tandis que d'autres n'ont trouvé aucune association entre les deux. Il n'est donc pas encore possible de tirer des conclusions définitives quant à ce risque. [115]

Ainsi, il est recommandé aux professionnels de santé de ne pas modifier leurs habitudes de prescription concernant les BP et aux patients de ne pas arrêter d'eux-mêmes leur traitement par BP. [111]

#### 3.7.1.8. Éruptions cutanées

Les réactions cutanées graves telles que le syndrome de Stevens-Johnson et le syndrome de Lyell restent très rares. [110]

Plusieurs cas de réactions cutanées de type urticaire, rash et prurit ont été signalés et certains ont pu être confirmés par un test de provocation positif. Il est intéressant de noter que des patients sensibilisés à un BP n'ont pas forcément eu de réaction après l'administration d'un autre BP. Ainsi, les réactions cutanées dues aux BP ne sont pas un effet de classe, mais sont propres à chaque molécule. [114]

#### 3.7.1.9. Hépatite

Quelques cas d'hépatite se développant plusieurs mois ou années après l'initiation d'un traitement par BP et se résorbant plusieurs mois après l'arrêt du BP ont été signalés. Les biopsies hépatiques ont révélé des lésions suggérant un effet médicamenteux. [114]

#### 3.7.1.10. Effets neurologiques

Les BP sont également suspectés de provoquer des malaises, des céphalées, des étourdissements et des dysgueusies. [110]

### 3.7.2. À long terme

#### 3.7.2.1. Ostéonécrose de la mâchoire

L'ONM associée aux BP est définie comme une zone d'os exposée dans la région maxillo-faciale ne guérissant pas dans les huit semaines suivant son identification, qui apparaît chez un patient recevant ou ayant reçu des BP et n'ayant pas subi de radiothérapie au niveau crâniofacial. [116]



Il s'agit de l'un des effets indésirables spécifiques du traitement par BP dont les premiers cas ont été décrits en 2003. Depuis, de nombreux rapports sur le développement de l'ONM chez les patients traités par BPs ont été publiés. [117]

Toutefois, l'incidence de l'ONM reste indéterminée aujourd'hui, mais elle semble comprise entre 1 sur 10 000 et 1 sur 100 000 patients-années. Par ailleurs, les BPs administrés en IV (donc des N-BPs) sont plus fréquemment associés à la survenue d'une ONM que ceux pris par voie orale, surtout s'ils sont administrés sur une longue période et à de fortes doses. [111], [117]

L'ONM peut se manifester par une exposition de l'os nécrotique (avec une taille variant de quelques millimètres à une zone beaucoup plus large, qui peut rester asymptomatique pendant des semaines, des mois voire des années), par de simples gonflements des tissus mous pouvant aller jusqu'à des abcès ou par des cas beaucoup plus complexes présentant des fistules et une douleur diffuse. [117]

Les lésions provoquées par l'ONM peuvent rester silencieuses jusqu'à l'apparition d'un événement déclencheur tel qu'une intervention dentaire invasive, une infection ou un traumatisme mécanique de la mâchoire ainsi que l'utilisation concomitante de médicaments immunosuppresseurs et de chimiothérapie. [117]

De plus, la survenue de cet effet indésirable peut être favorisée par différents facteurs comme une mauvaise hygiène dentaire, le diabète, le tabagisme, l'alcool, les procédures dentaires invasives et les prothèses dentaires. [111], [114]

Plusieurs hypothèses permettraient d'expliquer la physiopathologie de l'ONM comme l'inhibition du remodelage osseux, la survenue d'une inflammation et/ou d'une infection au niveau de la mâchoire, l'inhibition de l'angiogenèse, la toxicité des BPs pour les tissus mous ou encore un dysfonctionnement inné ou acquis de l'immunité des patients. Étant donné que l'ONM est une pathologie multifactorielle, il est probable qu'elle résulte d'une combinaison de ces mécanismes. [118]

Afin d'éviter la survenue et le développement de cet effet indésirable, plusieurs mesures préventives doivent être mises en place chez les patients traités par BPs [110], [114], [117] :

- Adopter ou conserver une bonne hygiène buccale ;
- Réaliser un examen bucco-dentaire de routine avant d'initier un traitement par BP et reporter le traitement si une intervention dentaire est nécessaire ;
- Effectuer régulièrement des visites chez le dentiste (avec une fréquence adaptée à chaque patient) ;
- Arrêter les BPs administrés par voie orale chez les patients asymptomatiques, si les conditions systémiques le permettent, pendant une période de trois mois avant et trois mois après une chirurgie dentaire invasive élective ;
- Mettre en place des traitements spécifiques pour les patients dont le diagnostic d'ONM est établi (antibiotiques, bains de bouche antibactériens, antalgiques, résection de la zone infectée et reconstruction de la mâchoire avec couverture des zones exposées si nécessaire).

### 3.7.2.2. Fractures fémorales atypiques

Bien que cet effet indésirable n'ait pas été observé au cours des essais cliniques chez l'Homme, un certain nombre de rapports de cas ont suggéré qu'un traitement par BP sur le long terme pourrait être associé à l'apparition de fractures fémorales atypiques. En effet, plus de 800 rapports sur ces fractures survenues chez des patients qui prenaient notamment un BP ont été transmis au registre d'effets indésirables de l'OMS. [110]

Ces fractures présentent plusieurs caractéristiques cliniques particulières. En plus de se produire au niveau de la diaphyse proximale ou mi-fémorale, elles apparaissent généralement soit de

manière spontanée, soit à la suite d'un traumatisme minime. Les radiographies montrent des fractures transversales ou obliques (30°) avec un épaississement de la corticale latérale et le développement d'une fracture par insuffisance osseuse progressant à partir de la diaphyse fémorale, avec ou sans bec cortical médian. De plus, elles présentent un retard de guérison, surviennent chez des patients ayant reçu un traitement prolongé par BP et sont souvent précédées d'un prodrome de douleur à la cuisse pouvant être bilatéral (pendant plusieurs semaines voire plusieurs mois), d'un vague inconfort ou d'une faiblesse subjective. [110], [111]

Les BPs interviendraient dans la physiopathologie de ces fractures en entraînant plusieurs effets, parmi lesquels une accumulation de microdommages, des changements dans la minéralisation osseuse, des altérations de la réticulation du collagène, une variation du renouvellement osseux, une diminution de la vascularisation et un effet antiangiogénique. [119]

D'autres facteurs de risque pourraient potentiellement jouer un rôle dans le développement des fractures atypiques tels qu'une réponse inadéquate de la PTH à l'hypocalcémie, l'obésité, une ménopause précoce ainsi qu'un jeune âge (moins de 70 ans) ou encore la prise de certains médicaments (inhibiteurs de la pompe à protons, corticoïdes). [119]

Une réévaluation du traitement chez les patients prenant un BP sur le long terme (depuis plus de trois à cinq ans) permettrait de voir si la poursuite du traitement est nécessaire. De plus, la surveillance par radiographie fémorale à intervalles réguliers permettrait d'identifier plus rapidement ces fractures. [119]

### 3.7.2.3. Cancer de l'œsophage

Depuis l'approbation de l'alendronate en 1995 aux États-Unis jusqu'à la mi-2008, l'Agence Américaine des Produits Alimentaires et Médicamenteux (FDA) a reçu des rapports concernant 23 patients traités par ce BP qui ont été diagnostiqués d'un cancer de l'œsophage. Le délai médian entre l'initiation de l'alendronate et le diagnostic était de 2,1 ans. [111]

Les rapports de 31 patients d'Europe et du Japon ont montré qu'en plus de l'alendronate, un cancer de l'œsophage était apparu chez des patients sous risédronate, ibandronate ou étidronate, et ce, avec un délai médian de 1,3 an avant le diagnostic. [111]

L'une des explications proposées pour expliquer la survenue de cancers de l'œsophage chez les patients sous BPs serait l'œsophagite chronique. En effet, une lésion persistante de la muqueuse due à l'ingestion du comprimé pourrait engendrer une dysplasie des cellules œsophagiennes et un risque accru d'œsophage de Barret, considéré comme une maladie pré maligne conduisant à un cancer de l'œsophage. [120]

Cependant, les études concernant le lien entre l'utilisation des BPs et l'augmentation du risque de cancer de l'œsophage montrent des résultats contradictoires, ce qui amène à conclure que la relation entre les deux n'est toujours pas claire. [120]

Il faut néanmoins garder à l'esprit que les prescriptions de BPs doivent être évitées chez les patients présentant une pathologie œsophagienne connue en attendant d'avoir des données plus fiables. [111]

## 3.8. Grossesse et allaitement

En raison de leur large éventail d'indications thérapeutiques, il est possible qu'une femme en âge de procréer reçoive un traitement par BP. Toutefois, il existe peu de données concernant les effets des BPs sur la grossesse et l'allaitement chez l'Homme. [121]

Plusieurs préoccupations liées à cette utilisation sont ainsi retrouvées.

### 3.8.1. Grossesse

Tout d'abord, du fait de leur petite taille moléculaire, les BPs sont susceptibles de traverser le placenta et d'être absorbés par le fœtus. [121]

Les demi-vies squelettiques des BPs sont également très longues (plusieurs mois à plusieurs années), ce qui entraîne une possible exposition du fœtus même si le traitement a été arrêté des années avant la conception. [121]

Des études chez l'animal ont mis en évidence des effets indésirables à la fois chez le fœtus et la mère (parturition prolongée, mortalité maternelle, embryolétalité, sous-développement général important et retard squelettique marqué des fœtus, etc.). Cependant, les doses administrées étaient nettement supérieures à celles couramment utilisées chez l'Homme. [122]

Chez ce dernier, il est possible d'observer une légère diminution de l'âge gestationnel et du poids à la naissance ainsi que des anomalies électrolytiques néonatales transitoires (hypo ou hypercalcémie, hyperphosphatémie). Néanmoins, aucune conséquence à long terme sur la santé n'a été signalée chez les nourrissons. [121]

Au vu du faible nombre de données publiées, un traitement par BP est contre-indiqué pendant la grossesse. [76]

Le Centre de Référence sur les Agents Tératogènes (CRAT) a toutefois émis les recommandations suivantes quant à l'utilisation des BPs au cours de la grossesse [123] :

- Pour traiter une femme enceinte :
  - Si possible, il est préférable d'éviter l'utilisation des BPs sauf dans les pathologies dont la sévérité impose le traitement ;
  - Si un traitement répété s'avère indispensable, une surveillance échographique du squelette fœtal semble appropriée.
- En cas de découverte d'une grossesse pendant le traitement :
  - Rassurer la patiente quant au risque malformatif des BPs ;
  - Réévaluer le bien-fondé de la poursuite du traitement ;
  - Si possible, il est préférable d'éviter l'utilisation des BPs sauf dans les pathologies dont la sévérité l'impose ;
  - Si un traitement répété s'avère indispensable, une surveillance échographique du squelette fœtal semble appropriée.

Si l'utilisation d'un BP s'avère nécessaire, il est impératif de contrôler le taux de calcium sérique au cours de la grossesse et des premières semaines de vie du nourrisson. [122]

### 3.8.2. Allaitement

Concernant l'allaitement, l'excrétion des BP dans le lait maternel chez l'Homme n'est pas connue, exceptée celle du pamidronate pour lequel les données restent cependant très limitées. [122]

Il n'existe en effet qu'un seul rapport sur une femme qui allaitait son bébé en étant sous pamidronate injectable (perfusions mensuelles). Les échantillons testés correspondaient à du lait maternel pompé et recueilli jusqu'à 48 h après la perfusion. Le pamidronate était ensuite quantifié par chromatographie liquide à haute performance avec une limite de quantification de 0,4 µmol/L. Les résultats montraient des niveaux de pamidronate inférieurs aux limites de détection pour tous les échantillons. Le bébé était en bonne santé et ne présentait aucune anomalie de croissance. [122]

Quelques autres cas de femmes qui ont allaité après avoir reçu du pamidronate avant la conception ont été recensés ; dans tous les cas, les enfants étaient en bonne santé. Le seul effet indésirable signalé chez l'un des nourrissons pendant l'allaitement était une hypocalcémie transitoire et asymptomatique qui s'est résorbée quelques mois plus tard. [122]

Compte tenu du manque de données concernant le passage des BP dans le lait maternel, l'allaitement est contre-indiqué en cas de traitement par BP. [76]

Si la mère souhaite allaiter et qu'elle suit un traitement par BP, il est fortement recommandé de surveiller la calcémie du nourrisson pendant l'allaitement. [122]

## 3.9. Contre-indications

D'une manière générale, les BP sont donc contre-indiqués en cas de [76], [77] :

- Hypersensibilité aux BP ;
- Hypocalcémie ;
- Insuffisance rénale sévère : clairance de la créatinine inférieure à 30 mL/min (et inférieure à 35 mL/min pour le zolédronate), sans ajustement des doses ;
- Grossesse et allaitement.

Les BP administrés par voie orale sont contre-indiqués en cas de [76], [77] :

- Anomalies de l'œsophage ralentissant le transit œsophagien telles qu'une sténose ou une achalasie ;
- Incapacité à se mettre debout ou à se tenir position verticale (assis ou debout) pendant au moins 30 min (1 h pour l'ibandronate) après la prise du médicament ;
- Difficultés pour avaler des liquides pour l'alendronate en solution buvable ;
- Risque d'aspiration pour l'alendronate en solution buvable.

## 3.10. Interactions médicamenteuses

### 3.10.1. Précautions d'emploi

En cas de traitement par BP oral, les associations faisant l'objet de précautions d'emploi sont les suivantes [124], [125] :

- Avec le calcium administré PO :
  - o Diminution de l'absorption digestive des BP ;
  - o Conduite à tenir : prendre les sels de calcium à distance des BP (de 30 min au minimum à plus de 2 h, si possible, selon le BP).

- Avec le fer administré PO :
  - Diminution de l'absorption digestive des BPs ;
  - Conduite à tenir : prendre les sels de fer à distance des BPs (de 30 min au minimum à plus de 2 h, si possible, selon le BP).
- Avec les topiques gastro-intestinaux, les antiacides et les adsorbants :
  - Diminution de l'absorption digestive des BPs ;
  - Conduite à tenir : par mesure de précaution, il convient de prendre ces topiques ou antiacides à distance des BPs (plus de 2 h, si possible).
- Avec l'estramustine pour le clodronate :
  - Risque d'augmentation des concentrations plasmatiques d'estramustine ;
  - Conduite à tenir : surveillance clinique au cours de l'association.

### 3.10.2. À prendre en compte

Les associations à prendre en compte avec les BPs oraux et injectables sont citées ci-dessous [124], [125] :

- Avec les autres médicaments néphrotoxiques (AINS, diurétiques, produits de contraste iodés, aminosides, organoplatines, méthotrexate à fortes doses, certains antiviraux (tels les « ciclovirs » ou le foscarnet), pentamidine, ciclosporine ou tacrolimus, etc.) :
  - Risque de majoration de la néphrotoxicité ;
  - Conduite à tenir : renforcer la surveillance biologique rénale.

Cette troisième partie a permis d'établir une monographie sur les BPs et d'en révéler différentes caractéristiques qui peuvent s'avérer contraignantes pour les patients, notamment pour les BPs oraux. Il est donc possible que l'observance thérapeutique de ces patients ne soit pas satisfaisante pour obtenir l'effet escompté du traitement.

Dans ce contexte, une étude a été menée dans plusieurs officines du Maine-et-Loire pour apprécier l'observance des patients traités par BPs oraux et s'intéresser aux pistes permettant d'améliorer l'adhésion thérapeutique.

## Partie II – Étude de l’observance et pistes permettant de renforcer l’adhésion des patients

---

### 1. État des lieux de l’observance des patients sous bisphosphonates oraux à l’officine : exemple d’une enquête conduite dans plusieurs pharmacies du Maine-et-Loire

#### 1.1. Introduction

Du fait de leur efficacité, les BPs constituent aujourd’hui encore le traitement de première intention pour de multiples pathologies osseuses. Cependant, de nombreuses études ont rapporté une observance et une persistance sous-optimales chez les patients prenant un BP par voie orale, ce qui peut fortement compromettre l’effet du traitement au long cours. [126], [127], [128]

Concernant l’ostéoporose par exemple, une méta-analyse regroupant 89 études et réalisée en 2019 s’est intéressée à la persistance et au MPR des patients traités par BPs oraux. Les auteurs ont ainsi estimé que [129] :

- La persistance moyenne des patients variait de :
  - 34,8 % à 71,3 % à six mois ;
  - 17,7 % à 74,8 % à un an ;
  - 12,9 % à 72,0 % à deux ans.
- Le MPR moyen variait de
  - 28,2 % à 84,5 % à un an ;
  - 23 % à 50 % à deux ans ;
  - 27,2 % à 46 % à trois ans.

Par ailleurs, divers facteurs liés au traitement par BP oral tels que les contraintes de prise, la fréquence de prise (variant d’une fois par mois à deux fois par jour suivant les molécules) ou encore les effets secondaires, peuvent influencer l’observance et la persistance des patients. Il est donc important de les repérer afin de mettre en place des solutions adaptées à chaque patient et ainsi limiter leur impact. [130]

Ainsi, l’objectif principal de cette étude était de faire un état des lieux de l’observance des patients sous BPs oraux à travers une enquête proposée dans plusieurs officines.

Les objectifs secondaires étaient les suivants :

- Identifier les principaux facteurs susceptibles d’impacter l’observance et la persistance des patients traités par BPs oraux ;
- Déterminer les types d’actions pouvant être mis en place par le pharmacien d’officine afin de renforcer l’adhésion des patients à leur traitement par BP.

## 1.2. Matériel et méthodes

### 1.2.1. Présentation de l'étude

L'étude se présentait sous la forme d'une enquête papier qui a été réalisée du 20 janvier 2020 au 20 août 2020 dans 11 pharmacies du Maine-et-Loire (49).

Les critères d'inclusion étaient les suivants :

- Patients sous BP<sup>s</sup> oraux ;
- Se présentant dans l'une des pharmacies sélectionnées ;
- Pour renouveler leur traitement.

Les patients sous BP<sup>s</sup> injectables ont été exclus de l'étude, car ils ne réalisent pas eux-mêmes l'administration du médicament. En effet, comme celle-ci est généralement effectuée par un infirmier à leur domicile ou à l'hôpital, les patients ont moins de risques d'être inobservants. Par ailleurs, il paraissait compliqué d'évaluer l'observance des patients dont le traitement par BP oral venait d'être initié (et dont la durée était par conséquent inférieure à un mois), c'est pourquoi ils n'ont pas été inclus dans l'étude.

Le questionnaire utilisé lors de l'enquête ne pouvait être rempli qu'une seule fois par chaque patient.

Il s'agissait donc d'une étude prospective et transversale à visée descriptive.

### 1.2.2. Déroulement de l'étude

#### 1.2.2.1. Au sein des officines

Le questionnaire était proposé au patient pendant qu'un membre de l'équipe officinale préparait son ordonnance. Pour certaines questions, le patient avait la possibilité de se faire aider par la personne l'accueillant au comptoir, qui était alors plus apte à y répondre (notamment la spécialité de BP délivrée, son indication, le temps écoulé depuis son initiation, etc.). Néanmoins, il était important de ne pas influencer le patient pour les autres questions, car cela aurait pu biaiser les résultats de l'enquête.

Le temps nécessaire pour compléter ce questionnaire était d'environ 5 à 10 min.

Une fois le questionnaire terminé, la personne ayant délivré l'ordonnance devait vérifier que toutes les questions avaient été complétées par le patient et joindre une copie anonymisée de l'ordonnance pour assurer une traçabilité des réponses.

#### 1.2.2.2. Chronologie

Afin d'accompagner les équipes officinales dans la réalisation de l'enquête et de suivre l'avancée de cette dernière, trois visites ont été réalisées dans chacune des pharmacies.

Une première visite a été effectuée entre le 20 et le 25 janvier 2020 afin d'expliquer aux équipes officinales en quoi consistait l'enquête et de leur donner un dossier comprenant une lettre récapitulative (*cf Annexe 1 : Lettre destinée aux équipes officinales*) et les questionnaires destinés aux patients (*cf Annexe 2 : Questionnaire sur l'observance distribué aux patients*). D'autre part, pour penser

à donner le questionnaire, il a été proposé aux pharmacies de mettre des commentaires de vente (bloquants) sur le logiciel de gestion officinale ou des post-it sur les boîtes des médicaments concernés.

Puis, une seconde visite a eu lieu entre le 22 et le 27 juin 2020 pour faire le point sur l'avancée de l'enquête et pour récupérer les questionnaires déjà complétés. Par ailleurs, cela a permis de faire un rappel sur l'enquête et de voir si des difficultés étaient rencontrées.

Enfin, une dernière visite réalisée entre le 24 et le 29 août 2020 a permis de récupérer les derniers questionnaires et de remercier les officines ayant participé. Un coupon à remplir leur avait préalablement été distribué afin de savoir si elles souhaitaient recevoir les résultats de l'enquête ainsi que les outils créés pour aider les patients à mieux adhérer à leur traitement par BP.

### 1.2.3. Questionnaire

Le questionnaire utilisé lors de l'enquête se présentait sous la forme d'un livret de deux pages A4 recto-verso. Il était composé de questions pouvant être regroupées en trois catégories :

- Le profil du patient : sexe, âge, antécédent(s) de fracture (après 45 ans) avant de débiter le BP, fracture(s) (après 45 ans) depuis l'initiation du BP, autres traitements ;
- Le BP délivré : spécialité, indication thérapeutique, temps écoulé depuis l'initiation du traitement, fréquence de prise, conseils reçus ;
- L'observance des patients vis-à-vis du BP : moment et modalités de prise, temps écoulé depuis le dernier bilan bucco-dentaire, dentiste informé de la prise de BP, prise du BP contraignante, rappel des prises, circonstances d'oubli, délai de prise en cas d'oubli, nombre d'oublis par an, discussion des oublis avec le médecin ou le pharmacien, point sur le BP avec le pharmacien, raison(s) qui pourrait(en)t entraîner un arrêt du BP.

### 1.2.4. Analyse statistique

Les données anonymisées recueillies grâce aux questionnaires ont été répertoriées dans un tableur (logiciel Microsoft Excel<sup>®</sup>). Pour décrire l'échantillon et répondre aux objectifs de l'enquête, plusieurs outils inhérents aux statistiques descriptives ont été utilisés :

- Les variables quantitatives ont été caractérisées par leur moyenne et leur écart-type ;
- Les variables qualitatives ont été reportées en effectif et en pourcentage.

Les tests statistiques réalisés *via* le site BiostaTGV ne concernaient que des variables qualitatives et correspondaient à des tests exacts de Fisher. À l'issue de ces tests, la *p*-value obtenue a été comparée à un seuil de significativité préalablement défini à 0,05 :

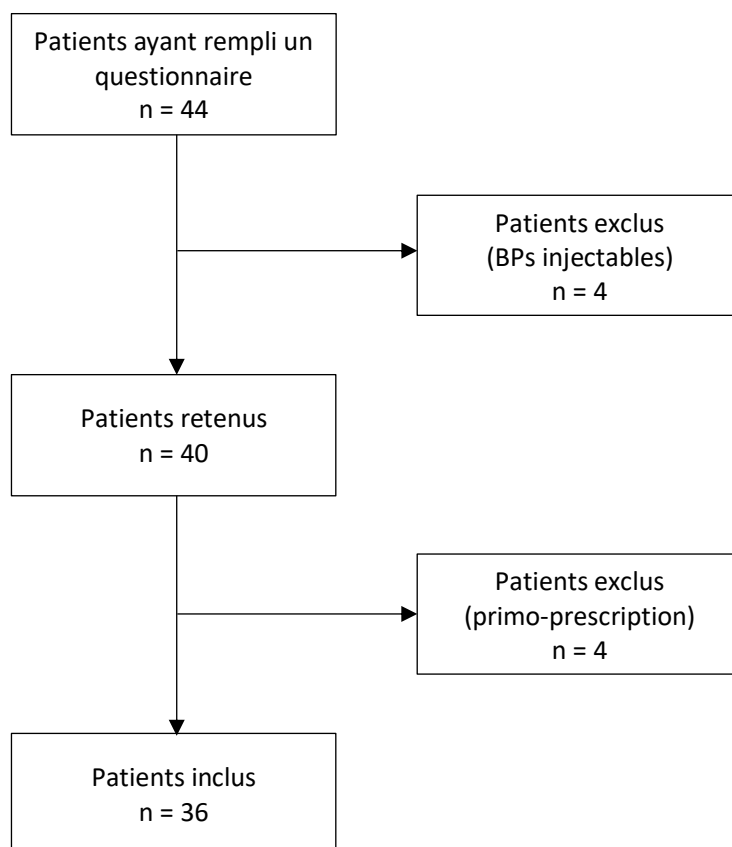
- Lorsque la *p*-value était inférieure à 0,05, l'hypothèse nulle (ou H<sub>0</sub>) était rejetée en faveur de l'hypothèse alternative et les résultats étaient considérés comme statistiquement significatifs ;
- À l'inverse, si la *p*-value était supérieure à 0,05, l'hypothèse H<sub>0</sub> n'était pas rejetée et il n'était pas possible de conclure quant aux hypothèses formulées.



## 1.3. Résultats et discussion

### 1.3.1. Nombre de participants

À la fin de l'enquête, 44 patients répartis dans les 11 pharmacies différentes ont répondu au questionnaire et 36 patients ont été inclus dans l'étude, comme indiqué en *Figure 9*.



*Figure 9 : Critères d'inclusion des patients dans l'étude*

### 1.3.2. Réponses au questionnaire

Les résultats obtenus avec les questionnaires sont présentés ci-dessous. Pour chaque question, et si nécessaire, le nombre de patients n'ayant pas répondu est signalé par la mention « non renseigné » (NR).

#### 1.3.2.1. Profil des patients

##### 1.3.2.1.1. Sexe et âge

L'échantillon est composé exclusivement de femmes dont la moyenne d'âge est de  $71,9 \pm 9,1$  ans, les extrêmes allant de 51 à 90 ans.

### 1.3.2.1.2. Antécédents de fracture (après 45 ans) avant de débuter le bisphosphonate

La Figure 10 présente les résultats obtenus concernant les antécédents de fracture (après 45 ans) des patientes avant de débuter leur BP.

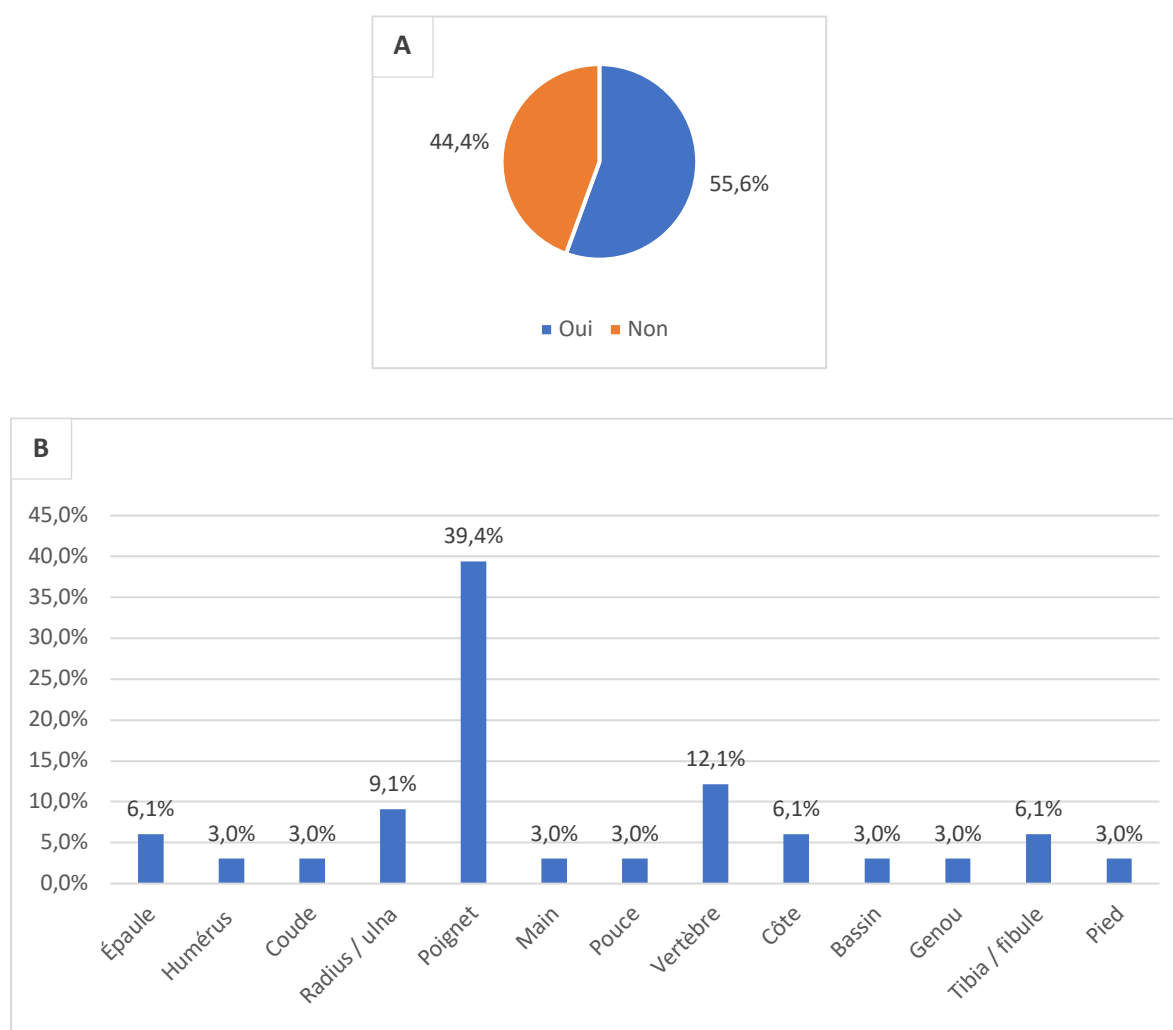


Figure 10 : Antécédents de fracture (après 45 ans) (A) des patientes et niveaux de survenue des fractures (B) avant de débuter leur BP

Elle montre que 55,6 % des patientes ont au moins un antécédent de fracture (après 45 ans), avec une moyenne d'âge de survenue de 58,9 ans  $\pm$  10,9 ans (*trois patientes n'ont pas renseigné l'âge de survenue de neuf fractures*).

Au total, 33 fractures ont été recensées pour les 36 patientes. Les fractures du poignet et des vertèbres constituent 51,5 % des antécédents.

Il devait donc probablement s'agir de fractures ostéoporotiques liées à la ménopause, motivant ainsi la mise en place d'un traitement par BP.

Par ailleurs, le poignet et les vertèbres font en effet partie des principales localisations des fractures ostéoporotiques en plus du bassin [131]. Toutefois, ce dernier ne représente qu'une très faible part des fractures retrouvées, probablement du fait de la petite taille de l'échantillon.

#### 1.3.2.1.3. Fracture(s) (après 45 ans) depuis l'initiation du bisphosphonate

La Figure 11 présente les résultats obtenus concernant les fractures (après 45 ans) des patientes survenues depuis l'initiation de leur BP.

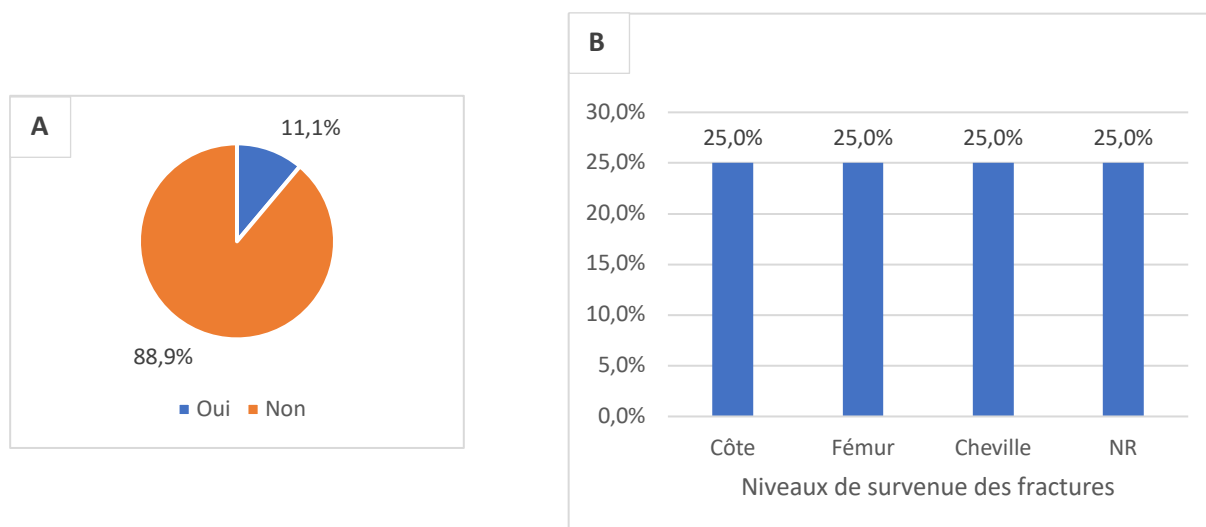


Figure 11 : Fractures (après 45 ans) des patientes (A) et niveaux de survenue des fractures (B) depuis l'initiation de leur BP

Il s'avère que 11,1 % des patientes ont eu une fracture (après 45 ans) depuis l'initiation de leur BP, avec une moyenne d'âge de survenue de  $73,3 \pm 12,3$  ans (une patiente n'a pas renseigné l'âge de survenue d'une fracture).

Chacune des patientes concernées a eu une seule fracture. Ces dernières se sont toutes produites à des endroits différents (une patiente n'a pas renseigné le niveau de survenue de sa fracture).

Concernant la fracture localisée au niveau du fémur, il est possible que ce soit une fracture atypique due au BP. En effet, ce type de fracture est susceptible d'apparaître chez les patients prenant un BP sur le long terme [111], ce qui est le cas de la patiente en question qui est traitée depuis plus de 6 ans.

#### 1.3.2.1.4. Autres traitements

La Figure 12 présente les résultats obtenus concernant les autres traitements des patientes.

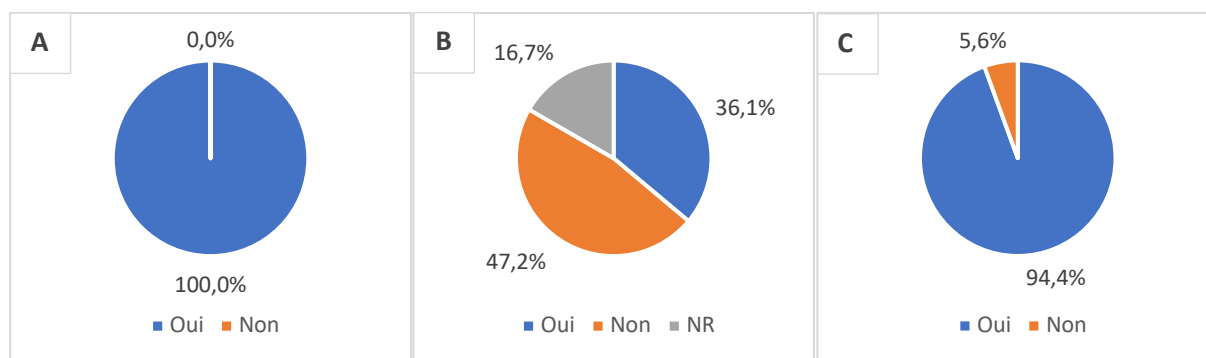


Figure 12 : Autres traitements des patientes (A), supplémentation en calcium (B) et en vitamine D (C)

Elle met en évidence que toutes les patientes ont au moins un autre traitement à prendre en plus de leur BP.

Parmi ces dernières, 36,1 % sont supplémentées en calcium (*six patientes n'ont pas répondu à la question*) et 94,4 % ont un médicament à base de vitamine D à prendre.

Au vu de l'âge moyen des femmes de l'échantillon, cela paraît normal car la fréquence des pathologies chroniques augmente avec l'âge, engendrant ainsi une augmentation de la consommation de médicaments.

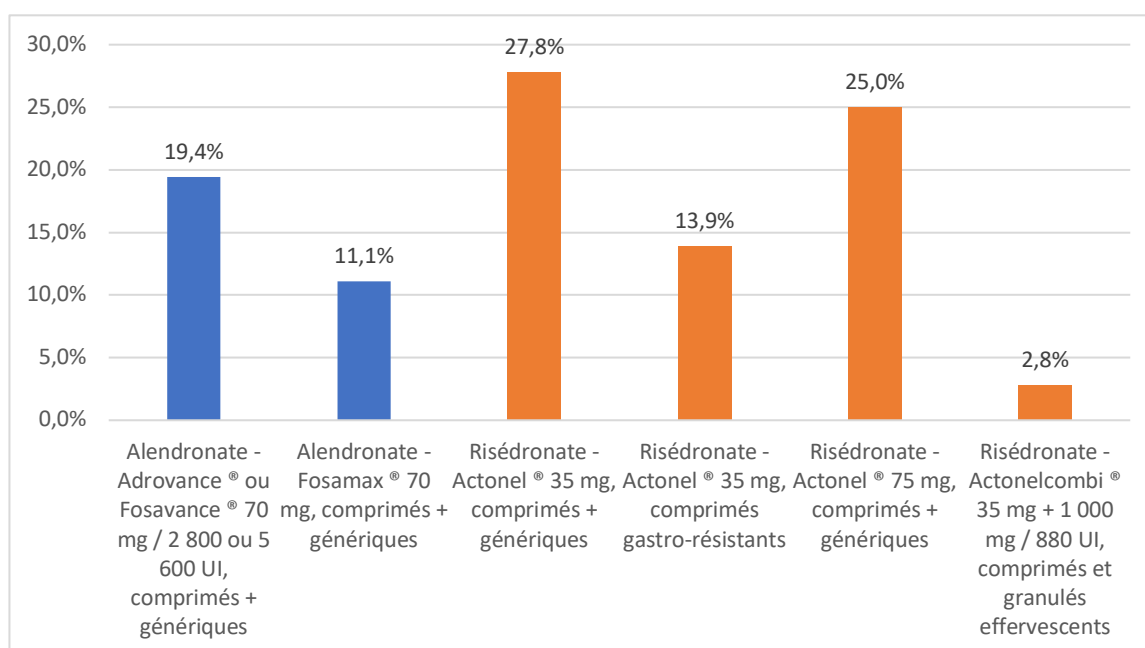
De plus, il semble que de nombreuses patientes aient un apport alimentaire insuffisant en calcium et vitamine D, d'où la supplémentation médicamenteuse. [76]

Il serait également intéressant de connaître les autres pathologies dont souffrent les patientes ainsi que leurs traitements afin de voir s'il existe ou non un lien avec l'ostéoporose.

### 1.3.2.2. Bisphosphonates délivrés

#### 1.3.2.2.1. Spécialités

La *Figure 13* présente les résultats obtenus concernant les spécialités de BPs délivrées.



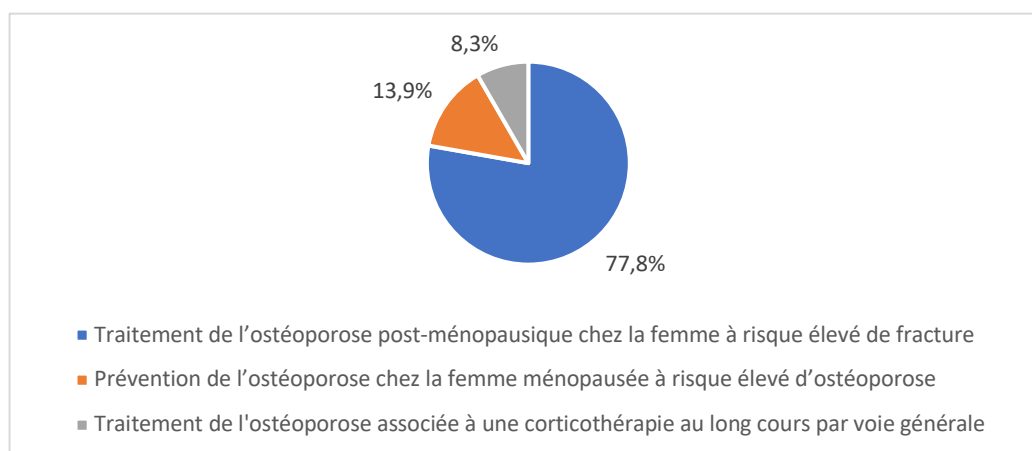
*Figure 13 : Spécialités de BPs délivrées*

Il en ressort que 69,5 % des patientes prennent un traitement à base de risédronate et que les 30,5 % restant sont sous alendronate.

Ainsi, il est fortement probable que toutes les patientes souffrent d'ostéoporose d'après les indications de ces molécules. [76]

#### 1.3.2.2.2. Indication thérapeutique

La *Figure 14* présente les résultats obtenus concernant les indications thérapeutiques des BP délivrés.



*Figure 14 : Indications thérapeutiques des BP délivrés*

Elle révèle que 91,7 % des patientes prennent un BP pour la prévention ou le traitement de l'ostéoporose postménopausique et que les 8,3 % restant en prennent un pour le traitement de l'ostéoporose associée à une corticothérapie au long cours par voie générale.

L'absence d'autres pathologies dans l'échantillon permet de confirmer le fait que l'ostéoporose est plus fréquemment retrouvée dans la population générale que la maladie osseuse de Paget, le myélome multiple, les métastases osseuses et l'hypercalcémie maligne [81].

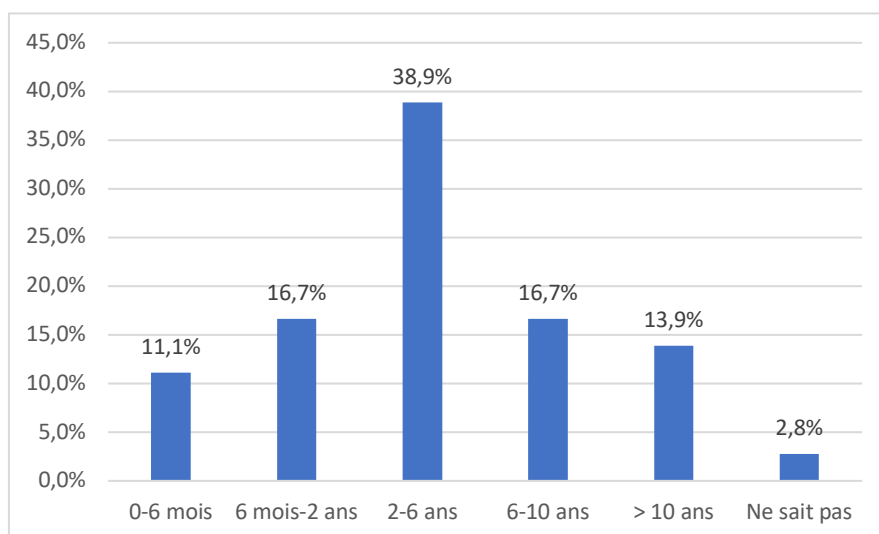
Toutefois, aucune patiente ne prend de risédronate 5 mg (Actonel<sup>®</sup> + génériques), seul BP à être indiqué dans la prévention de l'ostéoporose chez la femme ménopausée à risque élevé d'ostéoporose (non remboursé dans cette indication) [76]. Si l'indication a été correctement remplie par les patientes, il est possible que le prescripteur ait choisi un autre BP pour que les patientes aient une fréquence de prise hebdomadaire et non quotidienne ou pour que leur traitement soit remboursé par l'Assurance Maladie.

Il en est de même pour le traitement de l'ostéoporose associée à une corticothérapie au long cours par voie générale. En effet, seuls le risédronate 5 mg (Actonel<sup>®</sup> + génériques) et le zolédronate 5 mg / 100 mL (Aclasta<sup>®</sup> + génériques) possèdent cette indication [76]. Un autre BP a pu être prescrit pour les raisons précédemment citées ou encore parce que le zolédronate était contre-indiqué chez ces patientes.

Une étude réalisée en 2004 a permis d'évaluer les dépenses indues à l'Assurance Maladie pour plusieurs BP prescrits hors AMM ou hors indications thérapeutiques remboursables (ITR). Les modalités de prescription de trois BP indiqués dans l'ostéoporose (Fosamax<sup>®</sup> 10 mg (alendronate), Didronel<sup>®</sup> 400 mg (étidronate) et l'Actonel<sup>®</sup> 5 mg (risédronate)) ont donc été analysées. Il en est ressorti que les prestations versées à tort pour le régime général en raison des prescriptions au-delà des conditions de prise en charge étaient estimées à 14,8 millions d'euros pour le Fosamax<sup>®</sup> 10 et 70 mg, à 3,4 millions d'euros pour le Didronel<sup>®</sup> 400 mg et à 11,2 millions d'euros pour l'Actonel<sup>®</sup> 5 mg et 35 mg, soit un total de plus de 29,4 millions d'euros pour ces trois BP. Ainsi, il est essentiel que les médecins soient sensibilisés à l'impact financier des prescriptions hors référentiels, au bon usage des BP et surtout à l'importance de la distinction AMM / ITR. [132]

#### 1.3.2.2.3. Initiation du traitement

La *Figure 15* présente les résultats obtenus concernant le temps écoulé depuis l'initiation des BPs délivrés.



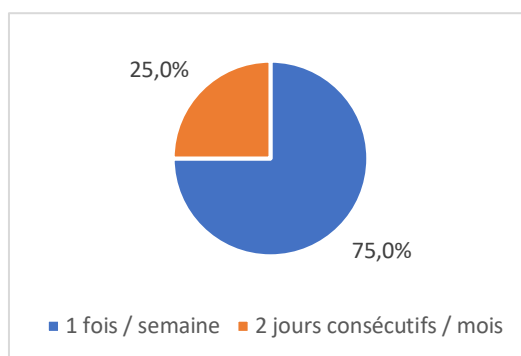
*Figure 15 : Temps écoulé depuis l'initiation des BPs délivrés*

Il apparaît que 69,5 % des patientes ont commencé leur traitement par BP il y a plus de 2 ans et que, parmi celles-ci, 20,0 % le prennent depuis plus de 10 ans.

Au vu de la durée de prescription de certains BPs, au moins 30,6 % des patientes semblent avoir un risque de fracture modéré voire élevé. [89]

#### 1.3.2.2.4. Fréquence de prise

La *Figure 16* présente les résultats obtenus concernant les fréquences de prise des BPs délivrés.



*Figure 16 : Fréquences de prise des BPs délivrés*

Elle montre que la fréquence de prise des BPs est hebdomadaire pour 75,0 % des patientes, tandis que 25,0 % seulement prennent leur BP deux jours consécutifs par mois.

Par ailleurs, toutes les patientes ont correctement renseigné la fréquence de prise associée à leur BP et sont donc en accord avec les recommandations des résumés des caractéristiques du produit (RCP). [76]

#### 1.3.2.2.5. Conseils reçus

La Figure 17 présente les résultats obtenus concernant les conseils reçus par les patientes lors de la délivrance de leur BP (*cinq patientes n'ont pas répondu à la question*).

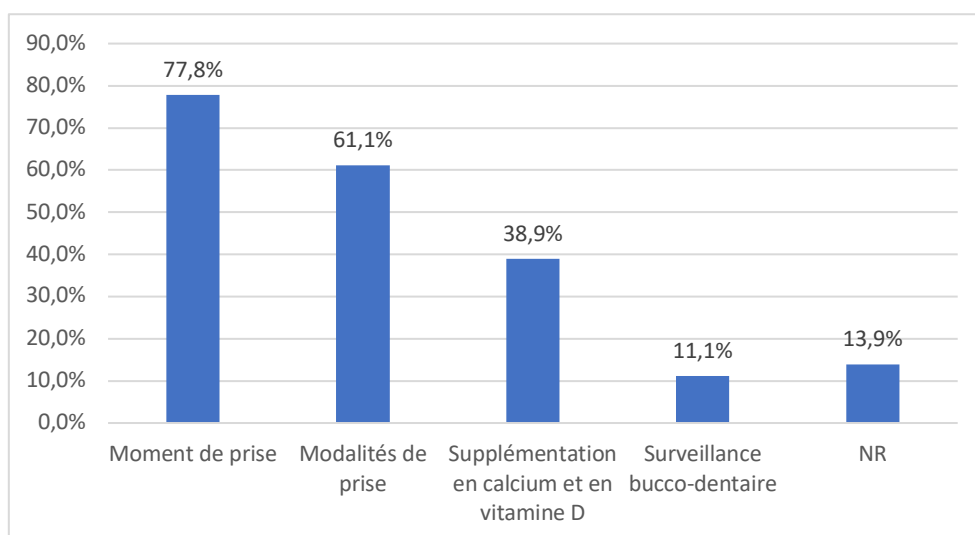


Figure 17 : Conseils reçus par les patientes vis-à-vis des BPS délivrés

Il s'avère que les patientes déclarent avoir été informées sur le moment et les modalités de prise pour 77,8 % et 61,1 % d'entre elles, respectivement. De plus, 38,9 % des patientes savent qu'une supplémentation (alimentaire ou médicamenteuse) en calcium et en vitamine D est nécessaire avec leur pathologie (ostéoporose) et 11,1 % disent avoir été sensibilisées à la surveillance bucco-dentaire.

Il semble donc nécessaire de rappeler aux patients l'importance de ces conseils afin d'avoir une efficacité et une sécurité optimales du BP [76]. En plus de les énoncer oralement, ces informations pourraient être notées sur l'ordonnance par le médecin ou le pharmacien ou encore être regroupées sur une fiche conseil donnée au patient lors de la délivrance du BP par le pharmacien ou un autre membre de l'équipe officinale.

#### 1.3.2.3. Observance des patients vis-à-vis de leur bisphosphonate

##### 1.3.2.3.1. Moment de prise

La Figure 20 présente les résultats obtenus concernant le moment de prise des BPs (*une patiente n'a pas répondu à la question*).

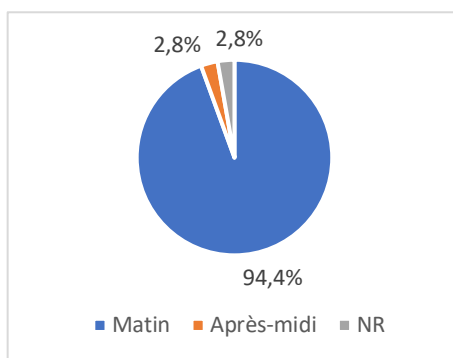


Figure 18 : Moment de prise des BP

Elle met en évidence que 94,4 % des patientes prennent leur BP le matin.

Ainsi, presque toutes suivent les instructions des RCP qui recommandent de prendre les BP le matin. [76]

#### 1.3.2.3.2. Modalités de prise

Les modalités relatives à la prise des BP ont été étudiées et sont exposées ci-dessous.

##### Prise du BP par rapport aux repas :

Étant donné que le moment de prise par rapport aux repas diffère entre les BP à libération immédiate et les BP gastro-résistants, des graphiques distincts ont été réalisés pour chaque catégorie.

- BP à libération immédiate (n = 31) :

La Figure 19 présente les résultats obtenus concernant la prise des BP à libération immédiate (trois patientes n'ont pas renseigné le temps d'attente avant la prise du repas).

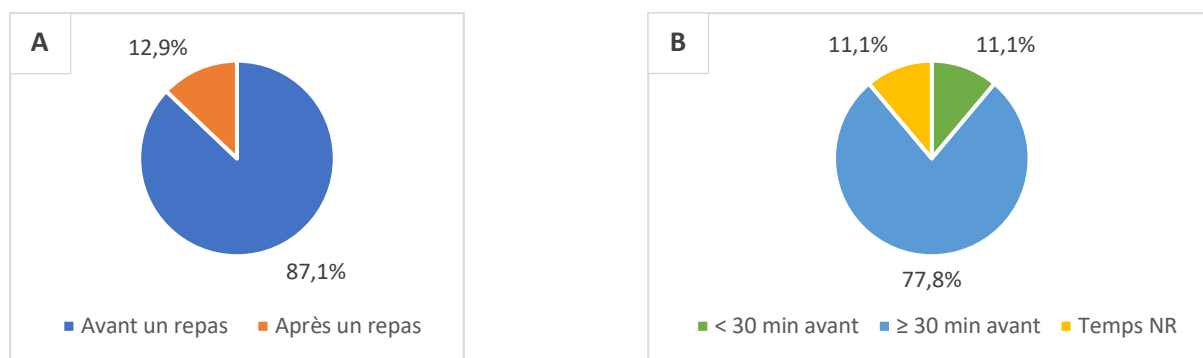


Figure 19 : Prise des BP à libération immédiate par rapport aux repas

Il en ressort que 87,1 % des patientes prennent leur BP à jeun, avant le petit-déjeuner et que, parmi ces dernières, 77,8 % le prennent au moins 30 min avant.



Une majorité de patientes respectent donc les préconisations des RCP concernant la prise du BP par rapport aux repas. En effet, les BPs à libération immédiate sont très faiblement absorbés au niveau du tractus gastro-intestinal lorsqu'ils sont administrés par voie orale. En outre, la nourriture réduit leur absorption et, par conséquent, leur efficacité. Idéalement, les patientes devraient donc prendre leur BP le matin sans consommer d'aliments ou de boissons 2 h avant la prise du médicament et au moins 30 min après. [76]

- BPs gastro-résistants (n = 5) :

La Figure 20 présente les résultats obtenus concernant la prise des BPs gastro-résistants.



Figure 20 : Prise des BPs gastro-résistants par rapport aux repas

Elle révèle que 40,0 % des patientes prennent leur BP après un repas et que, parmi celles-ci, 50,0 % le prennent immédiatement après.

Ainsi, peu de patientes respectent les consignes du RCP qui préconisent de prendre les BPs gastro-résistants immédiatement après le petit-déjeuner, une administration à jeun pouvant conduire à un risque accru de douleur abdominale haute. [76]

Étant donné que l'Actonel<sup>®</sup> 35 mg, comprimés gastro-résistants n'a obtenu son AMM qu'en mars 2017 [76], certaines patientes ont eu un autre BP oral auparavant. Le changement de forme galénique pourrait alors expliquer la confusion quant au moment de prise par rapport aux repas.

Il semble donc important de préciser aux patientes à quel moment elles doivent prendre leur BP gastro-résistant.

Lors de la dispensation, le pharmacien doit également être particulièrement vigilant à la forme galénique du BP prescrit. Ainsi, il pourrait être intéressant de rajouter un commentaire de vente (bloquant) sur le logiciel de gestion officinale précisant le moment de prise par rapport aux repas pour Actonel<sup>®</sup> 35 mg, comprimés et comprimés gastro-résistants.

#### Boissons, aliments et/ou médicaments accompagnant la prise du BP :

La Figure 21 présente les résultats obtenus concernant les boissons, aliments et/ou médicaments accompagnant la prise de BP (une patiente n'a pas répondu à la question et une autre n'a pas précisé le type d'eau utilisé).

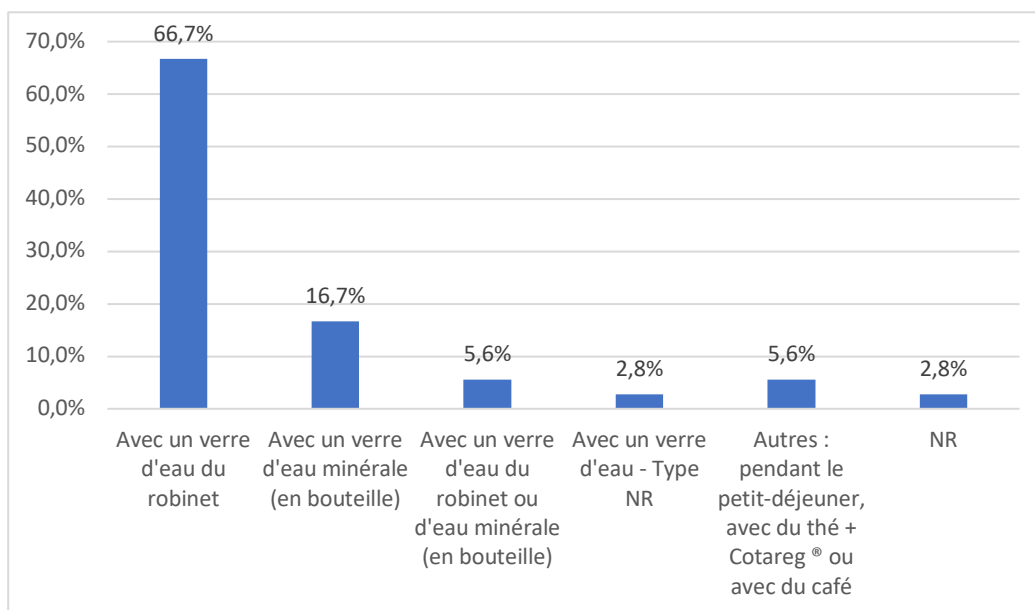


Figure 21 : Boissons, aliments et/ou médicaments accompagnant la prise de BP

Il apparaît que 66,7 % des patientes prennent leur BP avec un verre d'eau du robinet, 16,7 % avec un verre d'eau minérale et 5,6 % avec un verre d'eau du robinet ou d'eau minérale. De plus, 5,6 % le prennent au cours du petit-déjeuner, avec du thé et du Cotareg® ou du café.

La plupart des patientes suivent les recommandations des RCP. Étant donné que l'absorption des BPs est fortement diminuée en présence de cations divalents tels que le calcium, le fer, le magnésium et l'aluminium, mais également avec du jus d'orange ou du café, il est conseillé de prendre les BPs avec un verre d'eau du robinet qui est faiblement minéralisée telle que l'eau du robinet [76].

L'effet du thé sur l'absorption des BPs ne semble pas avoir été étudié, mais il est possible que cette dernière soit également impactée en cas de prise concomitante [133].

Enfin, du fait de sa composition, le Cotareg® (valsartan / hydrochlorothiazide) n'aura vraisemblablement pas de conséquence sur l'absorption des BPs. Toutefois, par précaution, il est préférable de prendre les autres médicaments au moins 30 min après le BP [76].

#### Position allongée dans les 30 min qui suivent la prise du BP :

La Figure 22 présente les résultats obtenus concernant la position allongée dans les 30 min qui suivent la prise du BP (trois patientes n'ont pas répondu à la question).

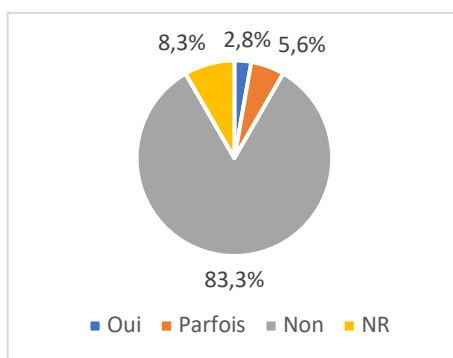


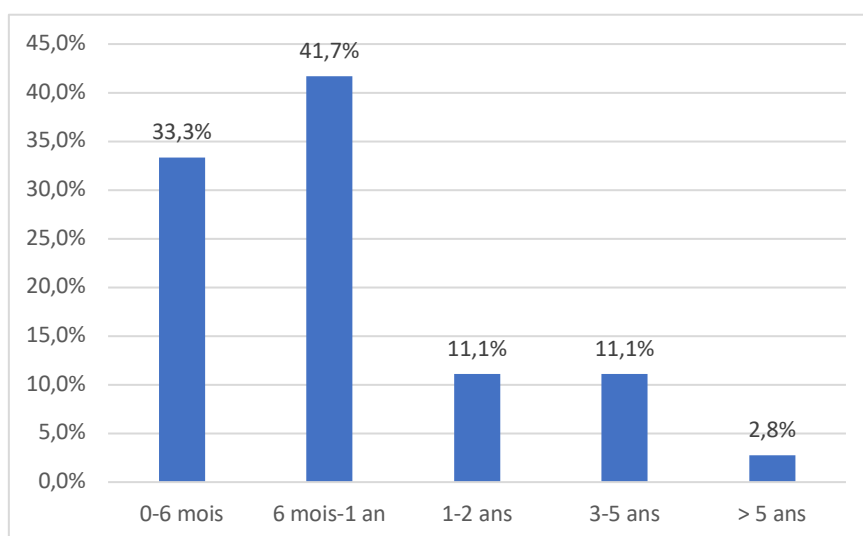
Figure 22 : Position allongée dans les 30 min qui suivent la prise du BP

Elle montre que 83,3 % des patientes ne s'allongent pas après la prise de leur BP.

Ainsi, une grande majorité de patientes respectent les instructions des RCP. L'alendronate et le risédronate faisant partie des N-BPs, ils sont donc susceptibles d'entraîner une œsophagite ou encore des érosions œsophagiennes. En plus d'accompagner leur prise d'un verre d'eau du robinet pour faciliter leur passage jusqu'à l'estomac, il est important de ne pas s'allonger dans les 30 min qui suivent leur prise. [76]

#### 1.3.2.3.3. Dernier bilan bucco-dentaire

La *Figure 23* présente les résultats obtenus concernant le temps écoulé depuis le dernier bilan dentaire des patientes.



*Figure 23 : Temps écoulé depuis le dernier bilan bucco-dentaire des patientes*

Il s'avère que pour 75,0 % des patientes, le dernier bilan bucco-dentaire date d'il y a moins d'un an.

Dans la population générale, une visite chez le dentiste est recommandée au moins une fois par an [134]. Néanmoins, en fonction des problèmes et antécédents bucco-dentaires ou encore des facteurs de risque, cette fréquence peut varier. Par conséquent, 25,0 % des patientes devraient consulter plus souvent leur dentiste.

#### 1.3.2.3.4. Dentiste informé de la prise de bisphosphonate

La *Figure 24* présente les résultats obtenus concernant le fait que les patientes aient informé leur dentiste de leur prise de BP (*trois patientes n'ont pas répondu à la question*).

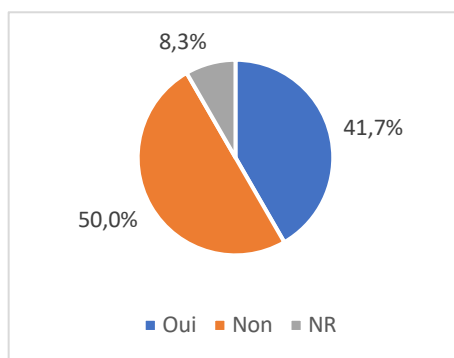


Figure 24 : Dentiste informé de la prise de BP

Elle met en évidence que 41,7 % des patientes déclarent que leur dentiste est informé de leur prise de BP.

Or, il est essentiel que le dentiste soit informé de cette prise de BP pour que les patients bénéficient d'un suivi bucco-dentaire optimal afin de surveiller l'éventuelle apparition d'une ONM. Il est donc recommandé de réaliser un examen bucco-dentaire de routine avant d'initier un traitement par BP et d'effectuer régulièrement des visites chez le dentiste, notamment pour les patients ayant une dentition en mauvaise état. [76]

#### 1.3.2.3.5. Prise du bisphosphonate contraignante

La Figure 25 présente les résultats obtenus concernant le fait que la prise de BP soit jugée contraignante par les patientes (trois patientes n'ont pas répondu à la question).

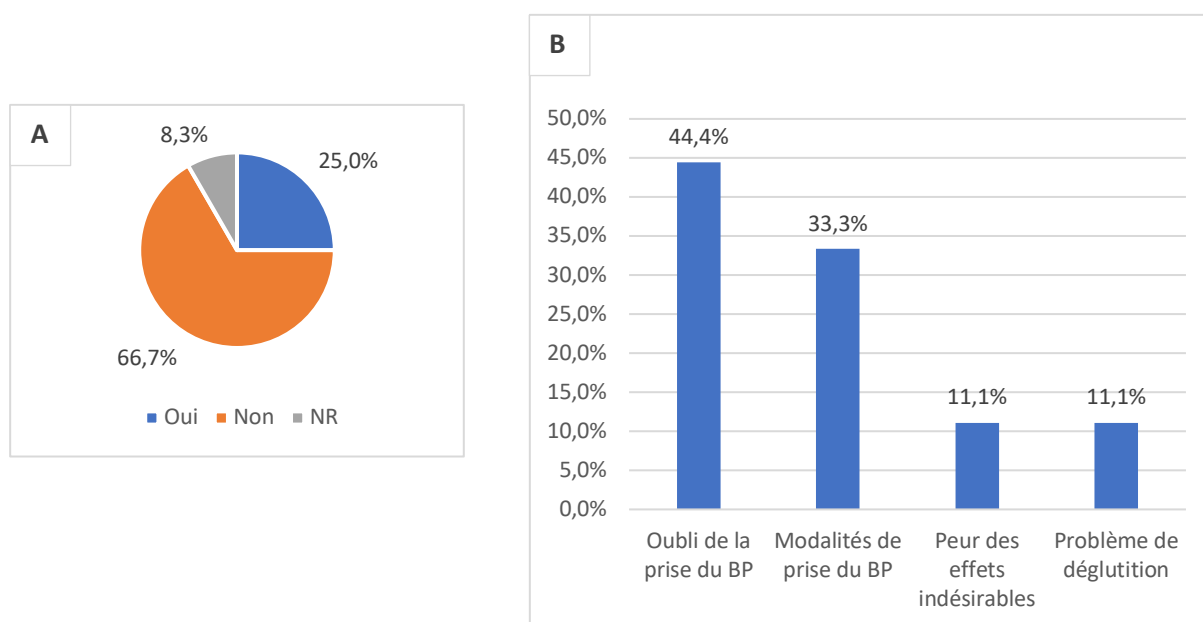


Figure 25 : Prise du BP contraignante (A) et raisons pour lesquelles les patients la jugent coercitive (B)

Il en ressort que 25,0 % des patientes trouvent la prise du BP coercitive et que, parmi celles-ci, cela est dû aux oublis pour 44,4 % d'entre elles, aux modalités de prise des BPs pour 33,3 %, à la peur des effets indésirables pour 11,1 % et à un problème de déglutition pour 11,1 %.

Compte tenu des fréquences de prise des BP dans l'échantillon (une fois par semaine ou deux jours consécutifs par mois), certaines patientes peuvent éprouver des difficultés à gérer les prises de ce médicament. Dans ce contexte, il peut être intéressant de changer le schéma de prise (lorsque cela est possible), les prises mensuelles étant généralement mieux acceptées car jugées moins contraignantes. [130]

Les exigences particulières de la prise des BP peuvent également constituer une contrainte supplémentaire pour les patientes, mais elles ne peuvent être modifiées et sont indispensables au bon usage des BP [76]. Toutefois, s'il n'existe pas de CI aux BP injectables, une administration annuelle de zolédronate 5 mg pourrait être proposée aux patientes à la place d'un BP oral.

Par ailleurs, hormis les troubles digestifs (constipation, dyspepsie, nausées, douleurs abdominales, diarrhée), les céphalées, les étourdissements et les douleurs musculo-squelettiques, les autres effets indésirables liés aux BP restent rares ( $0,01\% < \text{incidence} < 0,001\%$ ), très rares (incidence  $< 0,001\%$ ) ou de fréquence indéterminée [76]. Ainsi, il faudrait rassurer les patientes quant à leur survenue.

Enfin, concernant le problème de déglutition, une injection annuelle de zolédronate 5 mg pourrait être plus adaptée aux patientes si ces dernières ne présentent pas de CI.

#### 1.3.2.3.6. Rappel des prises

La Figure 26 présente les résultats obtenus concernant les méthodes utilisées par les patientes pour se rappeler de prendre leur BP (*une patiente n'a pas répondu à la question*).

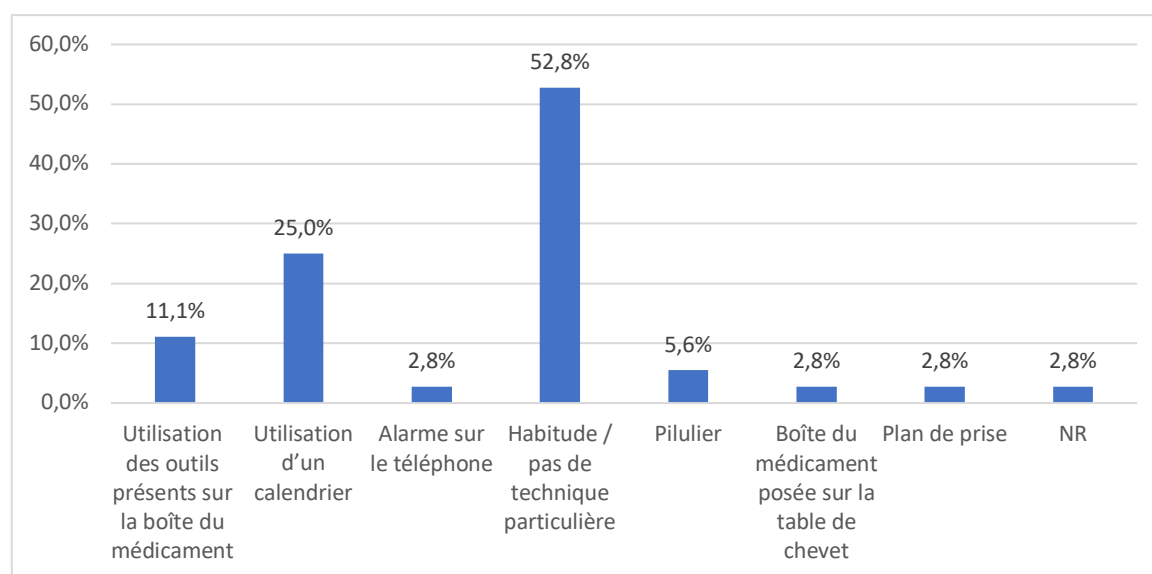


Figure 26 : Méthodes utilisées par les patientes pour se rappeler de prendre leur BP

Elle révèle que pour 52,8 % des patientes, la prise du BP est une habitude, ces dernières n'ont donc pas recours à des techniques particulières pour s'en rappeler. Les autres utilisent un calendrier pour 25,0 % d'entre elles, les outils présents sur la boîte du médicament pour 11,1 %, un pilulier pour les aider à gérer les prises de BP pour 5,6 %, une alarme sur le téléphone pour 2,8 %, un plan de prise pour 2,8 % ou encore placent la boîte du BP sur la table de chevet pour 2,8 %. Il est intéressant de noter qu'aucune patiente ne semble associer la prise du BP à un geste du quotidien.

De multiples techniques permettent de ne pas oublier les prises de BP (ou des médicaments de manière générale).

Certaines sont basées sur une routine et consistent à associer ses médicaments à une activité réalisée tous les jours à la même heure (repas, brossage des dents, etc.) ou encore à les placer dans un endroit où les patients passent obligatoirement chaque jour (cuisine, salle de bain, chambre, etc.).

D'autres comprennent la mise en place de rappels sous forme de notes laissées à des endroits où elles sont facilement repérables (porte du réfrigérateur, miroir de la salle de bain, etc.) ou encore d'une alarme sur un téléphone ou une montre. Les outils présents sur la boîte des médicaments permettent également au pharmacien ou au patient de noter le jour et l'heure de prise.

En outre, il existe plusieurs moyens permettant d'organiser les prises des médicaments sur une durée plus ou moins longue, parmi lesquels l'utilisation d'un calendrier, d'un pilulier (journalier ou semainier, éventuellement électronique) ou d'applications mobiles.

Enfin, si nécessaire, les patients peuvent aussi se faire aider par leur entourage lorsque cela est possible.

#### 1.3.2.3.7. Circonstances d'oubli

La Figure 27 présente les résultats obtenus concernant les circonstances d'oubli des BPs.

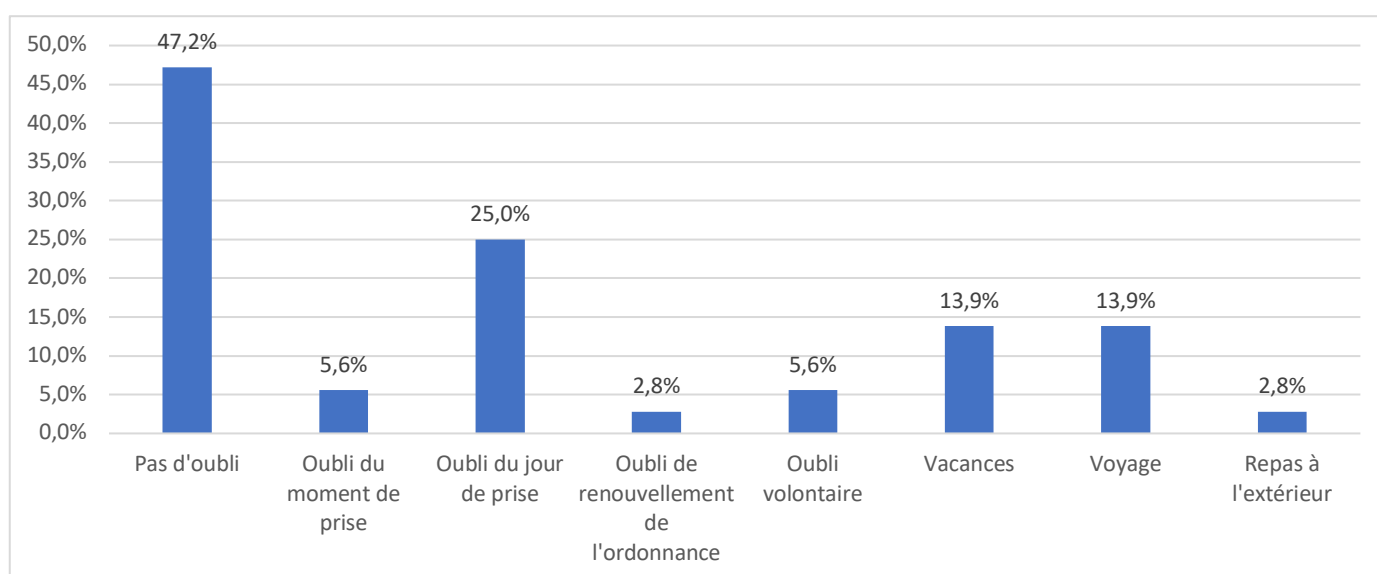


Figure 27 : Circonstances d'oubli des BPs

Il apparaît que 47,2 % des patientes déclarent n'avoir jamais oublié de prendre leur BP. Pour les autres, les oublis concernent le jour de prise pour 25,0 % d'entre elles, les vacances pour 13,9 %, les voyages pour 13,9 %, le moment de prise pour 5,6 %, le renouvellement de l'ordonnance pour 2,8 %, les repas à l'extérieur pour 2,8 % ou sont volontaires pour 5,6 %.

Les oublis associés au jour et au moment de prise pourraient être évités grâce à l'utilisation d'un des moyens précédemment cités pour les patientes n'ayant recours à aucun moyen pour se rappeler de la prise. Les autres pourraient combiner plusieurs techniques afin d'éviter les oublis.

Pour ne pas oublier de prendre leur BP lorsque les patientes prévoient une sortie extérieure (vacances, voyage, repas, etc.), un pilulier pourrait leur être proposé.

Concernant les patientes oubliant volontairement de prendre leur BP, il serait intéressant d'en connaître les raisons pour essayer d'y remédier.

Enfin, un rappel pourrait également être mis en place pour les patientes oubliant de renouveler leur ordonnance de BP afin qu'elles pensent à consulter le prescripteur.

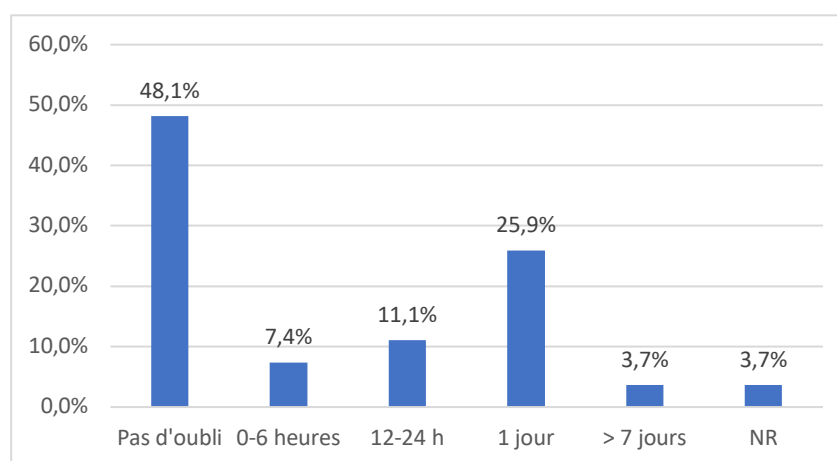
#### 1.3.2.3.8. Délai de prise en cas d'oubli

Le délai de prise en cas d'oubli du BP a été étudié et est exposé ci-dessous.

Ce délai n'ayant pas le même impact suivant le schéma de prise, un graphique distinct a été réalisé pour chacune des fréquences retrouvées dans l'échantillon.

##### BPs pris une fois par semaine (n = 27) :

La *Figure 28* présente les résultats obtenus concernant le délai de prise en cas d'oubli des BPs pris une fois par semaine (*une patiente n'a pas répondu à la question*).



*Figure 28 : Délai de prise en cas d'oubli pour les BPs pris une fois par semaine*

Elle montre que 48,1 % des patientes qui prennent leur BP une fois par semaine ne l'ont jamais oublié.

En cas d'oubli, 18,5 % des patientes prennent leur BP dans la journée où elles remarquent l'oubli, 25,9 % le prennent le lendemain et 3,7 % le prennent au moins sept jours après.

Une minorité de patientes respectent donc les préconisations des RCP. En cas d'oubli d'une prise de BP, les patientes doivent prendre un comprimé le lendemain matin du jour où elles s'en aperçoivent. Elles ne doivent pas prendre deux comprimés le même jour, mais doivent revenir à la prise hebdomadaire du comprimé en se basant sur le jour choisi initialement. [76]

##### BPs pris deux jours consécutifs par mois (n = 9) :

La *Figure 29* présente les résultats obtenus concernant le délai de prise en cas d'oubli des BPs pris deux jours consécutifs par mois (*une patiente n'a pas répondu à la question*).

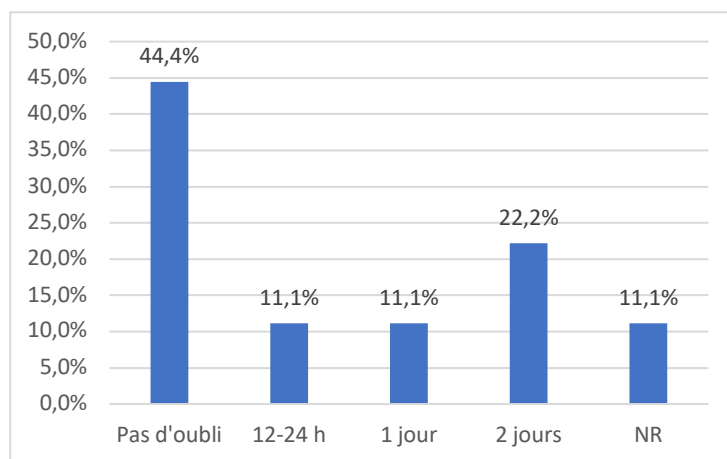


Figure 29 : Délai de prise en cas d'oubli pour les BPs pris deux jours consécutifs par mois

Il s'avère que 44,4 % des patientes qui prennent leur BP deux jours consécutifs par mois ne l'ont jamais oublié.

En cas d'oubli, 11,1 % des patientes le prennent dans la journée où elles constatent l'oubli, 11,1 % le prennent le lendemain et 22,2 % le prennent deux jours après.

Ainsi, peu de patientes sont en accord avec les recommandations des RCP. En cas d'oubli d'une prise de BP, les patientes doivent prendre le comprimé le lendemain matin du jour où l'oubli est constaté. S'il reste moins de sept jours avant la prise suivante, elles doivent attendre la date de la prochaine prise mensuelle initialement prévue et continuer de prendre leur BP deux jours consécutifs par mois aux dates planifiées. Les patientes ne doivent pas prendre trois comprimés dans la même semaine. [76]

#### 1.3.2.3.9. Nombre d'oublis par an

Le nombre d'oublis par an du BP a été étudié et est exposé ci-dessous.

Ce nombre pouvant avoir une influence différente sur l'observance suivant la fréquence de prise, un graphique a été réalisé pour chacune des fréquences de prise retrouvées dans l'échantillon.

#### BPs pris une fois par semaine (n = 27) :

La Figure 30 présente les résultats obtenus concernant le nombre d'oublis par an pour les BPs pris une fois par semaine (*une patiente n'a pas répondu à la question*).



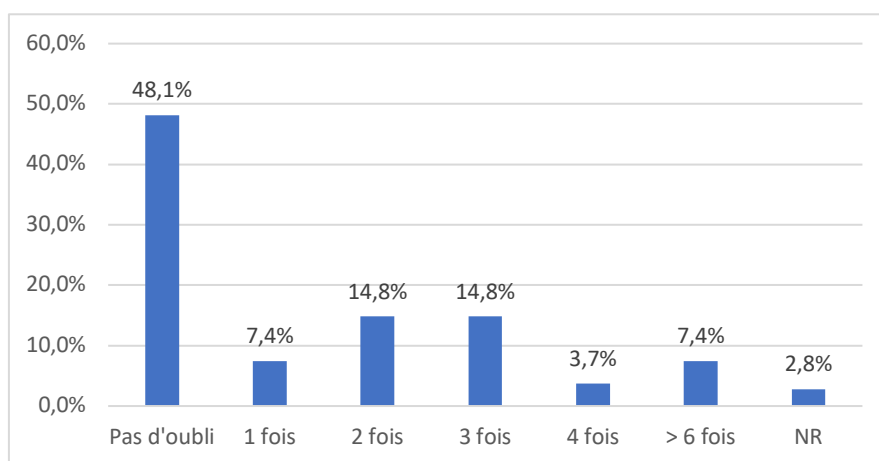


Figure 30 : Nombre d'oublis par an pour les BPs pris une fois par semaine

Elle met en évidence que 40,7 % des patientes disent oublier une à quatre fois par an de prendre leur BP.

D'après les standards internationaux, un patient est considéré comme observant si son MPR est supérieur ou égal à 80 % pour certaines pathologies chroniques telles que l'ostéoporose [13]. Ainsi, le nombre maximal d'oublis accepté serait de 10 oublis par an ( $80\% \times 52 = 41,6$  soit 42 prises minimum sur les 52 prises annuelles) pour une fréquence de prise hebdomadaire.

Par conséquent, au moins 88,8 % des patientes peuvent donc être qualifiées d'observantes.

#### BPs pris deux jours consécutifs par mois (n = 9) :

La Figure 31 présente les résultats obtenus concernant le nombre d'oublis par an pour les BPs pris deux jours consécutifs par mois.

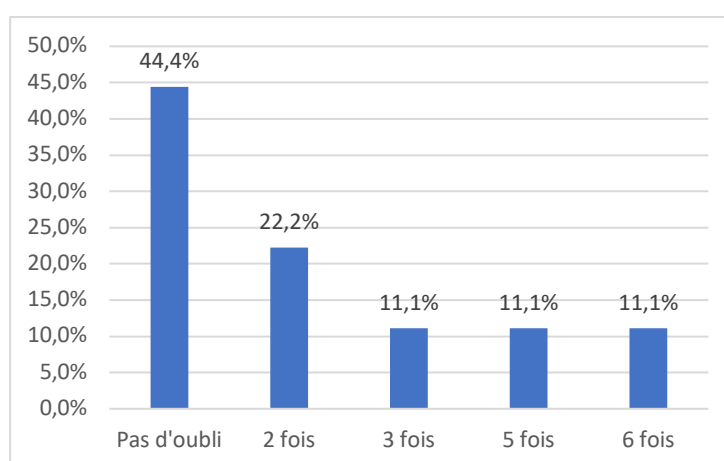


Figure 31 : Nombre d'oublis par an pour les BPs pris deux jours consécutifs par mois

Il en ressort que 33,3 % des patientes disent oublier deux à trois fois par an de prendre leur BP.

D'après les standards internationaux, un patient est considéré comme observant si son MPR est supérieur ou égal à 80 % pour certaines pathologies chroniques telles que l'ostéoporose [13]. Ainsi,

le nombre maximal d'oublis accepté serait de quatre oublis par an ( $80\% \times 24 = 19,2$  soit 20 prises minimum sur les 24 prises annuelles) pour une fréquence de prise de deux jours consécutifs par mois. Par conséquent, 77,7 % des patientes peuvent être qualifiées d'observantes.

#### 1.3.2.3.10. Discussion des oublis avec le médecin ou le pharmacien

La Figure 32 présente les résultats obtenus concernant le fait pour les patientes d'avoir discuté de leurs oublis de leur BP avec leur médecin ou leur pharmacien.

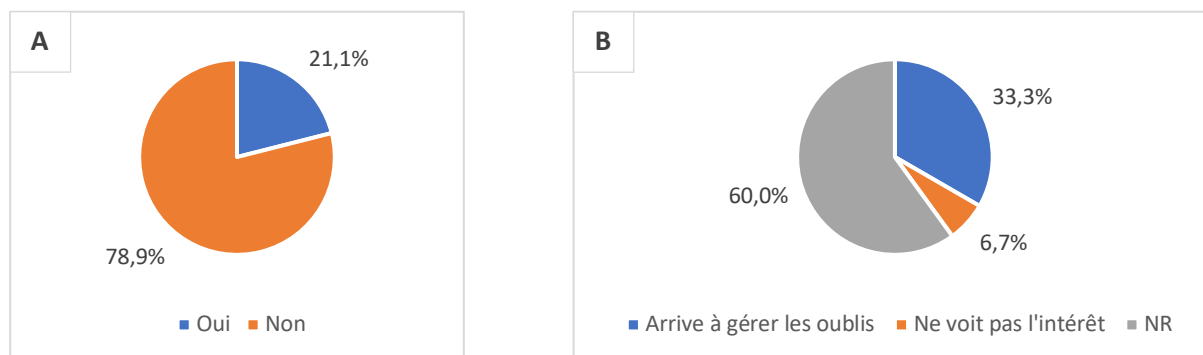


Figure 32 : Discussion des oublis du BP avec le médecin ou le pharmacien (A) et raisons pour lesquelles les patientes n'en ont pas parlé (B)

Elle révèle que 78,9 % des patientes ayant déjà oublié leur BP n'en ont jamais discuté avec leur médecin ou leur pharmacien et que, parmi celles-ci, cela est dû au fait d'arriver à gérer les oublis pour 60,0 % d'entre elles et de ne pas voir l'intérêt de ce bilan pour 6,7 % (*neuf patientes n'ont pas répondu à la question sur les raisons de ce refus*).

Même si certaines patientes ne semblent pas vouloir parler de ces oublis à leur médecin ou leur pharmacien, une discussion avec ces derniers pourrait les aider à mettre en place des solutions adaptées pour limiter le nombre d'oublis par an.

#### 1.3.2.3.11. Point sur le bisphosphonate avec le pharmacien

La Figure 33 présente les résultats obtenus concernant le fait de réaliser un bilan sur le BP avec le pharmacien (*une patiente n'a pas répondu à la question sur la manière de faire ce point*).

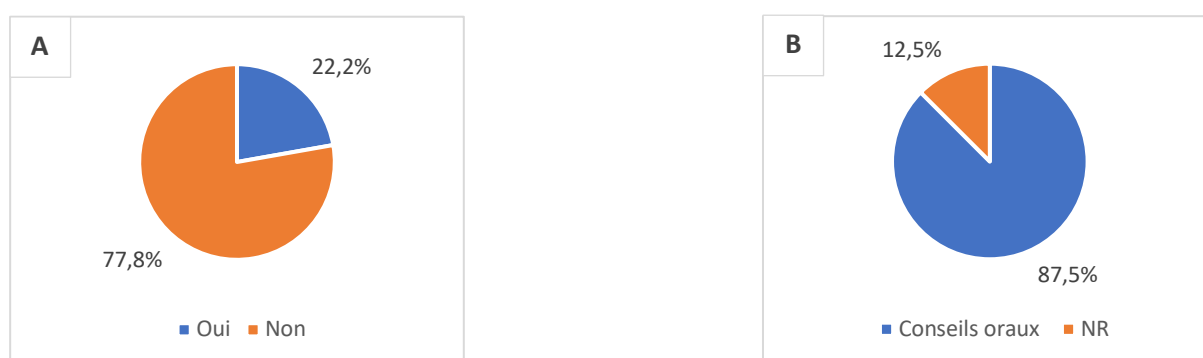


Figure 33 : Point sur le BP avec le pharmacien (A) et manières de réaliser ce bilan (B)

Il apparaît que 22,2 % des patientes souhaiteraient faire un point sur le BP avec leur pharmacien et que, parmi ces dernières, toutes préféreraient que ce soit sous la forme de conseils oraux.

#### 1.3.2.3.12. Raison(s) qui pourrai(en)t entraîner un arrêt du bisphosphonate

La Figure 34 présente les résultats obtenus concernant la(les) raison(s) évoquée(s) par les patientes qui pourrai(en)t entraîner un arrêt du BP.

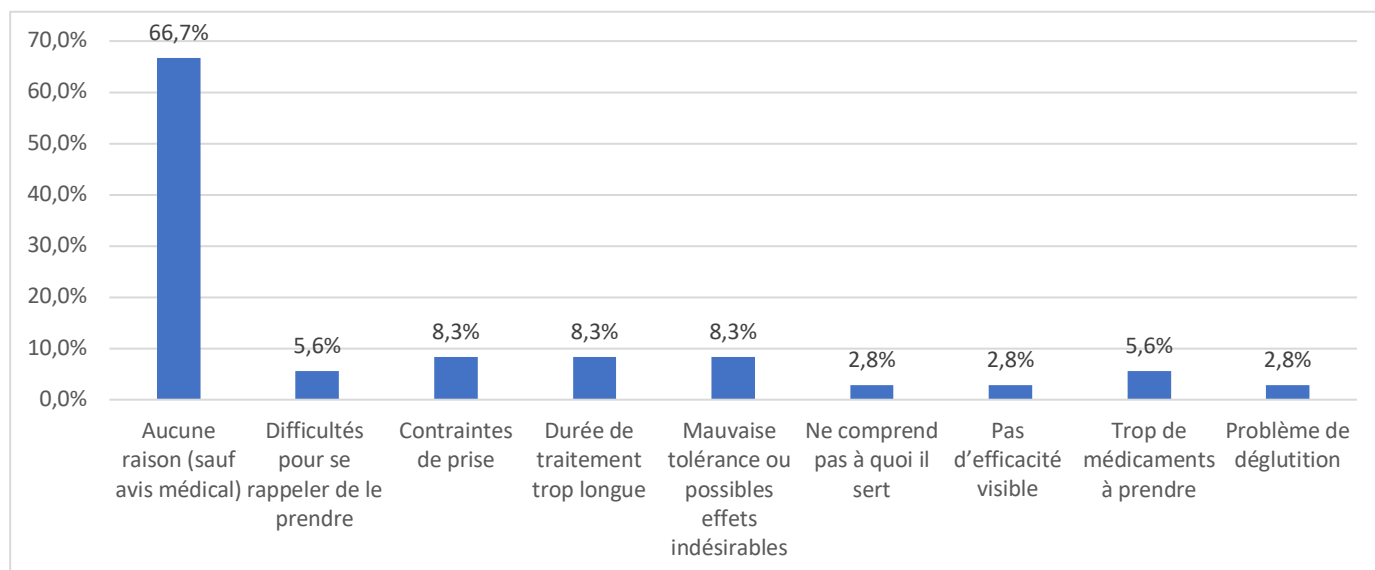


Figure 34 : Raison(s) qui pourrai(en)t entraîner un arrêt du BP

Elle montre que 66,7 % des patientes déclarent n'avoir aucune raison d'arrêter de prendre leur BP sauf sur avis médical. Pour les autres patientes, les raisons qui pourraient les pousser à arrêter de prendre leur BP sont les contraintes de prise pour 8,3 %, la durée de traitement trop longue pour 8,3 %, la mauvaise tolérance ou les possibles effets indésirables pour 8,3 %, les difficultés pour se rappeler de prendre le BP pour 5,6 %, le fait d'avoir trop de médicaments à prendre pour 5,6 %, de ne pas avoir d'efficacité visible pour 2,8 %, de ne pas comprendre à quoi sert le BP pour 2,8 % et enfin un problème de déglutition pour 2,8 %.

Les facteurs ci-dessus ont tous été identifiés comme susceptibles d'impacter l'observance et la persistance des patients traités par BPs [130]. Toutefois, des solutions peuvent être mises en place pour limiter leur effet négatif et ainsi renforcer l'adhésion des patients à leur traitement.

Cette mission peut être partagée entre le médecin et le pharmacien qui ont des rôles complémentaires dans la prise en charge des patients.

Les préoccupations des patients relatives à la durée du traitement, au fait d'avoir trop de médicaments à prendre ou encore aux problèmes de déglutition peuvent être abordées lors des consultations avec le médecin qui sera plus apte à y répondre.

Le pharmacien peut prendre part à la gestion des prises de BP, par exemple en rappelant oralement et à l'aide de fiches conseils les instructions à suivre lors de la prise des BPs ou encore en proposant des techniques pour aider le patient à ne pas oublier les prises du BP et gérer les autres médicaments (création d'une routine, mise en place de rappels, aide dans l'organisation des prises, etc.).

Tous deux peuvent réexpliquer l'intérêt du BP au patient et lui préciser que l'absence d'efficacité visible du traitement est notamment due au fait que l'ostéoporose est une pathologie asymptomatique. Enfin, ils pourront rassurer les patients quant à la survenue des effets indésirables.

### 1.3.3. Facteurs pouvant potentiellement influencer l'observance des patients sous bisphosphonates

Plusieurs tests statistiques ont été réalisés afin de déterminer si l'observance des patientes, représentée par la variable « nombre d'oublis par an », était influencée par des facteurs liés au traitement par BP.

#### 1.3.3.1. Antécédent(s) de fracture avant de débuter le bisphosphonate

L'influence d'un(des) antécédent(s) de fracture (après 45 ans) avant de débuter le BP sur le nombre d'oublis par an a été étudiée grâce au *Tableau 7*.

Hypothèse H0 : Les variables « nombre d'oublis par an » et « antécédent(s) de fracture (après 45 ans) avant de débuter le BP » sont indépendantes.

*Tableau 7 : Distribution des patientes de l'échantillon selon le nombre d'oublis par an et la survenue de fracture(s) (après 45 ans) avant de débuter le BP*

Antécédent(s) de fracture avant de débuter le BP	Oui	Non	Total
Nombre d'oublis / an			
Pas d'oubli	8 (22,9 %)	9 (25,7 %)	17 (48,6 %)
1 fois	0 (0,0 %)	2 (5,7 %)	2 (5,7 %)
2 fois	4 (11,4 %)	2 (5,7 %)	6 (17,1 %)
3 fois	4 (11,4 %)	1 (2,9 %)	5 (14,3 %)
> 3 fois	3 (8,6 %)	2 (5,7 %)	5 (14,3 %)
Total	19 (54,3 %)	16 (45,7 %)	35 (100,0 %)

*Une patiente n'a pas répondu à la question concernant le nombre d'oublis par an.*

Le test exact de Fisher réalisé avec le tableau précédent a produit une *p*-value de 0,42.

Cette *p*-value étant supérieure à 0,05, l'hypothèse H0 n'est pas rejetée, il n'est pas possible de conclure quant au lien entre le nombre d'oublis par an et le fait d'avoir au moins un antécédent de fracture (après 45 ans) avant de débuter le BP.

Les fractures ostéoporotiques précédant un traitement par BP oral ont toutefois été identifiées comme ayant un effet positif sur l'observance des patients. [130], [135]

Il est possible que l'expérience d'une fracture ait été traumatisante pour les patients et leur famille en raison des désagréments physiques, psychologiques et financiers engendrés. Ces derniers seraient alors plus à même de respecter le traitement prescrit. [136]

### 1.3.3.2. Fracture(s) depuis l'initiation du bisphosphonate

L'influence d'une(des) fracture(s) (après 45 ans) survenue(s) depuis l'initiation du BP sur le nombre d'oublis par an a été étudiée grâce au *Tableau 8*.

Hypothèse H0 : Les variables « nombre d'oublis par an » et « fracture(s) (après 45 ans) depuis l'initiation du BP » sont indépendantes.

*Tableau 8 : Distribution des patientes de l'échantillon selon le nombre d'oublis par an et la survenue de fracture(s) (après 45 ans) depuis l'initiation du BP*

Fracture(s) depuis l'initiation du BP \ Nombre d'oublis / an	Oui	Non	Total
Pas d'oubli	1 (2,9 %)	16 (45,7 %)	17 (48,6 %)
1 fois	0 (0,0 %)	2 (5,7 %)	2 (5,7 %)
2 fois	1 (2,9 %)	5 (14,3 %)	6 (17,1 %)
3 fois	1 (2,9 %)	4 (11,4 %)	5 (14,3 %)
> 3 fois	1 (2,9 %)	4 (11,4 %)	5 (14,3 %)
Total	4 (11,4 %)	31 (88,6 %)	35 (100,0 %)

*Une patiente n'a pas répondu à la question concernant le nombre d'oublis par an.*

Le test exact de Fisher réalisé avec le tableau précédent a produit une *p*-value de 0,57.

Cette *p*-value étant supérieure à 0,05, l'hypothèse H0 n'est pas rejetée, il n'est pas possible de conclure quant au lien entre le nombre d'oublis par an et le fait d'avoir au moins une fracture (après 45 ans) depuis l'initiation du BP.

Cependant, les fractures ostéoporotiques survenues au cours d'un traitement par BP sont susceptibles d'avoir un effet négatif sur l'observance des patients. Plusieurs études se sont intéressées au caractère dynamique de l'observance dans le cadre d'un traitement par BP oral contre l'ostéoporose. Pour ce faire, les auteurs ont évalué l'observance des patients avant et après une fracture et ont comparé les résultats. Ils ont ainsi mis en évidence que les patients étaient plus susceptibles de passer d'une observance élevée avant la fracture à une observance plus faible après la fracture. [137], [138]

Ce déclin d'observance pourrait s'expliquer par le fait que, malgré la prise d'un traitement contre l'ostéoporose, les patients soient quand même victimes de fractures. Ainsi, ils pourraient considérer leur BP comme inutile et ne plus voir l'intérêt de le prendre. [130]

### 1.3.3.3. Initiation du bisphosphonate

L'influence de la durée de traitement par BP sur le nombre d'oublis par an a été étudiée grâce au *Tableau 9*.

Hypothèse H0 : Les variables « nombre d'oublis par an » et « initiation du BP » sont indépendantes.

Tableau 9 : Distribution des patientes de l'échantillon selon le nombre d'oublis par an et l'initiation du BP

Initiation du BP Nombre d'oublis / an	0-6 mois	6 mois-2 ans	2-6 ans	6-10 ans	> 10 ans	Total
Pas d'oubli	3 (8,8 %)	3 (8,8 %)	7 (20,6 %)	3 (8,8 %)	1 (2,9 %)	17 (50,0 %)
1 fois	1 (2,9 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	1 (2,9 %)	2 (5,9 %)
2 fois	0 (0,0 %)	2 (5,9 %)	3 (8,8 %)	1 (2,9 %)	0 (0,0 %)	6 (17,6 %)
3 fois	0 (0,0 %)	1 (2,9 %)	2 (5,9 %)	1 (2,9 %)	0 (0,0 %)	4 (11,8 %)
> 3 fois	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	2 (5,9 %)	1 (2,9 %)	2 (5,9 %)	5 (14,7 %)
Total	4 (11,8 %)	6 (17,6 %)	14 (41,2 %)	6 (17,6 %)	4 (11,8 %)	34 (100,0 %)

Une patiente n'a pas répondu à la question concernant le nombre d'oublis par an.  
Une patiente ne savait pas depuis combien de temps elle prenait ce traitement.

Le test exact de Fisher réalisé avec le tableau précédent a produit une  $p$ -value de 0,62.

Cette  $p$ -value étant supérieure à 0,05, l'hypothèse  $H_0$  n'est pas rejetée, il n'est pas possible de conclure quant au lien entre le nombre d'oublis par an et l'initiation du BP.

La chronicité du traitement par BP peut néanmoins avoir un effet négatif sur l'observance des patients. Une étude a en effet démontré que plus un traitement par BP oral a une durée importante, plus l'observance des patients tend à diminuer [139].

Étant donné que l'ostéoporose est une pathologie silencieuse jusqu'à l'apparition de fractures, il est probable que les patients ne perçoivent pas toujours les bénéfices du traitement par BP et donc qu'ils ne prennent pas systématiquement ce médicament [140]. De plus, les patients peuvent être agacés par les modalités de prise des BPs, notamment sur le long terme [130].

#### 1.3.3.4. Fréquence de prise du bisphosphonate

L'influence de la fréquence de prise du BP sur le nombre d'oublis par an a été étudiée grâce au *Tableau 10*.

Hypothèse  $H_0$  : Les variables « nombre d'oublis par an » et « fréquence de prise du BP » sont indépendantes.

Tableau 10 : Distribution des patientes de l'échantillon selon le nombre d'oublis par an et la fréquence de prise du BP

Fréquence de prise du BP Nombre d'oublis / an	1 fois / semaine	2 jours consécutifs / mois	Total
Pas d'oubli	13 (36,1 %)	4 (11,4 %)	17 (48,6 %)
1 fois	2 (5,7 %)	0 (0,0 %)	2 (5,7 %)
2 fois	4 (11,4 %)	2 (5,7 %)	4 (11,4 %)
3 fois	4 (11,4 %)	1 (2,9 %)	5 (14,3 %)
> 3 fois	3 (8,6 %)	2 (5,7 %)	5 (14,3 %)
Total	26 (74,3 %)	9 (25,7 %)	35 (100,0 %)

*Une patiente n'a pas répondu à la question concernant le nombre d'oublis par an.*

Le test exact de Fisher réalisé avec le tableau précédent a produit une  $p$ -value de 0,86.

Cette  $p$ -value étant supérieure à 0,05, l'hypothèse  $H_0$  n'est pas rejetée, il n'est pas possible de conclure quant au lien entre le nombre d'oublis par an et la fréquence de prise du BP.

La fréquence de prise du BP est toutefois documentée comme pouvant avoir un effet positif ou négatif sur l'observance des patients. De nombreuses études se sont intéressées au lien entre ces variables et il en est ressorti que l'observance des patients atteints d'ostéoporose était plus importante lorsque les administrations étaient moins fréquentes. Ainsi, une fréquence de prise mensuelle de BP oral est susceptible de donner de meilleurs résultats en termes d'observance qu'une fréquence de prise hebdomadaire ou quotidienne. [141], [142], [143]

Certains patients peuvent en effet trouver les prises de BPs trop fréquentes pour différentes raisons, notamment s'ils ont déjà un nombre important de médicaments à prendre, s'ils n'arrivent pas à intégrer ces prises à leur routine quotidienne ou encore s'ils rencontrent des difficultés à suivre les modalités de prise. [130]

Dans le but d'améliorer l'observance des patientes atteintes d'ostéoporose postménopausique, une spécialité à base de risédronate 75 mg (Actonel® 75 mg, comprimés) a également été développée, avec cette fois une fréquence de prise de deux jours consécutifs par mois. Toutefois, les études portant sur ce médicament ont seulement évalué son profil d'efficacité et de sécurité par rapport à celui du risédronate 5 mg en prise quotidienne [144], [145]. Il serait donc intéressant d'évaluer l'observance sous risédronate 75 mg et de la comparer à celle des patients sous risédronate 35 mg (prise hebdomadaire) et 5 mg (prise quotidienne).

Il en est de même pour une spécialité dosée à 150 mg de risédronate en prise mensuelle (Actonel® 150 mg) commercialisée aux États-Unis. Néanmoins, contrairement à l'ibandronate qui était le seul BP oral avec cette fréquence de prise, le risédronate présente l'avantage de réduire à la fois le risque de fracture vertébrale et non vertébrale. [146], [147]

Une autre étude a mis en évidence que l'efficacité du traitement jouait également un rôle dans les préférences des patients vis-à-vis de leur traitement. Les auteurs ont constaté qu'après avoir informé les patients de l'action élargie du risédronate par rapport à celle de l'ibandronate, une grande majorité préférait le risédronate en prise hebdomadaire plutôt que de l'ibandronate en prise mensuelle. Cela illustre le fait que d'autres facteurs tels que les connaissances des patients concernant leur traitement ont un impact sur leur observance. Par ailleurs, la fréquence de prise mensuelle n'a pas entraîné d'augmentation de l'observance des patients à leur traitement par BP dans cette étude. [148]

#### 1.3.3.5. Prise du bisphosphonate contraignante

L'influence de la contrainte de prise du BP sur le nombre d'oublis par an a été étudiée grâce au *Tableau 11*.

Hypothèse  $H_0$  : Les variables « nombre d'oublis par an » et « prise du BP contraignante » sont indépendantes.

Tableau 11 : Distribution des patientes de l'échantillon selon le nombre d'oublis par an et le fait que la prise du BP soit contraignante

Prise du BP contraignante Nombre d'oublis / an	Oui	Non	Total
Pas d'oubli	2 (6,3 %)	14 (43,8 %)	16 (50,0 %)
1 fois	0 (0,0 %)	2 (6,3 %)	2 (6,3 %)
2 fois	2 (6,3 %)	4 (12,5 %)	6 (18,8 %)
3 fois	4 (12,5 %)	1 (3,1 %)	5 (15,6 %)
> 3 fois	1 (3,1 %)	2 (6,3 %)	3 (9,4 %)
Total	9 (28,1 %)	23 (71,9 %)	32 (100,0 %)

*Une patiente n'a pas répondu à la question concernant le nombre d'oublis par an.  
Trois patientes n'ont pas répondu à la question concernant la prise contraignante du BP.*

Le test exact de Fisher réalisé avec le tableau précédent a produit une  $p$ -value de 0,04.

Cette  $p$ -value étant inférieure à 0,05, l'hypothèse  $H_0$  est rejetée, il existe donc un lien entre le nombre d'oublis par an et le fait que la prise du BP soit contraignante.

Si la prise de BP est jugée coercitive, cela peut avoir un effet négatif sur l'observance des patients. Il a été démontré que le fait de devoir prendre le BP à jeun et d'attendre au moins 30 min avant de boire et manger (pour les BPs à libération immédiate) ou encore de ne pas pouvoir s'allonger pendant 30 min après la prise (pour tous les BPs) pouvait en effet entraîner une baisse de l'observance, car les patients avaient tendance à ne pas prendre leur traitement [130], [149].

Ainsi, une fréquence de prise hebdomadaire ou mensuelle permettrait de limiter le nombre de jours pour lesquels les patients doivent prendre leur BP et donc les contraintes associées [130]. La prise d'Actonel<sup>®</sup> 35 mg, comprimés gastro-résistants permettrait, quant à elle, d'éluder le problème du délai d'attente avant la prise de boissons et d'aliments.

## 1.4. Biais et limites de l'étude

Ce travail présente, comme toute étude, des biais et des limites.

Tout d'abord, l'enquête se déroulait dans des officines préalablement sélectionnées et ne concernait qu'un profil spécifique de patient. Cela engendre ainsi un premier biais correspondant au biais de recrutement.

De plus, il était au départ prévu que l'enquête se déroule du 20 janvier au 20 juin 2020. Les trois visites dans les officines devaient avoir lieu fin janvier, fin mars et fin juin. Cependant, la situation sanitaire à cette période (épidémie de COVID-19 et confinement) n'était pas forcément propice à l'inclusion des patients dans l'étude par les équipes officinales. Ainsi, la durée de l'enquête a été prolongée de deux mois pour essayer de pallier la diminution de fréquentation des pharmacies et ainsi augmenter le nombre de questionnaires remplis.

En outre, l'enquête se présentait sous la forme d'un questionnaire destiné aux patients. Cette méthode est donc susceptible de présenter un biais de déclaration (ou d'information), car les patients peuvent facilement fausser leurs réponses et ainsi surestimer leur observance.



Enfin, compte tenu de la petite taille de l'échantillon (n = 36), les résultats de l'étude sont difficilement extrapolables aux autres patients sous BPs oraux. Cela peut également expliquer le fait qu'un seul lien entre deux variables (nombre d'oublis par an et prise du BP contraignante) ait été mis en évidence. Ainsi, une étude de plus grande ampleur sur un nombre plus important de patients aurait potentiellement pu confirmer les résultats de la littérature quant à l'influence des autres facteurs testés sur l'observance des patients.

#### Discordances entre les réponses :

Plusieurs contradictions entre certaines réponses aux items peuvent être soulignées, notamment par rapport aux conseils reçus vis-à-vis des BPs (*cinq patientes n'ont pas répondu à la question*).

Tout d'abord, 28 patientes sur 36 déclarent avoir reçu des instructions sur le moment de prise de leur BP. Or, 35 patientes prennent leur BP le matin (une seule le prend l'après-midi, mais elle affirme pourtant avoir eu des précisions quant au moment de prise). Le médecin et/ou le pharmacien ont donc dû leur expliquer à quel moment prendre ce médicament.

De plus, parmi les 22 patientes sur 36 qui ont été informées sur les modalités de prise de leur BP :

- 14 patientes prennent leur BP à libération immédiate au moins 30 min avant la prise d'aliments ou de boissons et 1 patiente prend son BP gastro-résistant immédiatement après un repas ;
- 15 patientes prennent leur BP avec un verre d'eau du robinet ;
- 19 patientes ne s'allongent jamais après leur prise de BP.

Par conséquent, soit les indications données par le médecin et/ou le pharmacien n'ont pas été claires pour certaines patientes, soit ces dernières ne les appliquent pas.

À l'inverse, parmi les 9 patientes sur 36 n'ayant pas reçu de conseils sur les modalités de prise de leur BP :

- 5 patientes prennent leur BP à libération immédiate au moins 30 min avant la prise d'aliments ou de boissons ;
- 8 patientes prennent leur BP avec un verre d'eau du robinet ;
- 8 patientes ne s'allongent jamais après leur prise de BP.

Par conséquent, soit ces patientes respectent les recommandations sans en avoir conscience, soit elles ont probablement reçu des conseils de la part du médecin et/ou du pharmacien mais ne s'en souviennent pas.

Seulement 14 patientes sur 36 assurent avoir été informées de la nécessité d'une supplémentation alimentaire et/ou médicamenteuse en calcium et en vitamine D. Pourtant, 13 patientes ont un médicament à base de calcium et 34 à base de vitamine D. Il semble donc que beaucoup ne fassent pas le lien entre ces médicaments et leur pathologie (ostéoporose).

Par ailleurs, 4 patientes sur 36 disent avoir été informées par rapport à la nécessité d'une surveillance bucco-dentaire. Néanmoins, 15 patientes ont prévenu leur dentiste de leur prise de BP. Ainsi, il est probable que ces dernières aient un suivi bucco-dentaire régulier.

## 1.5. Axes d'amélioration

Les résultats de cette étude ont également permis d'identifier différents points qui auraient pu bénéficier d'une amélioration.

Tout d'abord, des modifications auraient pu être apportées au questionnaire utilisé lors de l'enquête.

Le nombre de questions aurait pu être réduit, car le questionnaire était relativement long (cela a été rapporté par plusieurs pharmacies), ce qui pouvait démotiver les patients à qui il était proposé.

Des réponses supplémentaires auraient pu être ajoutées à la question sur le nombre d'oublis par an, car celles proposées ne permettaient pas d'évaluer avec exactitude le nombre de patientes dont l'observance était sous-optimale pour la fréquence de prise hebdomadaire.

De nombreuses patientes n'ont pas répondu aux questions sur les oublis (ou les ont barrées), car elles n'étaient pas concernées. Il aurait donc fallu ajouter une case à cocher avec la réponse « pas d'oubli ». Cette éventualité a été évoquée lors de la création du questionnaire, mais n'a finalement pas été concrétisée, car il était possible que cela influence les patients dans le choix de leurs réponses. Ainsi, les patientes qui n'avaient pas oublié de prendre leur BP ont été incluses dans la catégorie « pas d'oubli » dans les résultats.

Concernant l'enquête, le questionnaire aurait pu être distribué dans un nombre plus important d'officines pour disposer d'un échantillon plus représentatif. En effet, sur les 17 pharmacies sélectionnées au départ, 11 ont finalement participé à l'enquête permettant l'obtention de 36 questionnaires (soit une moyenne de 3,3 questionnaires par établissement).

En plus d'évaluer l'observance des patients à leur traitement par BPs oraux, il aurait été intéressant de voir si les règles hygiéno-diététiques préconisées en cas d'ostéoporose étaient respectées.

## 1.6. Conclusion

Cette étude de l'observance des patients sous BPs oraux à l'officine a soulevé différents constats.

En premier lieu, 94,4 % des patientes prennent leur BP le matin, comme indiqué dans les recommandations. Concernant les modalités de prise, les patientes sous BPs à libération immédiate prennent leur BP à jeun pour 87,1 % d'entre elles et, parmi celles-ci, 77,8 % le prennent au moins 30 min avant le petit-déjeuner ; pour les BPs gastro-résistants, 40,0 % des patientes le prennent après un repas et, parmi celles-ci, 50,0 % le prennent immédiatement après. Un verre d'eau minérale accompagne la prise du BP pour 66,7 % des patientes. De plus, 83,3 % d'entre elles ne s'allongent pas dans les 30 min qui suivent la prise de ce médicament.

Concernant l'hygiène bucco-dentaire, 75,0 % des patientes ont vu leur dentiste il y a moins d'un an et 41,7 % ont informé ce dernier de leur prise de BP.

La prise du BP est une habitude pour 52,8 % des patientes, ces dernières n'ont donc pas recours à une technique particulière pour s'en rappeler. Les oublis concernent 52,8 % des patientes et sont essentiellement liés au jour de prise ou surviennent pendant les vacances et les voyages. En cas d'oubli, le délai de prise des BPs pris une fois par semaine et ceux pris deux jours consécutifs par mois est respecté pour 25,9 % et 11,1 % des patientes, respectivement. Au moins 88,8 % des patientes prenant leur BP une fois par semaine peuvent être qualifiées d'observantes et 77,7 % de celles qui prennent leur BP deux jours consécutifs par mois le sont également.

Par ailleurs, 78,9 % des patientes ayant déjà oublié leur BP n'en ont jamais discuté avec leur médecin ou leur pharmacien, notamment parce qu'elles disent arriver à gérer ces oublis ou encore parce qu'elles n'en voient pas l'intérêt.

La prise du BP est jugée contraignante par 25,0 % des patientes, notamment à cause des oublis et des modalités de prise. Un lien entre le nombre d'oublis par an et le fait que la prise du BP soit coercitive pour les patientes a également été démontré dans cette étude.

En outre, 66,7 % des patientes déclarent n'avoir aucune raison d'arrêter de prendre leur BP sauf sur avis médical. Pour les autres, les principaux facteurs susceptibles de limiter la persistance relèvent des contraintes de prise, de la durée du traitement jugée trop longue, des possibles effets secondaires et des difficultés pour se rappeler de prendre le BP.

Enfin, 22,2 % des patientes aimeraient faire un point sur le BP avec leur pharmacien et la plupart préféreraient que ce soit sous la forme de conseils oraux.

Le pharmacien d'officine a donc toute sa place dans l'optimisation de l'adhésion thérapeutique. Il peut aider les patients à gérer leurs prises de BP (création d'une routine, mise en place de rappels, aide dans l'organisation des prises, etc.), réexpliquer l'intérêt du traitement et l'importance des prises ou encore les rassurer quant à la survenue des effets indésirables.

En plus des moyens cités dans cette étude, d'autres idées et outils présentés ci-dessous ont été développés pour aider les patients à mieux appréhender leur traitement par BP.

## 2. Propositions pour améliorer l'adhésion des patients à leur traitement par bisphosphonate

L'amélioration de l'adhésion et, par conséquent, de l'observance nécessite tout d'abord une meilleure information du patient afin qu'il comprenne mieux les enjeux de son traitement par BP et en soit partie prenante.

Cette information peut être apportée tout au long du parcours de soins, par le médecin prescripteur lors de l'initiation du médicament et par les autres professionnels de santé tels que le pharmacien d'officine et son équipe.

### 2.1. À destination des médecins prescripteurs

#### 2.1.1. Choix du mode d'administration et/ou de la fréquence de prise du bisphosphonate

La voie d'administration ainsi que la fréquence de prise jouent un rôle essentiel dans l'observance et la persistance du patient.

En l'absence d'insuffisance rénale sévère et si la pathologie le permet, le prescripteur pourrait proposer au patient de réaliser des injections de BP ; ces dernières pouvant s'avérer moins contraignantes que les prises orales de BP.

Toutefois, si le patient ne souhaite ou ne peut pas recevoir de BP injectable, le prescripteur pourrait lui laisser le choix de la fréquence de prise du BP oral lorsque cela est possible.

Cela permettrait au patient, dès l'initiation du BP, de ne pas rester dans une position passive, mais de participer pleinement à sa prise en charge, renforçant ainsi son adhésion au traitement.

#### 2.1.2. Amélioration du suivi initial lors d'une primo-prescription de bisphosphonate oral

Pour s'assurer de l'adhésion primaire du patient à son traitement, le prescripteur pourrait mettre en place des consultations rapprochées lors de l'initiation d'un BP oral, par exemple selon le schéma suivant :

- J0 : initiation du traitement par BP ;
- M1 : vérification de la compréhension du traitement, de l'absence d'effets indésirables et du respect des modalités de prise ;
- M3 et M6 : vérification du respect de la fréquence de prise, des règles hygiéno-diététiques associées au traitement et de l'absence d'oubli.

Si le prescripteur qui choisit de débiter le traitement est un spécialiste (rhumatologue, gériatre, etc.), il pourrait laisser au médecin généraliste, plus facilement accessible, le suivi à M1, M3 et M6. Toutefois, une coordination entre généraliste et spécialiste est indispensable pour s'assurer de la continuité de la prise en charge du patient.

Une carte rappelant les dates des différentes consultations et le nom du médecin spécialiste ou généraliste pourrait être remise au patient (*cf Annexe 3 : Carte de suivi des patients sous bisphosphonates oraux*).

## 2.2. À destination des équipes officinales

### 2.2.1. Tableau récapitulatif

Un tableau regroupant les BP commercialisés à ce jour en France (*cf Annexe 4 : Tableau récapitulatif des bisphosphonates commercialisés en France en 2021*) a été réalisé pour avoir une vue d'ensemble de cette famille de médicaments. Pour chaque molécule, les spécialités, les indications ainsi que les posologies y ont été reportées. Un pictogramme a également été ajouté aux spécialités non disponibles à l'officine.

Les données exposées dans ce tableau sont issues du répertoire des spécialités pharmaceutiques de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) [76] et du Vidal [77].

### 2.2.2. Fiches d'aide à la dispensation

Afin de pouvoir dispenser au mieux les BP et ainsi favoriser la compréhension du traitement par le patient, il est essentiel que les équipes officinales soient à l'aise avec cette famille de médicaments. Pour ce faire, des fiches générales d'aide à la dispensation ont été conçues (*cf Annexe 5 : Fiches d'aide à la dispensation des bisphosphonates oraux ou injectables*). Elles se présentent sous la forme d'un livret de trois ou quatre pages A5 recto-verso. Ces fiches ont pour but de rappeler les différents points à aborder avec le patient lors de la première délivrance de BP oral ou injectable.

Leur forme est inspirée des « fiches professionnels » réalisées par les Observatoires du Médicament, des Dispositifs médicaux et de l'Innovation Thérapeutique (OMÉDIT) des Pays-de-la-Loire, de Bretagne et de Normandie [150]. En fonction de la galénique du BP, elles se composent de différentes parties :

- Pour les formes orales (jeu de couleurs bleu) :
  - Mécanisme d'action : explique comment les BP agissent au niveau de l'organisme ;
  - Molécules et spécialités : permet d'identifier rapidement les médicaments concernés par la fiche d'aide à la dispensation ;
  - Indications thérapeutiques : étant donné le nombre important de spécialités disponibles sur le marché et les multiples posologies existantes, les équipes officinales sont invitées à consulter le tableau récapitulatif des BP commercialisés en France en 2021 pour plus de détails ;
  - Moment et modalités de prise : rappelle quand et comment les BP oraux doivent être pris pour une efficacité et une sécurité optimales ;
  - Gestion des effets indésirables les plus fréquents : expose les principaux effets indésirables des BP oraux ainsi que les moyens pour les prévenir et/ou la conduite à tenir en cas de survenue ;
  - CI : permet de prendre connaissance des CI liées aux BP oraux
  - Interactions médicamenteuses et alimentaires : décrit les différentes interactions à éviter pour les BP oraux ;
  - Marche à suivre en cas d'oubli : énonce la conduite à tenir en fonction de la fréquence de prise du BP ;
  - Marche à suivre en cas de vomissement ou de diarrhée : précise la conduite à tenir si ces affections gastro-intestinales surviennent ;
  - Conseils hygiéno-diététiques préconisés au cours du traitement : rappelle les principales recommandations à respecter afin d'avoir une hygiène de vie optimale pendant le traitement.

- Pour les formes injectables (jeu de couleurs orange) :
  - Mécanisme d'action : explique comment les BPs agissent au niveau de l'organisme ;
  - Molécules et spécialités : permet d'identifier rapidement les médicaments concernés par la fiche d'aide à la dispensation ;
  - Indications thérapeutiques : étant donné le nombre important de spécialités disponibles sur le marché et les multiples posologies existantes, les équipes officinales sont invitées à consulter le tableau récapitulatif des BPs commercialisés en France en 2021 pour plus de détails ;
  - Modalités d'administration : rappelle par qui et comment les BPs injectables sont administrés ;
  - CI : permet de prendre connaissance des CI liées aux BPs injectables ;
  - Gestion des effets indésirables les plus fréquents : expose les principaux effets indésirables des BPs oraux ainsi que les moyens pour les prévenir et/ou la conduite à tenir en cas de survenue ;
  - Interactions médicamenteuses et alimentaires : décrit les différentes interactions à éviter pour les BPs injectables ;
  - Conseils hygiéno-diététiques préconisés au cours du traitement : rappelle les principales recommandations à respecter afin d'avoir une hygiène de vie optimale pendant le traitement.

Les informations présentées dans ces fiches peuvent être retrouvées sur différents sites internet, à savoir le répertoire des spécialités pharmaceutiques de l'ANSM [76], le Vidal [77] et le thésaurus des interactions médicamenteuses de l'ANSM [124].

### 2.2.3. Suivi des renouvellements d'ordonnances de bisphosphonates

Lorsque le patient se présente à la pharmacie avec une ordonnance sur laquelle figure un BP, le pharmacien peut vérifier l'intervalle de temps entre deux délivrances et s'assurer qu'il lui reste assez de médicaments jusqu'à sa prochaine consultation chez le médecin. Pour ce faire, il peut consulter son historique médicamenteux *via* le logiciel de gestion officinale ainsi que son dossier pharmaceutique (DP) accessible avec la carte vitale.

S'il s'aperçoit que le patient ne prend pas régulièrement son BP, le pharmacien peut lui en demander les raisons et voir s'il peut l'aider à mieux gérer son traitement, notamment grâce aux moyens mentionnés dans cette partie et ceux précédemment cités. En outre, s'il le juge nécessaire, il peut également orienter le patient vers son médecin afin de refaire un point avec ce dernier sur le traitement par BP.

Toutefois, bien que ce suivi soit facile à réaliser, le renouvellement d'une ordonnance ne garantit pas que le patient prenne son traitement et qu'il respecte la fréquence de prise et les modalités de prise.

## 2.3. À destination des patients sous bisphosphonates

### 2.3.1. Fiches conseils

Des fiches conseils à destination des patients ont été réalisées pour chaque BP disponible à l'officine (*cf Annexe 6 : Fiches conseils à destination des patients sous bisphosphonates oraux ou injectables*). Elles se présentent sous la forme d'une page A5 recto-verso (pour les formes orales) ou seulement recto (pour les formes injectables). Ces fiches se veulent synthétiques et pratiques, leur

objectif étant de répondre aux interrogations que les patients pourraient avoir sur la prise de leur BP sans pour autant les noyer sous un flot d'informations superflues.

Leur forme est inspirée des « fiches patients » réalisées par les OMÉDIT des Pays-de-la-Loire, de Bretagne et de Normandie [150]. En fonction de la galénique du BP, elles se composent de différentes parties :

- Pour les formes orales (jeu de couleurs bleu) :
  - Mécanisme d'action : permet d'expliquer de manière simplifiée comment fonctionne le BP ;
  - Utilisations thérapeutiques : aide à comprendre pourquoi ce médicament a été prescrit ;
  - Administration du médicament : permet de prendre connaissance des différentes modalités de prise du BP et de définir avec le patient le(s) jour(s) et/ou la(les) heure(s) de prise du médicament grâce à un tableau ;
  - Interactions médicamenteuses et alimentaires : énonce des exemples d'aliments, de boissons et de médicaments à ne pas associer à la prise du BP ;
  - Marche à suivre en cas d'oubli : permet d'adapter (si nécessaire) les prises suivantes de BP ;
  - Marche à suivre en cas de vomissement ou de diarrhée : permet de savoir comment réagir si ces affections gastro-intestinales surviennent ;
  - Conseils hygiéno-diététiques préconisés au cours du traitement : indique les principales recommandations permettant d'avoir une hygiène de vie optimale.
- Pour les formes injectables (jeu de couleurs orange) :
  - Mécanisme d'action : permet d'expliquer de manière simplifiée comment fonctionne le BP ;
  - Utilisations thérapeutiques : aide à comprendre pourquoi ce médicament a été prescrit ;
  - Administration du médicament : permet de prendre connaissance de la manière dont le BP est administré et des conseils préconisés avant et après l'injection ;
  - Conseils hygiéno-diététiques préconisés au cours du traitement : indique les principales recommandations permettant d'avoir une hygiène de vie optimale.

Les informations utilisées pour l'élaboration de ces fiches peuvent être retrouvées sur les mêmes sites internet que ceux précédemment cités pour les fiches d'aide à la dispensation.

Des cartes plus exhaustives sur le risque d'ONM peuvent aussi être remises aux patients traités par BPs injectables [77] (*cf Annexe 7 : Cartes à destination des patients sous bisphosphonates injectables concernant l'ostéonécrose de la mâchoire*).

### 2.3.2. Carte de rappel du(des) jour(s) et/ou de la(des) heure(s) de prise et de la conduite à tenir en cas d'oubli

Si le patient ne souhaite pas recevoir de fiche conseil, une carte comprenant un rappel du(des) jour(s) et/ou de la(des) heure(s) de prise de son BP et la conduite à tenir en cas d'oubli peut toutefois lui être proposée (*cf Annexe 8 : Cartes de rappel du(des) jour(s) et/ou de la(des) heure(s) de prise et de la conduite à tenir en cas d'oubli pour les patients sous bisphosphonates oraux*).

Son format carte de visite permet au patient de la conserver dans un portefeuille par exemple, ce qui peut s'avérer pratique en cas de sortie extérieure (voyage, vacances, etc.).

Les données exposées sur ces cartes sont issues du répertoire des spécialités pharmaceutiques de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) [76] et du Vidal [77].

### 2.3.3. Entretiens pharmaceutiques

L'entretien pharmaceutique constitue l'un des principaux moyens permettant au pharmacien d'assurer la prise en charge personnalisée et optimale des patients. Il doit notamment permettre de [151] :

- Renforcer les rôles de conseil, d'éducation et de prévention du pharmacien auprès du patient ;
- Valoriser l'expertise du pharmacien sur le médicament ;
- Évaluer la connaissance par le patient de son traitement ;
- Rechercher l'adhésion thérapeutique du patient et l'aider à s'approprier son traitement ;
- Évaluer, à terme, l'appropriation par le patient de son traitement.

Actuellement, ils concernent les patients traités par anticoagulants oraux (antivitamine K (AVK) ou anticoagulants oraux directs (AOD)) pendant au moins six mois et les patients asthmatiques traités par corticoïdes inhalés pendant au moins six mois. Le pharmacien doit réaliser un entretien d'évaluation et deux entretiens thématiques la première année et au moins deux entretiens thématiques les années suivantes. [151]

Ces entretiens seraient donc un bon moyen de s'assurer de la compréhension et de l'adhésion du patient à son traitement par BP oral et pourraient s'adjoindre au suivi initial effectué par le médecin généraliste qui est proposé ci-avant.

De plus, ces entretiens permettraient de réduire le coût de l'inobservance associé à l'ostéoporose qui est de 281 millions d'euros chaque année en France [32], mais également de limiter la morbi-mortalité liée à une mauvaise observance. En effet, après une fracture du col du fémur qui correspond à la plus grave des complications de l'ostéoporose, une femme sur cinq et un homme sur trois décèdent au cours de l'année suivante ; cette mortalité à un an augmentant avec l'âge [152].

Un exemple de trame a donc été proposé pour réaliser ces entretiens chez les patients traités par BPs oraux pour au moins six mois (*cf Annexe 9 : Entretiens pharmaceutiques pour patients les patients sous bisphosphonates oraux*). Il se présente sous la forme de deux livrets de sept à douze pages A4 recto-verso : un guide d'accompagnement pour aider le pharmacien à mener à bien les entretiens pharmaceutiques et une fiche de suivi des patients à compléter au cours des entretiens.

Concernant le fond et la forme, ces entretiens pharmaceutiques sont basés sur ceux de l'Assurance Maladie destinés aux patients sous AVK ou AOD et ont été adaptés aux patients sous BPs oraux [153]. Ils sont constitués de différentes parties :

- Guide d'accompagnement :
  - Pourquoi accompagner les patients sous BPs oraux : explique l'intérêt de ces entretiens ;
  - Mener l'entretien pharmaceutique : indique comment diriger les entretiens ;
  - Recueillir des informations générales concernant le patient : permet de collecter différentes données sur le patient et le traitement qu'il suit ;
  - Informer le patient sur huit grands thèmes liés à son traitement : comprend les notions à aborder avec le patient concernant son traitement par BP ;
  - Conclusion : énonce la marche à suivre une fois le premier entretien terminé ;
  - Notes : laisse la possibilité au pharmacien de rajouter des informations qui lui paraissent intéressantes.



- Fiche de suivi :
  - Informations générales concernant le patient sous BP oral : reprend les données permettant d'identifier le patient ;
  - Notions générales sur le traitement par BP oral : permet d'en apprendre davantage sur le BP du patient ;
  - Conclusion pour le patient : permet de savoir si le patient a des questions ou non à l'issue des entretiens et d'en conserver une trace ;
  - Conclusion pour le pharmacien : permet de faire un résumé de l'entretien qui vient d'être achevé et d'adapter le déroulement et le contenu des prochains entretiens ;
  - Suivi de l'accompagnement : énonce la marche à suivre pour assurer un suivi optimal du patient ;
  - Annexe : correspond au questionnaire de Morisky qui permet d'évaluer l'observance du patient.

Les informations utilisées pour l'élaboration de ces entretiens peuvent être retrouvées sur les mêmes sites internet que ceux précédemment cités pour les fiches d'aide à la dispensation.

#### 2.3.4. Plan de prise des médicaments

En fonction de la fréquence de prise du BP et des autres médicaments du patient, un plan de prise à la semaine ou au mois peut être mis à sa disposition (*cf Annexe 10 : Plan de prise des médicaments*).

Ce plan de prise peut être rempli par le patient lui-même, un aidant ou encore un professionnel de santé (pharmacien, infirmier, etc.) afin d'améliorer la gestion des prises de médicaments.

#### 2.3.5. Éducation thérapeutique du patient

L'éducation thérapeutique du patient (ETP) vise à aider les patients à acquérir ou maintenir les compétences dont ils ont besoin pour gérer au mieux leur vie avec une maladie chronique. Elle fait partie intégrante de la prise en charge du patient, et ce, de façon permanente. Elle comprend des activités organisées, y compris un soutien psycho-social, conçues pour rendre les patients conscients et les informer sur leur maladie, les soins, l'organisation et les procédures hospitalières ainsi que les comportements liés à la santé et à la maladie. Ceci a pour but de les aider, ainsi que leurs familles, à comprendre leur maladie et leur traitement, à collaborer et à assumer leurs responsabilités dans leur propre prise en charge afin de les aider à maintenir et améliorer leur qualité de vie. [154]

L'ETP participe à l'amélioration de la santé du patient (biologique, clinique) et à l'amélioration de sa qualité de vie et à celle de ses proches. Les finalités spécifiques de l'ETP sont [154] :

- L'acquisition et le maintien par le patient de compétences d'autosoins. Parmi elles, l'acquisition de compétences dites de sécurité vise à sauvegarder la vie du patient. Leur caractère prioritaire et leurs modalités d'acquisition doivent être considérés avec souplesse et tenir compte des besoins spécifiques de chaque patient ;
- La mobilisation ou l'acquisition de compétences d'adaptation. Elles s'appuient sur le vécu et l'expérience antérieure du patient et font partie d'un ensemble plus large de compétences psycho-sociales.

Comme l'illustre la *Figure 36*, l'ETP est intégrée à la prise en charge thérapeutique du patient [154] :

- Si elle est réellement complémentaire et indissociable des traitements et des soins, du soulagement des symptômes, en particulier de la douleur, et de la prévention des complications ;
- Si elle tient compte des besoins spécifiques, des comorbidités, des vulnérabilités psychologiques et sociales et des priorités définies avec le patient.

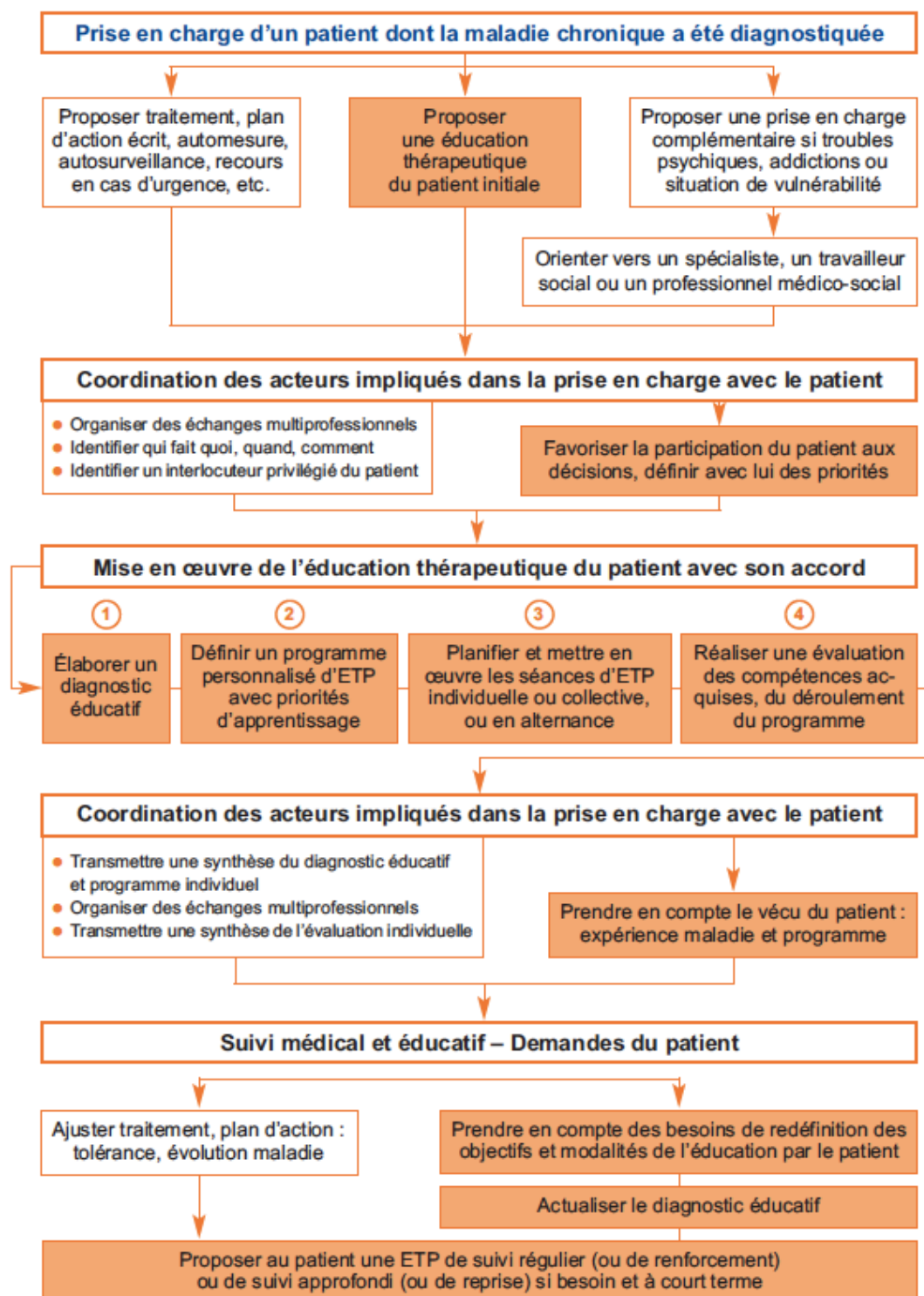


Figure 35 : Intégration de l'ETP à la stratégie thérapeutique [154]

Ainsi, en aidant le patient à mieux appréhender sa pathologie et son traitement, l'ETP permet également de renforcer son adhésion.

Aujourd'hui, il existe de nombreux programmes d'ETP destinés aux patients qui souffrent de maladies osseuses chroniques faisant intervenir un traitement par BP. La liste des programmes autorisés peut être retrouvée pour chacune des régions sur le site de l'Agence Régionale de Santé (ARS). [155]

### 2.3.6. Associations de patients

Les patients et leur entourage peuvent également être orientés vers les associations de patients.

Ces associations, qui ont toutes été créées par et pour des malades ou les familles concernées par une pathologie précise ou un ensemble de maladies, conduisent des missions très diverses [156] :

- Information, accueil, entraide et soutien des personnes concernées ;
- Sensibilisation du public ;
- Formation des malades, des familles et des professionnels ;
- Développement et gestion de programmes sociaux, d'information et d'éducation thérapeutiques, d'accompagnement et d'accès aux soins et aux droits ;
- Participation aux essais thérapeutiques ;
- Soutien financier à la recherche scientifique, à la recherche clinique, aux expérimentations de programmes de prévention et de dépistage, d'amélioration des centres de soins, d'approches pluridisciplinaire et des réseaux.

La contribution des associations de patients s'est avérée significative dans l'évolution des rapports entre malades et médecins, dans le remplacement du patient au centre du système de santé et dans l'initiative d'approches innovantes et collectives pour réformer l'organisation des soins. [156]

Parmi ces associations, plusieurs sont dédiées aux pathologies osseuses et/ou cancers associés comme l'Association Française de Lutte AntiRhumatismale (AFLAR), l'Association Française des Malades du Myélome Multiple (AF3M) ou encore la Ligue Nationale Contre le Cancer.

## Conclusion

---

Selon l'OMS, résoudre le problème de l'inobservance thérapeutique serait plus efficace que l'avènement de n'importe quel nouveau progrès biomédical. [3]

Aujourd'hui encore, l'efficacité de nombreux médicaments est entravée par une observance sous-optimale. C'est notamment le cas pour les BPs, utilisés dans le traitement de diverses pathologies osseuses. Ces molécules, et plus particulièrement celles administrées par voie orale, présentent en effet des caractéristiques pouvant s'avérer coercitives pour les patients.

Afin d'évaluer en conditions réelles l'observance des patients sous BPs oraux, une étude sous forme d'enquête a été conduite dans différentes officines du Maine-et-Loire.

Celle-ci a révélé que, même si la plupart des patientes semblent respecter le moment et les modalités de prise de leur BP, la prise de ce médicament s'avère coercitive pour un certain nombre d'entre elles.

En outre, bien que les oublis concernent plus de la moitié des patientes, une majorité peuvent être qualifiées d'observantes. Ces oublis n'ont toutefois jamais été abordés dans une discussion avec le médecin ou le pharmacien pour de nombreuses patientes.

De multiples facteurs susceptibles d'affecter la persistance des patientes sont également ressortis, à savoir : les contraintes de prise, la chronicité du traitement, les possibles effets secondaires ou encore les difficultés pour se rappeler du jour et/ou du moment de prise du BP.

Enfin, cette étude a démontré que le pharmacien d'officine joue un rôle essentiel dans l'adhésion des patients à leur traitement, que ce soit pour les aider à comprendre l'intérêt de leur traitement et l'importance de le prendre correctement ou à gérer au mieux leurs prises de BP.

À la suite de cette enquête, des outils et idées destinés aux médecins prescripteurs, aux équipes officinales ou aux patients sous BPs ont été développés ; la variété des supports proposés ayant pour objectif de s'adapter aux besoins de chaque patient.

Concernant le médecin prescripteur, il a été suggéré de laisser le choix de la voie d'administration et/ou de la fréquence de prise au patient lorsque cela est possible et de renforcer le suivi initial pour s'assurer de l'adhésion primaire du patient.

À l'officine, un tableau récapitulatif, des fiches d'aide à la dispensation et un suivi des renouvellements d'ordonnances ont été proposés pour améliorer la dispensation des BPs, identifier rapidement les patients inobservants et trouver des solutions aux problèmes qu'ils rencontrent avec leur traitement.

Enfin, en plus des associations de patients et des programmes d'ETP qui aident les patients à mieux appréhender leur traitement par BP, des fiches conseils, des cartes de rappel, des entretiens pharmaceutiques et un plan de prise ont été créés en vue d'être diffusés aux patients sous BPs en pharmacie. Ces supports pourraient être disponibles en ligne ou *via* une application mobile afin de les avoir en version numérique.

Ce travail a ainsi mis en exergue la nécessité de renforcer l'adhésion thérapeutique pour parfaire l'observance, notamment grâce à la participation active du patient dans sa prise en charge, mais également la coordination des différents personnels soignants intervenant dans le parcours de soins tels que le médecin spécialiste et/ou généraliste, le pharmacien d'officine ou encore l'infirmier.

## Annexe 1 : Lettre destinée aux équipes officinales

### **Thèse d'exercice pour le diplôme de docteur en pharmacie : Évaluation de l'observance des patients sous bisphosphonates oraux Propositions pour améliorer l'adhésion au traitement**

Madame, Monsieur,

Dans le cadre de ma thèse, je me permets de vous solliciter pour m'aider à recueillir des données sur les patients sous bisphosphonates. En effet, les posologies et modalités de prise de ces médicaments n'étant pas toujours simples et pouvant changer d'une molécule à l'autre, je souhaite interroger les patients sur leur observance et, par la suite, voir ce qu'il est possible de mettre en place pour améliorer leur adhésion au traitement (conseils oraux, plan de prise, fiches conseils, entretiens personnalisés avec leur pharmacien...).

Pour cela, je vous propose de participer à une enquête se déroulant dans plusieurs pharmacies du Maine-et-Loire de janvier 2020 à juin 2020. Elle se présente sous la forme d'un questionnaire à faire remplir par vos patients sous bisphosphonates lors d'un passage dans votre pharmacie.

Le but est de donner le questionnaire au patient lorsqu'il vient renouveler son traitement, pendant que vous préparez son ordonnance. Toute l'équipe de votre pharmacie peut évidemment proposer le questionnaire aux patients.

Le temps nécessaire pour le compléter est d'environ 5-10 minutes et les données recueillies seront anonymes et confidentielles. Il est possible d'aider le patient à remplir le questionnaire pour certaines questions si nécessaire. Chaque patient ne peut remplir le questionnaire qu'une seule fois.

Une fois le questionnaire terminé, merci de vérifier que toutes les questions ont été complétées par le patient et de joindre une copie de l'ordonnance (en la rendant anonyme) afin d'avoir une traçabilité.

Je reste à votre disposition pour toute question relative à l'enquête et vous remercie pour votre participation.

Marion ROUSSE, étudiante en 6<sup>ème</sup> année de pharmacie à l'université d'Angers

Tél : 06 09 34 26 31

Mail : rousse.marion@neuf.fr

---

#### **A l'issue de cette thèse :**

- **Souhaitez-vous recevoir les résultats de l'enquête sur l'observance des patients sous bisphosphonates à l'officine ?** ☐ oui ☐ non
- **Souhaitez-vous recevoir les outils créés pour améliorer l'adhésion des patients à ce traitement ?** ☐ oui ☐ non

Tampon de l'officine :

### Évaluation de l'observance des patients sous bisphosphonates oraux Propositions pour améliorer l'adhésion au traitement

Ce questionnaire vous est proposé dans le cadre d'une enquête dans les pharmacies d'officine pour la thèse de docteur en pharmacie de Mlle Marion ROUSSE.

Le temps nécessaire pour remplir ce questionnaire est d'environ 5-10 minutes. Les informations recueillies sont anonymes et confidentielles. Si vous rencontrez des difficultés pour remplir ce questionnaire, vous pouvez demander l'aide d'un-e pharmacien-ne / préparateur-ice en pharmacie pour certaines questions.

Merci d'avance pour votre participation.



Date : ..... / ..... / .....

Sexe : ☐ homme ☐ femme

Âge : ..... ans

**1) Quel bisphosphonate prenez-vous ?** (Vous pouvez demander de l'aide à un-e pharmacien-ne / préparateur-ice en pharmacie si besoin)

- |  |  |
|--|--|
| <input type="checkbox"/> clodronate :  | <input type="checkbox"/> Clastoban <sup>®</sup> 800 mg, comprimés<br><input type="checkbox"/> Lytos <sup>®</sup> 520 mg, comprimés   |
| <input type="checkbox"/> alendronate : | <input type="checkbox"/> Adrovanse <sup>®</sup> 70 mg / 2800 ou 5600 UI, comprimés<br><input type="checkbox"/> Bonasol <sup>®</sup> 70 mg, solution buvable<br><input type="checkbox"/> Fosamax <sup>®</sup> 70 mg, comprimés<br><input type="checkbox"/> Fosavance <sup>®</sup> 70 mg / 2800 ou 5600 UI, comprimés<br><input type="checkbox"/> Stéovess <sup>®</sup> 70 mg, comprimés effervescents<br><input type="checkbox"/> Générique : <input type="checkbox"/> 10 mg, comprimés<br><input type="checkbox"/> 70 mg, comprimés<br><input type="checkbox"/> 70 mg / 2800 ou 5600 UI, comprimés   |
| <input type="checkbox"/> ibandronate : | <input type="checkbox"/> Bonviva <sup>®</sup> 150 mg, comprimés<br><input type="checkbox"/> Bonviva <sup>®</sup> 3 mg, solution injectable<br><input type="checkbox"/> Bondronat <sup>®</sup> 6 mg, solution à diluer pour perfusion   |
| <input type="checkbox"/> risédronate : | <input type="checkbox"/> Actonel <sup>®</sup> 5 mg, comprimés<br><input type="checkbox"/> Actonel <sup>®</sup> 30 mg, comprimés<br><input type="checkbox"/> Actonel <sup>®</sup> 35 mg, comprimés<br><input type="checkbox"/> Actonel <sup>®</sup> 35 mg, comprimés gastro-résistants<br><input type="checkbox"/> Actonel <sup>®</sup> 75 mg, comprimés<br><input type="checkbox"/> Actonelcombi <sup>®</sup> 35 mg + 1000 mg / 880 UI, comprimés et granulés effervescents<br><input type="checkbox"/> Générique : <input type="checkbox"/> 5 mg, comprimés<br><input type="checkbox"/> 35 mg, comprimés<br><input type="checkbox"/> 75 mg, comprimés |
| <input type="checkbox"/> zolédronate : | <input type="checkbox"/> Aclasta <sup>®</sup> 5 mg, solution pour perfusion<br><input type="checkbox"/> Zométa <sup>®</sup> 4 mg / 100 mL, solution pour perfusion<br><input type="checkbox"/> Générique : <input type="checkbox"/> 4 mg / 100 mL, solution pour perfusion<br><input type="checkbox"/> 5 mg / 100 mL, solution pour perfusion  |

**2) Pour quelle indication prenez-vous ce médicament ?** (Vous pouvez demander de l'aide à un-e pharmacien-ne / préparateur-ice en pharmacie si besoin)

- ☐ traitement de l'ostéoporose : ☐ post-ménopausique chez la femme (à risque élevé de fracture)  
☐ chez l'homme à risque élevé de fracture  
☐ associée à une corticothérapie au long cours par voie générale
- ☐ prévention de l'ostéoporose chez la femme ménopausée à risque élevé d'ostéoporose
- ☐ traitement de la maladie de Paget
- ☐ traitement du myélome multiple
- ☐ traitement des métastases osseuses
- ☐ traitement de l'hypercalcémie maligne
- ☐ autre : .....
- ☐ ne sais pas

**3) Aviez-vous des antécédents de fracture avant de débiter ce médicament ?** ☐ oui ☐ non

Si oui, combien ? ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ 5 ☐ > 5

Si oui, à quel(s) âge(s) ? .....

Si oui, à quel(s) niveau(x) ? (Vous pouvez demander de l'aide à un-e pharmacien-ne / préparateur-ice en pharmacie si besoin)

- ☐ vertèbre ☐ clavicule ☐ humérus ☐ radius / ulna ☐ poignet ☐ bassin ☐ col du fémur  
☐ fémur ☐ genou ☐ tibia / fibule ☐ cheville ☐ autre : .....

**4) Avez-vous eu des fractures depuis que vous prenez ce médicament ?** ☐ oui ☐ non

Si oui, combien ? ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ 5 ☐ > 5

Si oui, à quel(s) âge(s) ? .....

Si oui, à quel(s) niveau(x) ? (Vous pouvez demander de l'aide à un-e pharmacien-ne / préparateur-ice en pharmacie si besoin)

- ☐ vertèbre ☐ clavicule ☐ humérus ☐ radius / ulna ☐ poignet ☐ bassin ☐ col du fémur  
☐ fémur ☐ genou ☐ tibia / fibule ☐ cheville ☐ autre : .....

**5) Depuis combien de temps prenez-vous ce médicament ?** (Vous pouvez demander de l'aide à un-e pharmacien-ne / préparateur-ice en pharmacie si besoin)

- ☐ 0-6 mois ☐ 6 mois-1 an ☐ 1-2 ans ☐ 2-4 ans ☐ 4-6 ans ☐ 6-8 ans ☐ 8-10 ans  
☐ > 10 ans ☐ ne sais pas

**6) À quelle fréquence prenez-vous ce médicament ?**

- ☐ 1 fois / jour ☐ 2 fois / jour ☐ 1 fois / semaine ☐ 1 fois / mois ☐ 2 jours consécutifs / mois  
☐ autre : ..... ☐ ne sais pas

**7) À quel moment de la journée prenez-vous ce médicament ?** ☐ matin ☐ midi ☐ après-midi ☐ soir

**Comment le prenez-vous ?**

- ☐ avant un repas → précisez combien de temps avant : .....  
☐ pendant un repas  
☐ après un repas → précisez combien de temps après : .....

- ☐ avec un verre d'eau :      ☐ eau du robinet      ☐ eau minérale (en bouteille)  
☐ sans verre d'eau  
☐ avec un verre de boisson autre que de l'eau → précisez : .....  
☐ avec un aliment → précisez : .....  
☐ avec d'autres médicaments → précisez : .....  
☐ autre : .....

**Vous arrive-t-il de vous allonger dans les 30 minutes suivant la prise de ce médicament ?**

- ☐ oui      ☐ parfois      ☐ non

**8) Prenez-vous d'autres médicaments ?**      ☐ oui      ☐ non

**Si oui, combien ?**      ☐ 1    ☐ 2    ☐ 3    ☐ 4    ☐ 5    ☐ 6    ☐ 7    ☐ 8    ☐ 9    ☐ 10    ☐ > 10

**Avez-vous une supplémentation** (*Vous pouvez demander de l'aide à un-e pharmacien-ne / préparateur-ice en pharmacie si besoin*) :

- **En calcium ?**      ☐ oui      ☐ non  
 - **En vitamine D3 ?**      ☐ oui      ☐ non

**9) À quand remonte votre dernier rendez-vous chez le dentiste ?**

- ☐ 0-6 mois    ☐ 6 mois-1 an    ☐ 1-2 ans    ☐ 3-5 ans    ☐ > 5 ans    ☐ ne sais pas

**Votre dentiste est-il informé de votre prise de bisphosphonate ?** ☐ oui      ☐ non

**10) Est-il contraignant pour vous de prendre votre bisphosphonate ?**      ☐ oui      ☐ non

**Si oui, pourquoi ?** .....  
 .....  
 .....

**11) Comment faites-vous pour vous rappeler de prendre ce médicament ?**

- ☐ association à un geste du quotidien    ☐ utilisation des outils présents sur la boîte du médicament  
☐ utilisation d'un calendrier    ☐ alarme sur le téléphone    ☐ habitude    ☐ pas de technique particulière  
☐ autre : .....

**12) Dans quelle(s) circonstance(s) oubliez-vous de prendre ce médicament ?**

- ☐ oubli du moment de prise    ☐ oubli du jour de prise    ☐ oubli de renouvellement de l'ordonnance  
☐ oubli volontaire    ☐ vacances    ☐ voyage    ☐ autre : .....

**13) Lorsque vous oubliez de prendre ce médicament, combien de temps après l'heure habituelle le prenez-vous ?**

- ☐ 0-6 heures    ☐ 6-12 heures    ☐ 12-24 heures    ☐ 1 jour    ☐ 2 jours    ☐ 3-7 jours  
☐ > 7 jours

**14) Combien de fois par an oubliez-vous de prendre ce médicament ?**

- ☐ 1 fois    ☐ 2 fois    ☐ 3 fois    ☐ 4 fois    ☐ 5 fois    ☐ 6 fois    ☐ > 6 fois

**15) Avez-vous déjà parlé de ces oublis à votre médecin ou à votre pharmacien ?**      ☐ oui      ☐ non

**Si non, pourquoi ?** .....  
 .....  
 .....



**16) Sur quel(s) aspect(s) de ce médicament vous a-t-on donné des conseils ?**

- ☐ moment de prise      ☐ modalités de prise      ☐ supplémentation en calcium et vitamine D3  
☐ surveillance bucco-dentaire      ☐ autre : .....

**17) Aimeriez-vous refaire un point sur ce médicament avec votre pharmacien ?**

☐ oui      ☐ non

**Si oui, de quelle(s) manière(s) ?**

- ☐ conseils oraux      ☐ plan de prise      ☐ fiches conseils      ☐ entretiens personnalisés avec votre pharmacien  
☐ autre : .....

**18) Quelle(s) est(sont) la(les) raison(s) qui pourrai(en)t vous pousser à arrêter de prendre ce médicament ?**

- ☐ difficultés pour se rappeler de le prendre      ☐ contraintes de prise      ☐ durée de traitement trop longue  
☐ mauvaise tolérance ou possibles effets indésirables      ☐ ne comprends pas à quoi il sert  
☐ pas d'efficacité visible      ☐ trop de médicaments à prendre      ☐ autre : .....

**19) Avez-vous d'autres remarques concernant ce médicament ?**

☐ oui      ☐ non

Si oui, lesquelles ? .....  
.....  
.....  
.....

Merci de votre participation.

Tampon de l'officine :

### Annexe 3 : Carte de suivi des patients sous bisphosphonates oraux

**CARTE DE SUIVI DES PATIENTS SOUS BISPHOSPHONATES ORAUX**

Votre médecin vient de vous prescrire un médicament de la famille des bisphosphonates, destiné à renforcer vos os.


Afin d'optimiser votre suivi, plusieurs consultations ont été planifiées aux dates suivantes :

- ✓ 2<sup>ème</sup> consultation (M1) : ...../...../.....
- ✓ 3<sup>ème</sup> consultation (M3) : ...../...../.....
- ✓ 4<sup>ème</sup> consultation (M6) : ...../...../.....

Celles-ci seront assurées par le Dr .....


Annexe 4 : Tableau récapitulatif des bisphosphonates commercialisés en France en 2021

Génération	DCI	Spécialités	Indications	Posologie
1 <sup>ère</sup> génération	Clodronate	Clastoban <sup>®</sup> 800 mg, comprimés	Traitement du myélome multiple et des métastases osseuses	Sans hypercalcémie : 1 600 mg PO / jour en 1 prise  Avec hypercalcémie : 2 400-3 200 mg PO / jour en 1 ou 2 prises La posologie est fonction de la calcémie du patient
		Lytos <sup>®</sup> 520 mg, comprimés	Traitement du myélome multiple et des métastases osseuses	1 040-2 080 mg PO / jour en 1 ou 2 prises La posologie est fonction de la calcémie du patient
2 <sup>ème</sup> génération	Pamidronate	Pamidronate de sodium Hospira <sup>®</sup> 3 mg/mL, solution à diluer pour perfusion + génériques	Traitement du myélome multiple	90 mg en perfusion IV / 4 semaines
		Pamidronate de sodium Hospira <sup>®</sup> 6 mg/mL, solution à diluer pour perfusion	Traitement des métastases osseuses	90 mg en perfusion IV / 4 semaines, ou 3 semaines pour coïncider avec la chimiothérapie
		Pamidronate de sodium Hospira <sup>®</sup> 9 mg/mL, solution à diluer pour perfusion	Traitement de l'hypercalcémie maligne	15-90 mg en perfusion IV unique ou plusieurs perfusions réparties sur 2 à 4 jours consécutifs La posologie est fonction de la calcémie du patient
	Alendronate (+/- cholécalficérol)	Bonasol <sup>®</sup> 70 mg, solution buvable	Traitement de l'ostéoporose postménopausique pour réduire le risque de fracture vertébrale et coxale	70 mg PO / semaine en 1 prise
		Fosamax <sup>®</sup> 70 mg, comprimés + génériques		
		Stéovess <sup>®</sup> 70 mg, comprimés effervescents		
		Adrovanse <sup>®</sup> 70 mg / 2 800 ou 5 600 UI, comprimés + génériques	Traitement de l'ostéoporose postménopausique pour réduire le risque de fracture vertébrale et coxale chez la femme à risque d'insuffisance en vitamine D	70 mg / 2 800 ou 5 600 UI PO / semaine en 1 prise
		Fosavance <sup>®</sup> 70 mg / 2 800 ou 5 600 UI, comprimés + génériques		
		Générique 10 mg, comprimés	Traitement de l'ostéoporose postménopausique pour réduire le risque de fracture vertébrale et coxale	10 mg PO / jour en 1 prise

Génération	DCI	Spécialités	Indications	Posologie
3 <sup>ème</sup> génération	Ibandronate	Bonviva <sup>®</sup> 150 mg, comprimés pelliculés	Traitement de l'ostéoporose postménopausique pour réduire le risque de fracture vertébrale	150 mg PO / mois en 1 prise
		Bonviva <sup>®</sup> 3 mg / 3 mL, solution injectable		3 mg en injection IV / 3 mois
		Bondronat <sup>®</sup> 2 mg / 2 mL, solution à diluer pour perfusion 	Traitement de l'hypercalcémie maligne	2-4 mg en perfusion IV unique La posologie est fonction de la calcémie du patient
		Bondronat <sup>®</sup> 6 mg / 6 mL, solution à diluer pour perfusion	Traitement des métastases osseuses	6 mg en perfusion IV / 3-4 semaines
	Risédronate (+/- calcium / cholécalficérol)	Actonel <sup>®</sup> 5 mg, comprimés pelliculés + génériques	Traitement de l'ostéoporose postménopausique pour réduire le risque de fracture vertébrale et coxale  Prévention de l'ostéoporose chez la femme ménopausée à risque élevé d'ostéoporose  Maintien ou augmentation de la masse osseuse chez les femmes ménopausées prenant des corticoïdes par voie générale au long cours (> 3 mois) à des doses ≥ 7,5 mg/jour de prednisone ou d'équivalent prednisone	5 mg PO / jour en 1 prise
		Actonel <sup>®</sup> 30 mg, comprimés pelliculés	Traitement de la maladie osseuse de Paget	30 mg PO / jour en 1 prise pendant 2 mois
		Actonel <sup>®</sup> 35 mg, comprimés pelliculés + génériques	Traitement de l'ostéoporose postménopausique pour réduire le risque de fracture vertébrale et coxale  Traitement de l'ostéoporose chez l'homme à haut risque de fracture	35 mg PO / semaine en 1 prise
		Actonel <sup>®</sup> 35 mg, comprimés gastro-résistants	Traitement de l'ostéoporose postménopausique pour réduire le risque de fracture vertébrale et coxale	35 mg PO / semaine en 1 prise
		Actonel <sup>®</sup> 75 mg, comprimés pelliculés + génériques	Traitement de l'ostéoporose postménopausique pour réduire le risque de fracture vertébrale et coxale	75 mg PO 2 jours consécutifs / mois en 1 prise
		Actonelcombi <sup>®</sup> 35 mg + 1 000 mg / 880 UI, comprimés pelliculés et granulés effervescents	Traitement de l'ostéoporose postménopausique pour réduire le risque de fracture vertébrale et coxale	Séquence hebdomadaire : - risédronate 35 mg (comprimé) le 1 <sup>er</sup> jour - calcium / cholécalficérol 1 000 mg / 880 UI (granulés) les 6 jours suivants

Génération	DCI	Spécialités	Indications	Posologie
3 <sup>ème</sup> génération	Zolédronate	Aclasta <sup>®</sup> 5 mg / 100 mL , solution pour perfusion + génériques	Traitement de l'ostéoporose postménopausique pour réduire le risque de fracture vertébrale et coxale  Traitement de l'ostéoporose masculine chez l'homme à haut risque de fracture  Traitement de l'ostéoporose associée à une corticothérapie au long cours (> 3 mois) à des doses ≥ 7,5 mg/jour de prednisone ou d'équivalent prednisone, chez la femme ménopausée et l'homme à haut risque de fracture	5 mg en perfusion IV / an  5 mg en perfusion IV / an  5 mg en perfusion IV / an
		Zométa <sup>®</sup> 4 mg / 100 mL, solution pour perfusion + génériques	Traitement de la maladie de Paget  Traitement du myélome multiple et des métastases osseuses  Traitement de l'hypercalcémie maligne	5 mg en perfusion IV unique  4 mg en perfusion IV / 3-4 semaines  4 mg en perfusion IV unique (pour une calcémie corrigée ≥ 3,0 mmol/L)

Légende :

 : non disponible à l'officine

## Annexe 5 : Fiches d'aide à la dispensation des bisphosphonates oraux ou injectables

### Fiche d'aide à la dispensation des BPs oraux :

#### FICHE D'AIDE À LA DISPENSATION

#### BISPHOSPHONATES ORAUX

##### MÉCANISME D'ACTION

Les bisphosphonates (BPs) sont une famille de médicaments utilisés pour traiter diverses pathologies osseuses telles que l'ostéoporose, la maladie de Paget, le myélome multiple, les métastases osseuses ou encore l'hypercalcémie maligne.

Une fois administrés, ils s'accumulent au niveau des os et sont progressivement libérés lors de la résorption osseuse, qui est assurée par les ostéoclastes. Les BPs sont alors absorbés par ces derniers et inhibent les fonctions ostéoclastiques, entraînant ainsi une apoptose de ces cellules.

Il s'ensuit une diminution de la résorption osseuse, permettant de renforcer les os et de diminuer le risque de fracture.

##### MOLÉCULES ET SPÉCIALITÉS

- **Clodronate** : Clastoban<sup>®</sup> 800 mg, Lytos<sup>®</sup> 520 mg ;
- **Alendronate** : Bonasol<sup>®</sup> 70 mg, Fosamax<sup>®</sup> 70 mg + génériques, Stéovess<sup>®</sup> 70 mg, Adrovance 70 mg / 2 800 ou 5 600 UI + génériques, Fosavance<sup>®</sup> 70 mg / 2 800 ou 5 600 UI + génériques, générique 10 mg ;
- **Ibandronate** : Bonviva<sup>®</sup> 150 mg ;
- **Risédrone** : Actonel<sup>®</sup> 5 mg, Actonel<sup>®</sup> 30 mg, Actonel<sup>®</sup> 35 mg + génériques, Actonel<sup>®</sup> 35 mg gastro-résistant, Actonel<sup>®</sup> 75 mg + génériques, Actonelcombi<sup>®</sup> 35 mg + 1 000 mg / 880 UI.

##### INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES ET POSOLOGIES

*Cf Tableau récapitulatif des BPs commercialisés en France en 2021*

##### MOMENT ET MODALITÉS DE PRISE

###### Moment de prise :

D'une manière générale, les BPs doivent être pris le matin :

- Avant le petit-déjeuner : au moins 30 minutes (1 heure pour le clodronate et l'ibandronate) avant les premiers aliments, les autres médicaments ou boissons (autres que de l'eau du robinet) de la journée ;
- Ou immédiatement après le petit-déjeuner : pour Actonel<sup>®</sup> 35 mg, comprimés gastro-résistants

Pour les spécialités de clodronate Clastoban<sup>®</sup> 800 mg Lytos<sup>®</sup> 520 mg (en cas de prise bi-quotidienne) et de risédronate Actonel<sup>®</sup> 5 mg et 30 mg, les comprimés peuvent éventuellement être pris :

- Entre les repas : au moins 2 heures avant et au moins 30 minutes (1 heure pour le clodronate) après tout aliment, boisson (autre que de l'eau du robinet) ou médicament ;
- Dans la soirée : au moins 2 heures après les derniers aliments, boissons (autres que de l'eau du robinet) ou médicaments de la journée.

### Modalités de prise :

#### Comprimé :

- Avaler le comprimé entier, sans le croquer et sans le laisser fondre dans la bouche ;
- Avec un grand verre d'eau du robinet (≥ 120 mL)

#### Solution buvable :

- Avaler la dose unitaire en entier ;
- Suivie d'au moins 30 mL d'eau du robinet

#### Comprimé effervescent :

- Dissoudre le comprimé dans un grand verre d'eau du robinet (≥ 120 mL) et avaler la solution obtenue ;
- Suivie d'au moins 30 mL d'eau du robinet

#### Dans tous les cas :

- Prendre le BP en position assise ou debout ;
- Ne pas s'allonger dans les 30 minutes (1 heure pour le clodronate et l'ibandronate) qui suivent la prise du comprimé ou de la solution.

### GESTION DES EFFETS INDÉSIRABLES LES PLUS FRÉQUENTS

→ Pensez à déclarer les effets indésirables peuvent via le portail <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/signalement-sante-gouv-fr/> et/ou aux CRPV  
→ Dans tous les cas, un avis médical sera nécessaire si ces effets persistent malgré un traitement symptomatique

Effet indésirable	Prévention et conduite à tenir
À court terme	
Troubles digestifs : œsophagite, nausées, dyspepsie, douleurs abdominales, constipation, diarrhée, gastrite, ulcère gastrique	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Respect des modalités de prise des BPs ;</li> <li>- Traitement symptomatique</li> </ul>
Néphrotoxicité	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Ne pas utiliser de BPs chez les patients ayant une clairance de la créatinine inférieure à 30-35 mL/min ;</li> <li>- Considérer les autres médicaments potentiellement néphrotoxiques pris par le patient ;</li> <li>- Surveillance de la fonction rénale → au moins 1 fois / an (fréquence à adapter selon les patients)</li> </ul>
Hypocalcémie	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Apport suffisant en calcium et vitamine D avant de débuter de traitement par BP → mise en place d'une supplémentation médicamenteuse si nécessaire ;</li> <li>- Surveillance de la calcémie → au moins 1 fois / an (fréquence à adapter selon les patients)</li> </ul>
Douleurs musculo-squelettiques plus ou moins sévères	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Traitement symptomatique</li> </ul>
Atteintes oculaires : uvéite, conjonctivite, épisclérite et sclérite	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Orientation du patient vers son ophtalmologue</li> </ul>
Éruptions cutanées : urticaire, rash, prurit	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Orientation du patient vers son médecin généraliste</li> </ul>
Hépatite	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Orientation du patient vers son médecin généraliste</li> </ul>
Effets neurologiques : maux de tête, céphalées, étourdissements, dysgueusies	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Traitement symptomatique avec un du paracétamol (1 g toutes les 6 heures) pour limiter les céphalées</li> </ul>

Effet indésirable	Prévention / conduite à tenir en cas de survenue
À long terme	
Ostéonécrose de la mâchoire	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Adoption ou maintien d'une bonne hygiène bucco-dentaire ;</li> <li>- En cas de déchaussement dentaire, de douleur, de gonflement, de non-cicatrisation des plaies ou d'écoulement → orientation du patient vers son dentiste</li> <li>- Suivi bucco-dentaire régulier → au moins 1 fois / an (fréquence à adapter selon les patients)</li> </ul>
Fractures fémorales atypiques	<ul style="list-style-type: none"> <li>- En cas d'apparition de douleurs au niveau de la cuisse, de la hanche ou de l'aîne suite à un traumatisme, même minime → orientation du patient vers son médecin généraliste</li> </ul>

#### CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité aux BPs ;
- Hypocalcémie ;
- Insuffisance rénale sévère : clairance de la créatinine inférieure à 30 mL/min (et inférieure à 35 mL/min pour le zolédronate), sans ajustement des doses ;
- Grossesse et allaitement ;
- Anomalies de l'œsophage ralentissant le transit œsophagien telles qu'une sténose ou une achalasie ;
- Incapacité à se mettre debout ou à se tenir position verticale (assis ou debout) pendant au moins 30 min (1 h pour l'ibandronate) après la prise du médicament ;
- Difficultés pour avaler des liquides pour l'alendronate en solution buvable ;
- Risque d'aspiration pour l'alendronate en solution buvable.

#### INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES ET ALIMENTAIRES

Niveau	Médicaments concernés	Nature de l'interaction	Conduite à tenir
Précaution d'emploi	Calcium administré par voie orale	Diminution de l'absorption digestive des BPs	Prendre le calcium à distance des BPs : de 30 min (1 h pour le clodronate et l'ibandronate) à plus de 2 h, si possible
	Fer administré par voie orale		
	Topiques gastro-intestinaux, antiacides et adsorbants		
	Estramustine (pour le clodronate)	Risque d'augmentation des concentrations plasmatiques d'estramustine	Surveillance clinique au cours de l'association
À prendre en compte	Médicaments néphrotoxiques (AINS, diurétiques, produits de contraste iodés, aminosides, organoplatines, méthotrexate à fortes doses, certains antiviraux (tels les « ciclovirs » ou le foscarnet), pentamidine, ciclosporine ou tacrolimus, etc.)	Risque de majoration de la néphrotoxicité	Renforcer la surveillance biologique rénale



## EN CAS D'OUBLI

La conduite à tenir dépend de la fréquence de prise du BP :

- 1 fois / jour :
  - o Prendre la dose manquée dès que l'oubli est constaté, selon les instructions précédentes ;
  - o Ne pas prendre 2 comprimés le même jour.
- 2 fois / jour :
  - o Continuer à prendre les comprimés normalement, selon les instructions précédentes ;
  - o Ne pas doubler la dose suivante pour compenser celle qui a été manquée.
- 1 fois / semaine :
  - o Prendre la dose manquée dès que l'oubli est constaté, selon les instructions précédentes ;
  - o Puis revenir à la prise hebdomadaire en se basant sur le jour choisi initialement ;
  - o Ne pas prendre 2 comprimés ou 2 doses le même jour.
- 1 fois / mois :
  - o Prendre la dose manquée dès que l'oubli est constaté, selon les instructions précédentes ;
  - o S'il reste moins de 7 jours avant la prise suivante, attendre la date de la prochaine prise mensuelle initialement prévue et continuer de prendre le comprimé aux dates planifiées ;
  - o Ne pas prendre 2 comprimés la même semaine.
- 2 jours consécutifs / mois :
  - o Prendre la dose manquée dès que l'oubli est constaté, selon les instructions précédentes ;
  - o S'il reste moins de 7 jours avant la prise suivante, attendre la date de la prochaine prise mensuelle initialement prévue et continuer de prendre le comprimé aux dates planifiées ;
  - o Ne pas prendre 3 comprimés la même semaine.
- Actonelcombi<sup>®</sup> :
  - o Pour le comprimé de risédronate, prendre la dose manquée dès que l'oubli est constaté, selon les instructions précédentes, puis décaler la prise du sachet de calcium / cholécalciférol au lendemain ;
  - o Pour le sachet de calcium / cholécalciférol, continuer de prendre un sachet chaque jour dès que l'oubli est constaté ;
  - o Ne pas prendre le comprimé et le sachet le même jour ou 2 sachets le même jour.

## EN CAS DE VOMISSEMENT OU DE DIARRHÉE

- Continuer à prendre les comprimés / les doses normalement ;
- Ne pas doubler la dose suivante.

## CONSEILS HYGIÉNO-DIÉTÉTIQUES PRÉCONISÉS AU COURS DU TRAITEMENT

- Adopter une alimentation variée et équilibrée, permettant un apport suffisant en calcium et en vitamine D ;
- Pratiquer une activité physique régulière et adaptée ;
- S'exposer au soleil 15 à 30 minutes / jour ;
- Maintenir un poids et un indice de masse corporelle normaux ;
- Arrêter le tabac ;
- Éviter la consommation d'alcool ;
- Prévenir le risque de chute.

### SOURCES :

ANSM, RÉPERTOIRE DES SPÉCIALITÉS PHARMACEUTIQUES, [EN LIGNE] [HTTP://AGENCE-PRD.ANSM.SANTE.FR/PHP/ECODEX/](http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/), CONSULTÉ LE 20 MARS 2021

ANSM, THESAURUS DES INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, [EN LIGNE] [HTTPS://ANSM.SANTE.FR/DOCUMENTS/REFERENCE/THESAURUS-DES-INTERACTIONS-MEDICAMENTEUSES-1](https://ansm.sante.fr/documents/referencethesaurus-des-interactions-medicamenteuses-1), CONSULTÉ LE 20 MARS 2021

VIDAL, L'INTELLIGENCE MÉDICALE AU SERVICE DU SOIN, [EN LIGNE] [HTTPS://WWW.VIDAL.FR](https://www.vidal.fr), CONSULTÉ LE 20 MARS 2021

## FICHE D'AIDE À LA DISPENSATION

## BISPHOSPHONATES INJECTABLES

### MÉCANISME D'ACTION

Les bisphosphonates (BPs) sont une famille de médicaments utilisés pour traiter diverses pathologies osseuses telles que l'ostéoporose, la maladie de Paget, le myélome multiple, les métastases osseuses ou encore l'hypercalcémie maligne.

Une fois administrés, ils s'accumulent au niveau des os et sont progressivement libérés lors de la résorption osseuse, qui est assurée par les ostéoclastes. Les BPs sont alors absorbés par ces derniers et inhibent les fonctions ostéoclastiques, entraînant ainsi une apoptose de ces cellules.

Il s'ensuit une diminution de la résorption osseuse, permettant de renforcer les os et de diminuer le risque de fracture.

### MOLÉCULES ET SPÉCIALITÉS

- **Ibandronate** : Bonviva<sup>®</sup> 3 mg / 3 mL, Bondronat<sup>®</sup> 6 mg / 6 mL ;
- **Zolédronate** : Aclasta<sup>®</sup> 5 mg / 100 mL + génériques, Zométa<sup>®</sup> 4 mg / 100 mL + génériques.

### INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES ET POSOLOGIES

*Cf Tableau récapitulatif des BPs commercialisés en France en 2021*

### MODALITÉS D'ADMINISTRATION

Administration réalisée :

- Par un médecin ou un-e infirmier-ère ;
- À l'hôpital ou à domicile.

Avant l'injection :

- Informer le médecin prescripteur ou l'infirmière en cas de problèmes bucco-dentaires ;
- S'hydrater en buvant au moins 2 grands verres d'eau (≥ 240 mL).

Après l'injection : En cas de syndrome pseudo-grippal (fièvre, maux de tête, frissons, douleurs musculaires et articulaires, fatigue, etc.), il est possible de prendre du paracétamol (1 g toutes les 6 heures) pour limiter les symptômes qui disparaîtront en 24 à 72 heures.

### CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité aux BPs ;
- Hypocalcémie ;
- Insuffisance rénale sévère : clairance de la créatinine inférieure à 30 mL/min (et inférieure à 35 mL/min pour le zolédronate), sans ajustement des doses ;
- Grossesse et allaitement.

## GESTION DES EFFETS INDÉSIRABLES LES PLUS FRÉQUENTS

→ Pensez à déclarer les effets indésirables peuvent via le portail <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/signalement-sante-gouv-fr/> et/ou aux CRPV

→ Dans tous les cas, un avis médical sera nécessaire si ces effets persistent malgré un traitement symptomatique

Effet indésirable	Prévention et conduite à tenir
À court terme	
Troubles digestifs : nausées, dyspepsie, douleurs abdominales, constipation, diarrhée, gastrite, ulcère gastrique	- Traitement symptomatique
Réaction en phase aiguë : syndrome pseudo-grippal → fièvre, myalgies, arthralgies, douleurs osseuses, asthénie	- Traitement symptomatique avec un du paracétamol (1 g toutes les 6 heures) pour limiter les symptômes qui disparaîtront en 24 à 72 heures
Néphrotoxicité	- Ne pas utiliser de BPs chez les patients ayant une clairance de la créatinine inférieure à 30-35 mL/min ; - Considérer les autres médicaments potentiellement néphrotoxiques pris par le patient ; - Surveillance de la fonction rénale → au moins 1 fois / an (fréquence à adapter selon les patients)
Hypocalcémie	- Apport suffisant en calcium et vitamine D avant de débiter de traitement par BP → mise en place d'une supplémentation médicamenteuse si nécessaire ; - Surveillance de la calcémie → au moins 1 fois / an (fréquence à adapter selon les patients)
Douleurs musculo-squelettiques plus ou moins sévères	- Traitement symptomatique
Atteintes oculaires : uvéite, conjonctivite, épisclérite et sclérite	- Orientation du patient vers son ophtalmologue
Fibrillation atriale	- En cas de palpitations, de douleurs à la poitrine, d'essoufflement ou de fatigue → orientation du patient vers son médecin généraliste
Éruptions cutanées : urticaire, rash, prurit	- Orientation du patient vers son médecin généraliste
Hépatite	- En cas de jaunissement de la peau et/ou des yeux, de fièvre, de nausées, de vomissements, de douleur abdominale, de perte d'appétit, d'une asthénie → orientation du patient vers son médecin généraliste
Effets neurologiques : malaises, céphalées, étourdissements, dysgueusies	- Traitement symptomatique avec un du paracétamol (1 g toutes les 6 heures) pour limiter les céphalées

Effet indésirable	Prévention / conduite à tenir en cas de survenue
À long terme	
Ostéonécrose de la mâchoire	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Adoption ou maintien d'une bonne hygiène bucco-dentaire ;</li> <li>- En cas de déchaussement dentaire, de douleur, de gonflement, de non-cicatrisation des plaies ou d'écoulement → orientation du patient vers son dentiste</li> <li>- <b>Suivi bucco-dentaire régulier → au moins 1 fois / an (fréquence à adapter selon les patients)</b></li> </ul>
Fractures fémorales atypiques	<ul style="list-style-type: none"> <li>- En cas d'apparition de douleurs au niveau de la cuisse, de la hanche ou de l'aîne suite à un traumatisme, même minime → orientation du patient vers son médecin généraliste</li> </ul>

#### INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Niveau	Médicaments concernés	Nature de l'interaction	Conduite à tenir
À prendre en compte	Médicaments néphrotoxiques (AINS, diurétiques, produits de contraste iodés, aminosides, organoplatines, méthotrexate à fortes doses, certains antiviraux (tels les « ciclovirs » ou le foscarnet), pentamidine, ciclosporine ou tacrolimus, etc.)	Risque de majoration de la néphrotoxicité	Renforcer la surveillance biologique rénale

#### CONSEILS HYGIÉNO-DIÉTÉTIQUES PRÉCONISÉS AU COURS DU TRAITEMENT

- Adopter une alimentation variée et équilibrée, permettant un apport suffisant en calcium et en vitamine D ;
- Pratiquer une activité physique régulière et adaptée ;
- S'exposer au soleil 15 à 30 minutes / jour ;
- Maintenir un poids et un indice de masse corporelle normaux ;
- Arrêter le tabac ;
- Éviter la consommation d'alcool ;
- Prévenir le risque de chute.

#### SOURCES :

ANSM, RÉPERTOIRE DES SPÉCIALITÉS PHARMACEUTIQUES, [EN LIGNE] [HTTP://AGENCE-PRD.ANSM.SANTE.FR/PHP/ECODEX/](http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/), CONSULTÉ LE 20 MARS 2021

ANSM, THESAURUS DES INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, [EN LIGNE] [HTTPS://ANSM.SANTE.FR/DOCUMENTS/REFERENCE/THESAURUS-DES-INTERACTIONS-MEDICAMENTEUSES-1](https://ansm.sante.fr/documents/reference/thesauros-des-interactions-medicamenteuses-1), CONSULTÉ LE 20 MARS 2021

VIDAL, L'INTELLIGENCE MÉDICALE AU SERVICE DU SOIN, [EN LIGNE] [HTTPS://WWW.VIDAL.FR](https://www.vidal.fr), CONSULTÉ LE 20 MARS 2021

Fiche conseils pour les patients sous clodronate - Clastoban<sup>®</sup> 800 mg, comprimés :

FICHE PATIENT

CLODRONATE - CLASTOBAN<sup>®</sup> 800 MG,  
COMPRIMÉS

QU'EST-CE QUE LE CLODRONATE ?



Le clodronate est une molécule appartenant aux bisphosphonates, une famille de médicaments utilisés pour traiter diverses pathologies osseuses. Il agit en bloquant les cellules qui détruisent les os, ce qui permet de renforcer ces derniers et de diminuer le risque de fracture.

DANS QUELLES PATHOLOGIES EST-IL UTILISÉ ?



Le clodronate dosé à 800 mg en comprimés est indiqué dans :

- Le traitement du myélome multiple et des métastases osseuses.

COMMENT PRENDRE CE MÉDICAMENT ?



À remplir avec l'aide d'un-e pharmacien-ne ou d'un-e préparateur-ice en pharmacie	<b>Dose par prise ?</b>	..... comprimé(s) de 800 mg	..... prise(s) / jour, à heure fixe :
	<b>Quand ?</b>	Heure(s) : ..... .....	<input type="checkbox"/> Avant le petit-déjeuner : au moins 1 heure avant les premiers aliments, les autres médicaments ou boissons (autres que de l'eau du robinet) de la journée → à préférer pour obtenir une absorption optimale du clodronate
	<b>Comment ?</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Avaler le comprimé entier, sans le croquer et sans le laisser fondre dans la bouche</li> <li>- En position assise ou debout</li> <li>- Avec un grand verre d'eau du robinet (≥ 120 mL)</li> <li>- Ne pas s'allonger dans l'heure qui suit la prise du comprimé</li> </ul>	et/ou <input type="checkbox"/> Entre les repas : au moins 2 heures avant et au moins 1 heure après tout aliment, boisson (autre que de l'eau du robinet) ou médicament et/ou <input type="checkbox"/> Dans la soirée : au moins 2 heures après les derniers aliments, boissons (autres que de l'eau du robinet) ou médicaments de la journée

## INTERACTIONS AVEC LES AUTRES MÉDICAMENTS ET L'ALIMENTATION



La prise simultanée de cations polyvalents (par exemple le calcium, le magnésium, le fer et l'aluminium) peut interférer avec l'absorption digestive du clodronate.

Ainsi, le clodronate doit être pris à distance (1 heure minimum à plus de 2 heures si possible) :

- De la nourriture et des boissons (autres que de l'eau du robinet, faiblement minéralisée) qui sont susceptibles de contenir ces substances ;
- Des médicaments suivants :
  - o Ceux contenant du calcium : Cacit<sup>®</sup>, Calcidose<sup>®</sup>, Calciforte<sup>®</sup>, Calciprat<sup>®</sup>, Caltrate<sup>®</sup>, Fixical<sup>®</sup>, Idéos<sup>®</sup>, Orocal<sup>®</sup>, etc. ;
  - o Ceux contenant du fer : Ascofer<sup>®</sup>, Disulone<sup>®</sup>, Ferrostrane<sup>®</sup>, Fumafer<sup>®</sup>, Inofer<sup>®</sup>, Tardyferon<sup>®</sup>, Timoférol<sup>®</sup>, etc. ;
  - o Topiques gastro-intestinaux : Actapulgit<sup>®</sup>, Bédélix<sup>®</sup>, Kéal<sup>®</sup>, Poly-Karaya<sup>®</sup>, Polysilane Ursa<sup>®</sup>, Smecta<sup>®</sup>, Ulcar<sup>®</sup>, etc. ;
  - o Antiacides : Gaviscon<sup>®</sup>, Maalox<sup>®</sup>, Marga<sup>®</sup>, Moxydar<sup>®</sup>, Neutroses<sup>®</sup>, Phosphalugel<sup>®</sup>, Rennie<sup>®</sup>, Rocgel<sup>®</sup>, Xolaam<sup>®</sup>, etc. ;
  - o Adsorbants : Carbolevure<sup>®</sup>, Carbosylane<sup>®</sup>, Carbosymag<sup>®</sup>, Charbon de Belloc<sup>®</sup>, etc.

En cas de traitement par estramustine (Estracyt<sup>®</sup>), une surveillance clinique devra être réalisée au cours de l'association.

## QUE FAIRE EN CAS D'OUBLI ?



- Continuer à prendre les comprimés normalement, selon les instructions précédentes ;
- Ne pas doubler la dose suivante pour compenser celle qui a été manquée.

## QUE FAIRE EN CAS DE VOMISSEMENT OU DE DIARRHÉE ?



- Continuer à prendre les comprimés normalement ;
- Ne pas doubler la dose suivante.

## PENDANT LE TRAITEMENT...



- Adopter une alimentation variée et équilibrée, permettant un apport suffisant en calcium et en vitamine D ;
- Pratiquer une activité physique régulière et adaptée ;
- S'exposer au soleil 15 à 30 minutes / jour ;
- Maintenir un poids et un indice de masse corporelle normaux ;
- Arrêter le tabac ;
- Éviter la consommation d'alcool ;
- Prévenir le risque de chute ;
- Adopter ou maintenir une bonne hygiène bucco-dentaire et informer son dentiste de la prise de clodronate afin de mettre en place un suivi adapté.

## TAMPON DE LA PHARMACIE



### SOURCES :

ANSM, RÉPERTOIRE DES SPÉCIALITÉS PHARMACEUTIQUES, [EN LIGNE] [HTTP://AGENCE-PROD.ANSM.SANTE.FR/PHP/ECODEX/](http://agence-prod.ansm.sante.fr/php/ecodex/), CONSULTÉ LE 20 MARS 2021

ANSM, THÉSaurus DES INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, [EN LIGNE] [HTTPS://ANSM.SANTE.FR/DOCUMENTS/REFERENCE/THESAURUS-DES-INTERACTIONS-MEDICAMENTEUSES-1](https://ansm.sante.fr/documents/referenc/thesaurus-des-interactions-medicamenteuses-1), CONSULTÉ LE 20 MARS 2021

VIDAL, L'INTELLIGENCE MÉDICALE AU SERVICE DU SOIN, [EN LIGNE] [HTTPS://WWW.VIDAL.FR](https://www.vidal.fr), CONSULTÉ LE 20 MARS 2021

## FICHE PATIENT

## CLODRONATE - LYTOS<sup>®</sup> 520 MG, COMPRIMÉS

### QU'EST-CE QUE LE CLODRONATE ?



Le clodronate est une molécule appartenant aux bisphosphonates, une famille de médicaments utilisés pour traiter diverses pathologies osseuses. Il agit en bloquant les cellules qui détruisent les os, ce qui permet de renforcer ces derniers et de diminuer le risque de fracture.

### DANS QUELLES PATHOLOGIES EST-IL UTILISÉ ?



Le clodronate dosé à 520 mg en comprimés est indiqué dans :

- Le traitement du myélome multiple et des métastases osseuses.

### COMMENT PRENDRE CE MÉDICAMENT ?



À remplir avec l'aide d'un-e pharmacien-ne ou d'un-e préparateur-ice en pharmacie	<b>Dose par prise ?</b>	..... comprimé(s) de 520 mg	..... prise(s) / jour, à heure fixe :
	<b>Quand ?</b>	Heure(s) : ..... .....	<input type="checkbox"/> Avant le petit-déjeuner : au moins 1 heure avant les premiers aliments, les autres médicaments ou boissons (autres que de l'eau du robinet) de la journée → à préférer pour obtenir une absorption optimale du clodronate
	<b>Comment ?</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Avaler le comprimé entier, sans le croquer et sans le laisser fondre dans la bouche</li> <li>- En position assise ou debout</li> <li>- Avec un grand verre d'eau du robinet (≥ 120 mL)</li> <li>- Ne pas s'allonger dans l'heure qui suit la prise du comprimé</li> </ul>	et/ou <input type="checkbox"/> Entre les repas : au moins 2 heures avant et au moins 1 heure après tout aliment, boisson (autre que de l'eau du robinet) ou médicament et/ou <input type="checkbox"/> Dans la soirée : au moins 2 heures après les derniers aliments, boissons (autres que de l'eau du robinet) ou médicaments de la journée

## INTERACTIONS AVEC LES AUTRES MÉDICAMENTS ET L'ALIMENTATION



La prise simultanée de cations polyvalents (par exemple le calcium, le magnésium, le fer et l'aluminium) peut interférer avec l'absorption digestive du clodronate.

Ainsi, le clodronate doit être pris à distance (1 heure minimum à plus de 2 heures si possible) :

- De la nourriture et des boissons (autres que de l'eau du robinet, faiblement minéralisée) qui sont susceptibles de contenir ces substances ;
- Des médicaments suivants :
  - o Ceux contenant du calcium : Cacit<sup>®</sup>, Calcidose<sup>®</sup>, Calciforte<sup>®</sup>, Calciprat<sup>®</sup>, Caltrate<sup>®</sup>, Fixical<sup>®</sup>, Idéos<sup>®</sup>, Orocal<sup>®</sup>, etc. ;
  - o Ceux contenant du fer : Ascofer<sup>®</sup>, Disulone<sup>®</sup>, Ferrostrane<sup>®</sup>, Fumafer<sup>®</sup>, Inofer<sup>®</sup>, Tardyferon<sup>®</sup>, Timoférol<sup>®</sup>, etc. ;
  - o Topiques gastro-intestinaux : Actapulgit<sup>®</sup>, Bédélix<sup>®</sup>, Kéal<sup>®</sup>, Poly-Karaya<sup>®</sup>, Polysilane Ursa<sup>®</sup>, Smecta<sup>®</sup>, Ulcar<sup>®</sup>, etc. ;
  - o Antiacides : Gaviscon<sup>®</sup>, Maalox<sup>®</sup>, Marga<sup>®</sup>, Moxydar<sup>®</sup>, Neutroses<sup>®</sup>, Phosphalugel<sup>®</sup>, Rennie<sup>®</sup>, Rocgel<sup>®</sup>, Xolaam<sup>®</sup>, etc. ;
  - o Adsorbants : Carbolevure<sup>®</sup>, Carbosylane<sup>®</sup>, Carbosymag<sup>®</sup>, Charbon de Belloc<sup>®</sup>, etc.

En cas de traitement par estramustine (Estracyt<sup>®</sup>), une surveillance clinique devra être réalisée au cours de l'association.

## QUE FAIRE EN CAS D'OUBLI ?



- Continuer à prendre les comprimés normalement, selon les instructions précédentes ;
- Ne pas doubler la dose suivante pour compenser celle qui a été manquée.

## QUE FAIRE EN CAS DE VOMISSEMENT OU DE DIARRHÉE ?



- Continuer à prendre les comprimés normalement ;
- Ne pas doubler la dose suivante.

## PENDANT LE TRAITEMENT...



- Adopter une alimentation variée et équilibrée, permettant un apport suffisant en calcium et en vitamine D ;
- Pratiquer une activité physique régulière et adaptée ;
- S'exposer au soleil 15 à 30 minutes / jour ;
- Maintenir un poids et un indice de masse corporelle normaux ;
- Arrêter le tabac ;
- Éviter la consommation d'alcool ;
- Prévenir le risque de chute ;
- Adopter ou maintenir une bonne hygiène bucco-dentaire et informer son dentiste de la prise de clodronate afin de mettre en place un suivi adapté.

## TAMPON DE LA PHARMACIE



### SOURCES :

ANSM, RÉPERTOIRE DES SPÉCIALITÉS PHARMACEUTIQUES, [EN LIGNE] [HTTP://AGENCE-PROD.ANSM.SANTE.FR/PHP/ECODEX/](http://agence-prod.ansm.sante.fr/php/ecodex/), CONSULTÉ LE 20 MARS 2021

ANSM, THÉSARUS DES INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, [EN LIGNE] [HTTPS://ANSM.SANTE.FR/DOCUMENTS/REFERENCE/THESARUS-DES-INTERACTIONS-MEDICAMENTEUSES-1](https://ansm.sante.fr/documents/referenc/thesarus-des-interactions-medicamenteuses-1), CONSULTÉ LE 20 MARS 2021

VIDAL, L'INTELLIGENCE MÉDICALE AU SERVICE DU SOIN, [EN LIGNE] [HTTPS://WWW.VIDAL.FR](https://www.vidal.fr), CONSULTÉ LE 20 MARS 2021



## FICHE PATIENT

## ALENDRONATE - BONASOL<sup>®</sup> 70 MG, SOLUTION BUvable

### QU'EST-CE QUE L'ALENDRONATE ?



L'alendronate est une molécule appartenant aux bisphosphonates, une famille de médicaments utilisés pour traiter diverses pathologies osseuses. Il agit en bloquant les cellules qui détruisent les os, ce qui permet de renforcer ces derniers et de diminuer le risque de fracture.

### DANS QUELLES PATHOLOGIES EST-IL UTILISÉ ?



L'alendronate dosé à 70 mg en solution buvable est indiqué dans :

- Le traitement de l'ostéoporose postménopausique pour réduire le risque de fracture vertébrale et coxale.

### COMMENT PRENDRE CE MÉDICAMENT ?



À remplir avec l'aide d'un-e pharmacien-ne ou d'un-e préparateur-ric-e en pharmacie	<b>Dose par prise ?</b>	1 dose unitaire (100 mL) de 70 mg	1 prise / semaine, à heure fixe :  <input type="checkbox"/> Avant le petit-déjeuner : au moins 30 minutes avant les premiers aliments, les autres médicaments ou boissons (autres que de l'eau du robinet) de la journée
	<b>Quand ?</b>	Jour : ..... Heure : .....	
	<b>Comment ?</b>	- Avaler la dose unitaire en entier  - En position assise ou debout  - Suivie d'au moins 30 mL d'eau du robinet  - Ne pas s'allonger dans les 30 minutes qui suivent la prise de la solution	

## INTERACTIONS AVEC LES AUTRES MÉDICAMENTS ET L'ALIMENTATION



La prise simultanée de cations polyvalents (par exemple le calcium, le magnésium, le fer et l'aluminium) peut interférer avec l'absorption digestive de l'alendronate.

Ainsi, l'alendronate doit être pris à distance (30 minutes minimum à plus de 2 heures si possible) :

- De la nourriture et des boissons (autres que de l'eau du robinet, faiblement minéralisée) qui sont susceptibles de contenir ces substances ;
- Des médicaments suivants :
  - o Ceux contenant du calcium : Cacit<sup>®</sup>, Calcidose<sup>®</sup>, Calciforte<sup>®</sup>, Calciprat<sup>®</sup>, Caltrate<sup>®</sup>, Fixical<sup>®</sup>, Idéos<sup>®</sup>, Orocal<sup>®</sup>, etc. ;
  - o Ceux contenant du fer : Ascofer<sup>®</sup>, Disulone<sup>®</sup>, Ferrostrane<sup>®</sup>, Fumafer<sup>®</sup>, Inofer<sup>®</sup>, Tardyferon<sup>®</sup>, Timoférol<sup>®</sup>, etc. ;
  - o Topiques gastro-intestinaux : Actapulgite<sup>®</sup>, Bédélix<sup>®</sup>, Kéal<sup>®</sup>, Poly-Karaya<sup>®</sup>, Polysilane Ursa<sup>®</sup>, Smecta<sup>®</sup>, Ulcar<sup>®</sup>, etc. ;
  - o Antiacides : Gaviscon<sup>®</sup>, Maalox<sup>®</sup>, Marga<sup>®</sup>, Moxidar<sup>®</sup>, Neutroses<sup>®</sup>, Phosphalugel<sup>®</sup>, Rennie<sup>®</sup>, Rocgel<sup>®</sup>, Xolaam<sup>®</sup>, etc. ;
  - o Adsorbants : Carbolevure<sup>®</sup>, Carbosylane<sup>®</sup>, Carbosymag<sup>®</sup>, Charbon de Belloc<sup>®</sup>, etc.

## QUE FAIRE EN CAS D'OUBLI ?



- Prendre la dose manquée dès que l'oubli est constaté, selon les instructions précédentes ;
- Puis revenir à la prise hebdomadaire en se basant sur le jour choisi initialement ;
- Ne pas prendre 2 doses le même jour.

## QUE FAIRE EN CAS DE VOMISSEMENT OU DE DIARRHÉE ?



- Continuer à prendre les doses normalement ;
- Ne pas prendre 2 doses le même jour.

## PENDANT LE TRAITEMENT...



- Adopter une alimentation variée et équilibrée, permettant un apport suffisant en calcium et en vitamine D ;
- Pratiquer une activité physique régulière et adaptée ;
- S'exposer au soleil 15 à 30 minutes / jour ;
- Maintenir un poids et un indice de masse corporelle normaux ;
- Arrêter le tabac ;
- Éviter la consommation d'alcool ;
- Prévenir le risque de chute ;
- Adopter ou maintenir une bonne hygiène bucco-dentaire et informer son dentiste de la prise d'alendronate afin de mettre en place un suivi adapté.

## TAMPON DE LA PHARMACIE



### SOURCES :

ANSM, RÉPERTOIRE DES SPÉCIALITÉS PHARMACEUTIQUES, [EN LIGNE] [HTTP://AGENCE-PROD.ANSM.SANTE.FR/PHP/ECODEX/](http://agence-prod.ansm.sante.fr/php/ecodex/), CONSULTÉ LE 20 MARS 2021

ANSM, THÉSaurus DES INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, [EN LIGNE] [HTTPS://ANSM.SANTE.FR/DOCUMENTS/REFERENCE/THESAURS-DES-INTERACTIONS-MEDICAMENTEUSES-1](https://ansm.sante.fr/documents/referenc/thesaurs-des-interactions-medicamenteuses-1), CONSULTÉ LE 20 MARS 2021

VIDAL, L'INTELLIGENCE MÉDICALE AU SERVICE DU SOIN, [EN LIGNE] [HTTPS://WWW.VIDAL.FR](https://www.vidal.fr), CONSULTÉ LE 20 MARS 2021

## FICHE PATIENT

## ALENDRONATE - FOSAMAX<sup>®</sup> 70 MG ET GÉNÉRIQUES, COMPRIMÉS

### QU'EST-CE QUE L'ALENDRONATE ?



L'alendronate est une molécule appartenant aux bisphosphonates, une famille de médicaments utilisés pour traiter diverses pathologies osseuses. Il agit en bloquant les cellules qui détruisent les os, ce qui permet de renforcer ces derniers et de diminuer le risque de fracture.

### DANS QUELLES PATHOLOGIES EST-IL UTILISÉ ?



L'alendronate dosé à 70 mg en comprimés est indiqué dans :

- Le traitement de l'ostéoporose postménopausique pour réduire le risque de fracture vertébrale et coxale.

### COMMENT PRENDRE CE MÉDICAMENT ?



À remplir avec l'aide d'un-e pharmacien-ne ou d'un-e préparateur-ice en pharmacie	<b>Dose par prise ?</b>	1 comprimé de 70 mg	1 prise / semaine, à heure fixe :  <input type="checkbox"/> Avant le petit-déjeuner : au moins 30 minutes avant les premiers aliments, les autres médicaments ou boissons (autres que de l'eau du robinet) de la journée
	<b>Quand ?</b>	Jour : ..... Heure : .....	
	<b>Comment ?</b>	- Avaler le comprimé entier, sans le croquer et sans le laisser fondre dans la bouche  - En position assise ou debout  - Avec un grand verre d'eau du robinet (≥ 120 mL)  - Ne pas s'allonger dans les 30 minutes qui suivent la prise du comprimé	

## INTERACTIONS AVEC LES AUTRES MÉDICAMENTS ET L'ALIMENTATION



La prise simultanée de cations polyvalents (par exemple le calcium, le magnésium, le fer et l'aluminium) peut interférer avec l'absorption digestive de l'alendronate.

Ainsi, l'alendronate doit être pris à distance (30 minutes minimum à plus de 2 heures si possible) :

- De la nourriture et des boissons (autres que de l'eau du robinet, faiblement minéralisée) qui sont susceptibles de contenir ces substances ;
- Des médicaments suivants :
  - o Ceux contenant du calcium : Cacit<sup>®</sup>, Calcidose<sup>®</sup>, Calciforte<sup>®</sup>, Calciprat<sup>®</sup>, Caltrate<sup>®</sup>, Fixical<sup>®</sup>, Idéos<sup>®</sup>, Orocal<sup>®</sup>, etc. ;
  - o Ceux contenant du fer : Ascofer<sup>®</sup>, Disulone<sup>®</sup>, Ferrostrane<sup>®</sup>, Fumafer<sup>®</sup>, Inofer<sup>®</sup>, Tardyferon<sup>®</sup>, Timoférol<sup>®</sup>, etc. ;
  - o Topiques gastro-intestinaux : Actapulgite<sup>®</sup>, Bédélix<sup>®</sup>, Kéal<sup>®</sup>, Poly-Karaya<sup>®</sup>, Polysilane Ursa<sup>®</sup>, Smecta<sup>®</sup>, Ulcar<sup>®</sup>, etc. ;
  - o Antiacides : Gaviscon<sup>®</sup>, Maalox<sup>®</sup>, Marga<sup>®</sup>, Moxydar<sup>®</sup>, Neutroses<sup>®</sup>, Phosphalugel<sup>®</sup>, Rennie<sup>®</sup>, Rocgel<sup>®</sup>, Xolaam<sup>®</sup>, etc. ;
  - o Adsorbants : Carbolevure<sup>®</sup>, Carbosylane<sup>®</sup>, Carbosymag<sup>®</sup>, Charbon de Belloc<sup>®</sup>, etc.

## QUE FAIRE EN CAS D'OUBLI ?



- Prendre la dose manquée dès que l'oubli est constaté, selon les instructions précédentes ;
- Puis revenir à la prise hebdomadaire en se basant sur le jour choisi initialement ;
- Ne pas prendre 2 comprimés le même jour.

## QUE FAIRE EN CAS DE VOMISSEMENT OU DE DIARRHÉE ?



- Continuer à prendre les comprimés normalement ;
- Ne pas prendre 2 comprimés le même jour.

## PENDANT LE TRAITEMENT...



- Adopter une alimentation variée et équilibrée, permettant un apport suffisant en calcium et en vitamine D ;
- Pratiquer une activité physique régulière et adaptée ;
- S'exposer au soleil 15 à 30 minutes / jour ;
- Maintenir un poids et un indice de masse corporelle normaux ;
- Arrêter le tabac ;
- Éviter la consommation d'alcool ;
- Prévenir le risque de chute ;
- Adopter ou maintenir une bonne hygiène bucco-dentaire et informer son dentiste de la prise d'alendronate afin de mettre en place un suivi adapté.

## TAMPON DE LA PHARMACIE



### SOURCES :

ANSM, RÉPERTOIRE DES SPÉCIALITÉS PHARMACEUTIQUES, [EN LIGNE] [HTTP://AGENCE-PROD.ANSM.SANTE.FR/PHP/ECODEX/](http://agence-prod.ansm.sante.fr/php/ecodex/), CONSULTÉ LE 20 MARS 2021

ANSM, THÉSAURUS DES INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, [EN LIGNE] [HTTPS://ANSM.SANTE.FR/DOCUMENTS/REFERENCE/THÉSAURUS-DES-INTERACTIONS-MÉDICAMENTEUSES-1](https://ansm.sante.fr/documents/referenc/thésaurus-des-interactions-medicamenteuses-1), CONSULTÉ LE 20 MARS 2021

VIDAL, L'INTELLIGENCE MÉDICALE AU SERVICE DU SOIN, [EN LIGNE] [HTTPS://WWW.VIDAL.FR](https://www.vidal.fr), CONSULTÉ LE 20 MARS 2021

## FICHE PATIENT

## ALENDRONATE - STÉOVES<sup>®</sup> 70 MG, COMPRIMÉS EFFERVESCENTS

### QU'EST-CE QUE L'ALENDRONATE ?



L'alendronate est une molécule appartenant aux bisphosphonates, une famille de médicaments utilisés pour traiter diverses pathologies osseuses. Il agit en bloquant les cellules qui détruisent les os, ce qui permet de renforcer ces derniers et de diminuer le risque de fracture.

### DANS QUELLES PATHOLOGIES EST-IL UTILISÉ ?



L'alendronate dosé à 70 mg en comprimés effervescents est indiqué dans :

- Le traitement de l'ostéoporose postménopausique pour réduire le risque de fracture vertébrale et coxale.

### COMMENT PRENDRE CE MÉDICAMENT ?



À remplir avec l'aide d'un-e pharmacien-ne ou d'un-e préparateur-ice en pharmacie	<b>Dose par prise ?</b>	1 comprimé de 70 mg	1 prise / semaine, à heure fixe :  <input type="checkbox"/> Avant le petit-déjeuner : au moins 30 minutes avant les premiers aliments, les autres médicaments ou boissons (autres que de l'eau du robinet) de la journée
	<b>Quand ?</b>	Jour : ..... Heure : .....	
	<b>Comment ?</b>	- Dissoudre le comprimé dans un grand verre d'eau du robinet (≥ 120 mL) et avaler la solution obtenue  - En position assise ou debout  - Suivie d'au moins 30 mL d'eau du robinet  - Ne pas s'allonger dans les 30 minutes qui suivent la prise du comprimé	

## INTERACTIONS AVEC LES AUTRES MÉDICAMENTS ET L'ALIMENTATION



La prise simultanée de cations polyvalents (par exemple le calcium, le magnésium, le fer et l'aluminium) peut interférer avec l'absorption digestive de l'alendronate.

Ainsi, l'alendronate doit être pris à distance (30 minutes minimum à plus de 2 heures si possible) :

- De la nourriture et des boissons (autres que de l'eau du robinet, faiblement minéralisée) qui sont susceptibles de contenir ces substances ;
- Des médicaments suivants :
  - o Ceux contenant du calcium : Cacit<sup>®</sup>, Calcidose<sup>®</sup>, Calciforte<sup>®</sup>, Calciprat<sup>®</sup>, Caltrate<sup>®</sup>, Fixical<sup>®</sup>, Idéos<sup>®</sup>, Orocal<sup>®</sup>, etc. ;
  - o Ceux contenant du fer : Ascofer<sup>®</sup>, Disulone<sup>®</sup>, Ferrostrane<sup>®</sup>, Fumafer<sup>®</sup>, Inofer<sup>®</sup>, Tardyferon<sup>®</sup>, Timoférol<sup>®</sup>, etc. ;
  - o Topiques gastro-intestinaux : Actapulgite<sup>®</sup>, Bédélix<sup>®</sup>, Kéal<sup>®</sup>, Poly-Karaya<sup>®</sup>, Polysilane Ursa<sup>®</sup>, Smecta<sup>®</sup>, Ulcar<sup>®</sup>, etc. ;
  - o Antiacides : Gaviscon<sup>®</sup>, Maalox<sup>®</sup>, Marga<sup>®</sup>, Moxydar<sup>®</sup>, Neutroses<sup>®</sup>, Phosphalugel<sup>®</sup>, Rennie<sup>®</sup>, Rocgel<sup>®</sup>, Xolaam<sup>®</sup>, etc. ;
  - o Adsorbants : Carbolevure<sup>®</sup>, Carbosylane<sup>®</sup>, Carbosymag<sup>®</sup>, Charbon de Belloc<sup>®</sup>, etc.

## QUE FAIRE EN CAS D'OUBLI ?



- Prendre la dose manquée dès que l'oubli est constaté, selon les instructions précédentes ;
- Puis revenir à la prise hebdomadaire en se basant sur le jour choisi initialement ;
- Ne pas prendre 2 comprimés le même jour.

## QUE FAIRE EN CAS DE VOMISSEMENT OU DE DIARRHÉE ?



- Continuer à prendre les comprimés normalement ;
- Ne pas prendre 2 comprimés le même jour.

## PENDANT LE TRAITEMENT...



- Adopter une alimentation variée et équilibrée, permettant un apport suffisant en calcium et en vitamine D ;
- Pratiquer une activité physique régulière et adaptée ;
- S'exposer au soleil 15 à 30 minutes / jour ;
- Maintenir un poids et un indice de masse corporelle normaux ;
- Arrêter le tabac ;
- Éviter la consommation d'alcool ;
- Prévenir le risque de chute ;
- Adopter ou maintenir une bonne hygiène bucco-dentaire et informer son dentiste de la prise d'alendronate afin de mettre en place un suivi adapté.

## TAMPON DE LA PHARMACIE



### SOURCES :

ANSM, RÉPERTOIRE DES SPÉCIALITÉS PHARMACEUTIQUES, [EN LIGNE] [HTTP://AGENCE-PROD.ANSM.SANTE.FR/PHP/ECODEX/](http://agence-prod.ansm.sante.fr/php/ecodex/), CONSULTÉ LE 20 MARS 2021

ANSM, THÉSaurus DES INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, [EN LIGNE] [HTTPS://ANSM.SANTE.FR/DOCUMENTS/REFERENCE/THESAURUS-DES-INTERACTIONS-MEDICAMENTEUSES-1](https://ansm.sante.fr/documents/referenc/thesaurus-des-interactions-medicamenteuses-1), CONSULTÉ LE 20 MARS 2021

VIDAL, L'INTELLIGENCE MÉDICALE AU SERVICE DU SOIN, [EN LIGNE] [HTTPS://WWW.VIDAL.FR](https://www.vidal.fr), CONSULTÉ LE 20 MARS 2021

## FICHE PATIENT

## ALENDRONATE - ADROVAN<sup>®</sup> 70 MG / 2 800 OU 5 600 UI ET GÉNÉRIQUES, COMPRIMÉS

### QU'EST-CE QUE L'ALENDRONATE ?



L'alendronate est une molécule appartenant aux bisphosphonates, une famille de médicaments utilisés pour traiter diverses pathologies osseuses. Il agit en bloquant les cellules qui détruisent les os, ce qui permet de renforcer ces derniers et de diminuer le risque de fracture.

### DANS QUELLES PATHOLOGIES EST-IL UTILISÉ ?



L'alendronate dosé à 70 mg accompagné de cholécalférol dosé à 2 800 ou 5 600 UI en comprimés est indiqué dans :

- Le traitement de l'ostéoporose postménopausique pour réduire le risque de fracture vertébrale et coxale chez la femme à risque d'insuffisance en vitamine D

### COMMENT PRENDRE CE MÉDICAMENT ?



À remplir avec l'aide d'un-e pharmacien-ne ou d'un-e préparateur-ice en pharmacie	<b>Dose par prise ?</b>	1 comprimé de 70 mg / 2 800 ou 5 600 UI	1 prise / semaine, à heure fixe :  <input type="checkbox"/> Avant le petit-déjeuner : au moins 30 minutes avant les premiers aliments, les autres médicaments ou boissons (autres que de l'eau du robinet) de la journée
	<b>Quand ?</b>	Jour : ..... Heure : .....	
	<b>Comment ?</b>	- Avaler le comprimé entier, sans le croquer et sans le laisser fondre dans la bouche  - En position assise ou debout  - Avec un grand verre d'eau du robinet (≥ 120 mL)  - Ne pas s'allonger dans les 30 minutes qui suivent la prise du comprimé	

## INTERACTIONS AVEC LES AUTRES MÉDICAMENTS ET L'ALIMENTATION



La prise simultanée de cations polyvalents (par exemple le calcium, le magnésium, le fer et l'aluminium) peut interférer avec l'absorption digestive de l'alendronate.

Ainsi, l'alendronate doit être pris à distance (30 minutes minimum à plus de 2 heures si possible) :

- De la nourriture et des boissons (autres que de l'eau du robinet, faiblement minéralisée) qui sont susceptibles de contenir ces substances ;
- Des médicaments suivants :
  - o Ceux contenant du calcium : Cacit<sup>®</sup>, Calcidose<sup>®</sup>, Calciforte<sup>®</sup>, Calciprat<sup>®</sup>, Caltrate<sup>®</sup>, Fixical<sup>®</sup>, Idéos<sup>®</sup>, Orocal<sup>®</sup>, etc. ;
  - o Ceux contenant du fer : Ascofer<sup>®</sup>, Disulone<sup>®</sup>, Ferrostrane<sup>®</sup>, Fumafer<sup>®</sup>, Inofer<sup>®</sup>, Tardyferon<sup>®</sup>, Timoférol<sup>®</sup>, etc. ;
  - o Topiques gastro-intestinaux : Actapulgite<sup>®</sup>, Bédélix<sup>®</sup>, Kéal<sup>®</sup>, Poly-Karaya<sup>®</sup>, Polysilane Ursa<sup>®</sup>, Smecta<sup>®</sup>, Ulcar<sup>®</sup>, etc. ;
  - o Antiacides : Gaviscon<sup>®</sup>, Maalox<sup>®</sup>, Marga<sup>®</sup>, Moxydar<sup>®</sup>, Neutroses<sup>®</sup>, Phosphalugel<sup>®</sup>, Rennie<sup>®</sup>, Rocgel<sup>®</sup>, Xolaam<sup>®</sup>, etc. ;
  - o Adsorbants : Carbolevure<sup>®</sup>, Carbosylane<sup>®</sup>, Carbosymag<sup>®</sup>, Charbon de Belloc<sup>®</sup>, etc.

## QUE FAIRE EN CAS D'OUBLI ?



- Prendre la dose manquée dès que l'oubli est constaté, selon les instructions précédentes ;
- Puis revenir à la prise hebdomadaire en se basant sur le jour choisi initialement ;
- Ne pas prendre 2 comprimés le même jour.

## QUE FAIRE EN CAS DE VOMISSEMENT OU DE DIARRHÉE ?



- Continuer à prendre les comprimés normalement ;
- Ne pas prendre 2 comprimés le même jour.

## PENDANT LE TRAITEMENT...



- Adopter une alimentation variée et équilibrée, permettant un apport suffisant en calcium et en vitamine D ;
- Pratiquer une activité physique régulière et adaptée ;
- S'exposer au soleil 15 à 30 minutes / jour ;
- Maintenir un poids et un indice de masse corporelle normaux ;
- Arrêter le tabac ;
- Éviter la consommation d'alcool ;
- Prévenir le risque de chute ;
- Adopter ou maintenir une bonne hygiène bucco-dentaire et informer son dentiste de la prise d'alendronate afin de mettre en place un suivi adapté.

## TAMPON DE LA PHARMACIE



### SOURCES :

ANSM, RÉPERTOIRE DES SPÉCIALITÉS PHARMACEUTIQUES, [EN LIGNE] [HTTP://AGENCE-PROD.ANSM.SANTE.FR/PHP/ECODEX/](http://agence-prod.ansm.sante.fr/php/ecodex/), CONSULTÉ LE 20 MARS 2021

ANSM, THÉSaurus DES INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, [EN LIGNE] [HTTPS://ANSM.SANTE.FR/DOCUMENTS/REFERENCE/THESAURS-DES-INTERACTIONS-MEDICAMENTEUSES-1](https://ansm.sante.fr/documents/referenc/thesaurs-des-interactions-medicamenteuses-1), CONSULTÉ LE 20 MARS 2021

VIDAL, L'INTELLIGENCE MÉDICALE AU SERVICE DU SOIN, [EN LIGNE] [HTTPS://WWW.VIDAL.FR](https://www.vidal.fr), CONSULTÉ LE 20 MARS 2021



## FICHE PATIENT

## ALENDRONATE - FOSAVANCE<sup>®</sup> 70 mg / 2 800 ou 5 600 UI ET GÉNÉRIQUES, COMPRIMÉS

### QU'EST-CE QUE L'ALENDRONATE ?



L'alendronate est une molécule appartenant aux bisphosphonates, une famille de médicaments utilisés pour traiter diverses pathologies osseuses. Il agit en bloquant les cellules qui détruisent les os, ce qui permet de renforcer ces derniers et de diminuer le risque de fracture.

### DANS QUELLES PATHOLOGIES EST-IL UTILISÉ ?



L'alendronate dosé à 70 mg accompagné de cholécalférol dosé à 2 800 ou 5 600 UI en comprimés est indiqué dans :

- Le traitement de l'ostéoporose postménopausique pour réduire le risque de fracture vertébrale et coxale chez la femme à risque d'insuffisance en vitamine D

### COMMENT PRENDRE CE MÉDICAMENT ?



À remplir avec l'aide d'un-e pharmacien-ne ou d'un-e préparateur-ice en pharmacie	<b>Dose par prise ?</b>	1 comprimé de 70 mg / 2 800 ou 5 600 UI	1 prise / semaine, à heure fixe :  <input type="checkbox"/> Avant le petit-déjeuner : au moins 30 minutes avant les premiers aliments, les autres médicaments ou boissons (autres que de l'eau du robinet) de la journée
	<b>Quand ?</b>	Jour : ..... Heure : .....	
	<b>Comment ?</b>	- Avaler le comprimé entier, sans le croquer et sans le laisser fondre dans la bouche  - En position assise ou debout  - Avec un grand verre d'eau du robinet (≥ 120 mL)  - Ne pas s'allonger dans les 30 minutes qui suivent la prise du comprimé	

## INTERACTIONS AVEC LES AUTRES MÉDICAMENTS ET L'ALIMENTATION



La prise simultanée de cations polyvalents (par exemple le calcium, le magnésium, le fer et l'aluminium) peut interférer avec l'absorption digestive de l'alendronate.

Ainsi, l'alendronate doit être pris à distance (30 minutes minimum à plus de 2 heures si possible) :

- De la nourriture et des boissons (autres que de l'eau du robinet, faiblement minéralisée) qui sont susceptibles de contenir ces substances ;
- Des médicaments suivants :
  - o Ceux contenant du calcium : Cacit<sup>®</sup>, Calcidose<sup>®</sup>, Calciforte<sup>®</sup>, Calciprat<sup>®</sup>, Caltrate<sup>®</sup>, Fixical<sup>®</sup>, Idéos<sup>®</sup>, Orocal<sup>®</sup>, etc. ;
  - o Ceux contenant du fer : Ascofer<sup>®</sup>, Disulone<sup>®</sup>, Ferrostrane<sup>®</sup>, Fumafer<sup>®</sup>, Inofer<sup>®</sup>, Tardyferon<sup>®</sup>, Timoférol<sup>®</sup>, etc. ;
  - o Topiques gastro-intestinaux : Actapulgite<sup>®</sup>, Bédélix<sup>®</sup>, Kéal<sup>®</sup>, Poly-Karaya<sup>®</sup>, Polysilane Ursa<sup>®</sup>, Smecta<sup>®</sup>, Ulcar<sup>®</sup>, etc. ;
  - o Antiacides : Gaviscon<sup>®</sup>, Maalox<sup>®</sup>, Marga<sup>®</sup>, Moxydar<sup>®</sup>, Neutroses<sup>®</sup>, Phosphalugel<sup>®</sup>, Rennie<sup>®</sup>, Rocgel<sup>®</sup>, Xolaam<sup>®</sup>, etc. ;
  - o Adsorbants : Carbolevure<sup>®</sup>, Carbosylane<sup>®</sup>, Carbosymag<sup>®</sup>, Charbon de Belloc<sup>®</sup>, etc.

## QUE FAIRE EN CAS D'OUBLI ?



- Prendre la dose manquée dès que l'oubli est constaté, selon les instructions précédentes ;
- Puis revenir à la prise hebdomadaire en se basant sur le jour choisi initialement ;
- Ne pas prendre 2 comprimés le même jour.

## QUE FAIRE EN CAS DE VOMISSEMENT OU DE DIARRHÉE ?



- Continuer à prendre les comprimés normalement ;
- Ne pas prendre 2 comprimés le même jour.

## PENDANT LE TRAITEMENT...



- Adopter une alimentation variée et équilibrée, permettant un apport suffisant en calcium et en vitamine D ;
- Pratiquer une activité physique régulière et adaptée ;
- S'exposer au soleil 15 à 30 minutes / jour ;
- Maintenir un poids et un indice de masse corporelle normaux ;
- Arrêter le tabac ;
- Éviter la consommation d'alcool ;
- Prévenir le risque de chute ;
- Adopter ou maintenir une bonne hygiène bucco-dentaire et informer son dentiste de la prise d'alendronate afin de mettre en place un suivi adapté.

## TAMPON DE LA PHARMACIE



### SOURCES :

ANSM, RÉPERTOIRE DES SPÉCIALITÉS PHARMACEUTIQUES, [EN LIGNE] [HTTP://AGENCE-PROD.ANSM.SANTE.FR/PHP/ECODEX/](http://agence-prod.ansm.sante.fr/php/ecodex/), CONSULTÉ LE 20 MARS 2021

ANSM, THÉSAURUS DES INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, [EN LIGNE] [HTTPS://ANSM.SANTE.FR/DOCUMENTS/REFERENCE/THÉSAURUS-DES-INTERACTIONS-MÉDICAMENTEUSES-1](https://ansm.sante.fr/documents/referenc/thésaurus-des-interactions-medicamenteuses-1), CONSULTÉ LE 20 MARS 2021

VIDAL, L'INTELLIGENCE MÉDICALE AU SERVICE DU SOIN, [EN LIGNE] [HTTPS://WWW.VIDAL.FR](https://www.vidal.fr), CONSULTÉ LE 20 MARS 2021

## FICHE PATIENT

## ALENDRONATE - GÉNÉRIQUE 10 MG, COMPRIMÉS

### QU'EST-CE QUE L'ALENDRONATE ?



L'alendronate est une molécule appartenant aux bisphosphonates, une famille de médicaments utilisés pour traiter diverses pathologies osseuses. Il agit en bloquant les cellules qui détruisent les os, ce qui permet de renforcer ces derniers et de diminuer le risque de fracture.

### DANS QUELLES PATHOLOGIES EST-IL UTILISÉ ?



L'alendronate dosé à 70 mg accompagné de cholécalficérol dosé à 2 800 ou 5 600 UI en comprimés est indiqué dans :

- Le traitement de l'ostéoporose postménopausique pour réduire le risque de fracture vertébrale et coxale chez la femme à risque d'insuffisance en vitamine D

### COMMENT PRENDRE CE MÉDICAMENT ?



À remplir avec l'aide d'un-e pharmacien-ne ou d'un-e préparateur-ice en pharmacie	<b>Dose par prise ?</b>	1 comprimé de 10 mg	1 prise / jour, à heure fixe :  <input type="checkbox"/> Avant le petit-déjeuner : au moins 30 minutes avant les premiers aliments, les autres médicaments ou boissons (autres que de l'eau du robinet) de la journée
	<b>Quand ?</b>	Jour : ..... Heure : .....	
	<b>Comment ?</b>	- Avaler le comprimé entier, sans le croquer et sans le laisser fondre dans la bouche  - En position assise ou debout  - Avec un grand verre d'eau du robinet (≥ 120 mL)  - Ne pas s'allonger dans les 30 minutes qui suivent la prise du comprimé	

## INTERACTIONS AVEC LES AUTRES MÉDICAMENTS ET L'ALIMENTATION



La prise simultanée de cations polyvalents (par exemple le calcium, le magnésium, le fer et l'aluminium) peut interférer avec l'absorption digestive de l'alendronate.

Ainsi, l'alendronate doit être pris à distance (30 minutes minimum à plus de 2 heures si possible) :

- De la nourriture et des boissons (autres que de l'eau du robinet, faiblement minéralisée) qui sont susceptibles de contenir ces substances ;
- Des médicaments suivants :
  - o Ceux contenant du calcium : Cacit<sup>®</sup>, Calcidose<sup>®</sup>, Calciforte<sup>®</sup>, Calciprat<sup>®</sup>, Caltrate<sup>®</sup>, Fixical<sup>®</sup>, Idéos<sup>®</sup>, Orocal<sup>®</sup>, etc. ;
  - o Ceux contenant du fer : Ascofer<sup>®</sup>, Disulone<sup>®</sup>, Ferrostrane<sup>®</sup>, Fumafer<sup>®</sup>, Inofer<sup>®</sup>, Tardyferon<sup>®</sup>, Timoférol<sup>®</sup>, etc. ;
  - o Topiques gastro-intestinaux : Actapulgit<sup>®</sup>, Bédélix<sup>®</sup>, Kéal<sup>®</sup>, Poly-Karaya<sup>®</sup>, Polysilane Upsa<sup>®</sup>, Smecta<sup>®</sup>, Ulcar<sup>®</sup>, etc. ;
  - o Antiacides : Gaviscon<sup>®</sup>, Maalox<sup>®</sup>, Marga<sup>®</sup>, Moxydar<sup>®</sup>, Neutroses<sup>®</sup>, Phosphalugel<sup>®</sup>, Rennie<sup>®</sup>, Rocgel<sup>®</sup>, Xolaam<sup>®</sup>, etc. ;
  - o Adsorbants : Carbolevure<sup>®</sup>, Carbosylane<sup>®</sup>, Carbosymag<sup>®</sup>, Charbon de Belloc<sup>®</sup>, etc.

## QUE FAIRE EN CAS D'OUBLI ?



- Prendre la dose manquée dès que l'oubli est constaté, selon les instructions précédentes ;
- Ne pas prendre 2 comprimés le même jour.

## QUE FAIRE EN CAS DE VOMISSEMENT OU DE DIARRHÉE ?



- Continuer à prendre les comprimés normalement ;
- Ne pas prendre 2 comprimés le même jour.

## PENDANT LE TRAITEMENT...



- Adopter une alimentation variée et équilibrée, permettant un apport suffisant en calcium et en vitamine D ;
- Pratiquer une activité physique régulière et adaptée ;
- S'exposer au soleil 15 à 30 minutes / jour ;
- Maintenir un poids et un indice de masse corporelle normaux ;
- Arrêter le tabac ;
- Éviter la consommation d'alcool ;
- Prévenir le risque de chute ;
- Adopter ou maintenir une bonne hygiène bucco-dentaire et informer son dentiste de la prise d'alendronate afin de mettre en place un suivi adapté.

## TAMPON DE LA PHARMACIE



### SOURCES :

ANSM, RÉPERTOIRE DES SPÉCIALITÉS PHARMACEUTIQUES, [EN LIGNE] [HTTP://AGENCE-PROD.ANSM.SANTE.FR/PHP/ECODEX/](http://agence-prod.ansm.sante.fr/php/ecodex/), CONSULTÉ LE 20 MARS 2021

ANSM, THÉSAURUS DES INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, [EN LIGNE] [HTTPS://ANSM.SANTE.FR/DOCUMENTS/REFERENCE/THÉSAURUS-DES-INTERACTIONS-MÉDICAMENTEUSES-1](https://ansm.sante.fr/documents/referenc/thésaurus-des-interactions-medicamenteuses-1), CONSULTÉ LE 20 MARS 2021

VIDAL, L'INTELLIGENCE MÉDICALE AU SERVICE DU SOIN, [EN LIGNE] [HTTPS://WWW.VIDAL.FR](https://www.vidal.fr), CONSULTÉ LE 20 MARS 2021

## FICHE PATIENT

## IBANDRONATE - BONVIVA® 150 MG, COMPRIMÉS

### QU'EST-CE QUE L'IBANDRONATE ?



L'ibandronate est une molécule appartenant aux bisphosphonates, une famille de médicaments utilisés pour traiter diverses pathologies osseuses. Il agit en bloquant les cellules qui détruisent les os, ce qui permet de renforcer ces derniers et de diminuer le risque de fracture.

### DANS QUELLES PATHOLOGIES EST-IL UTILISÉ ?



L'ibandronate dosé à 150 mg en comprimés est indiqué dans :

- Le traitement de l'ostéoporose postménopausique pour réduire le risque de fracture vertébrale.

### COMMENT PRENDRE CE MÉDICAMENT ?



À remplir avec l'aide d'un-e pharmacien-ne ou d'un-e préparateur-ice en pharmacie	<b>Dose par prise ?</b>	1 comprimé de 150 mg	1 prise / mois, à heure fixe :  <input type="checkbox"/> Avant le petit-déjeuner : au moins 1 heure avant les premiers aliments, les autres médicaments ou boissons (autres que de l'eau du robinet) de la journée
	<b>Quand ?</b>	Jour : ..... Heure : .....	
	<b>Comment ?</b>	- Avaler le comprimé entier, sans le croquer et sans le laisser fondre dans la bouche  - En position assise ou debout  - Avec un grand verre d'eau du robinet (≥ 120 mL)  - Ne pas s'allonger dans l'heure qui suit la prise du comprimé	

## INTERACTIONS AVEC LES AUTRES MÉDICAMENTS ET L'ALIMENTATION



La prise simultanée de cations polyvalents (par exemple le calcium, le magnésium, le fer et l'aluminium) peut interférer avec l'absorption digestive de l'ibandronate.

Ainsi, l'ibandronate doit être pris à distance (1 heure minimum à plus de 2 heures si possible) :

- De la nourriture et des boissons (autres que de l'eau du robinet, faiblement minéralisée) qui sont susceptibles de contenir ces substances ;
- Des médicaments suivants :
  - o Ceux contenant du calcium : Cacit<sup>®</sup>, Calcidose<sup>®</sup>, Calciforte<sup>®</sup>, Calciprat<sup>®</sup>, Caltrate<sup>®</sup>, Fixical<sup>®</sup>, Idéos<sup>®</sup>, Orocal<sup>®</sup>, etc. ;
  - o Ceux contenant du fer : Ascofer<sup>®</sup>, Disulone<sup>®</sup>, Ferrostrane<sup>®</sup>, Fumafer<sup>®</sup>, Inofer<sup>®</sup>, Tardyferon<sup>®</sup>, Timoférol<sup>®</sup>, etc. ;
  - o Topiques gastro-intestinaux : Actapulgit<sup>®</sup>, Bédélix<sup>®</sup>, Kéal<sup>®</sup>, Poly-Karaya<sup>®</sup>, Polysilane Upsa<sup>®</sup>, Smecta<sup>®</sup>, Ulcar<sup>®</sup>, etc. ;
  - o Antiacides : Gaviskon<sup>®</sup>, Maalox<sup>®</sup>, Marga<sup>®</sup>, Moxydar<sup>®</sup>, Neutroses<sup>®</sup>, Phosphalugel<sup>®</sup>, Rennie<sup>®</sup>, Rocgel<sup>®</sup>, Xolaam<sup>®</sup>, etc. ;
  - o Adsorbants : Carbolevure<sup>®</sup>, Carbosylane<sup>®</sup>, Carbosymag<sup>®</sup>, Charbon de Belloc<sup>®</sup>, etc.

## QUE FAIRE EN CAS D'OUBLI ?



- Prendre la dose manquée dès que l'oubli est constaté, selon les instructions précédentes ;
- S'il reste moins de 7 jours avant la prise suivante, attendre la date de la prochaine prise mensuelle initialement prévue et continuer de prendre le comprimé aux dates planifiées ;
- Ne pas prendre 2 comprimés la même semaine.

## QUE FAIRE EN CAS DE VOMISSEMENT OU DE DIARRHÉE ?



- Continuer à prendre les comprimés normalement ;
- Ne pas prendre 2 comprimés le même jour.

## PENDANT LE TRAITEMENT...



- Adopter une alimentation variée et équilibrée, permettant un apport suffisant en calcium et en vitamine D ;
- Pratiquer une activité physique régulière et adaptée ;
- S'exposer au soleil 15 à 30 minutes / jour ;
- Maintenir un poids et un indice de masse corporelle normaux ;
- Arrêter le tabac ;
- Éviter la consommation d'alcool ;
- Prévenir le risque de chute ;
- Adopter ou maintenir une bonne hygiène bucco-dentaire et informer son dentiste de la prise d'ibandronate afin de mettre en place un suivi adapté.

## TAMPON DE LA PHARMACIE



SOURCES :  
ANSM, RÉPERTOIRE DES SPÉCIALITÉS PHARMACEUTIQUES, [EN LIGNE] [HTTP://AGENCE-PRD.ANSM.SANTE.FR/PHP/ECODEX/](http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/), CONSULTÉ LE 20 MARS 2021  
ANSM, THÉSaurus DES INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, [EN LIGNE] [HTTPS://ANSM.SANTE.FR/DOCUMENTS/REFERENCE/THÉSaurus-DES-INTERACTIONS-MÉDICAMENTEUSES-1](https://ansm.sante.fr/documents/reference/thésaurus-des-interactions-medicamenteuses-1), CONSULTÉ LE 20 MARS 2021  
VIDAL, L'INTELLIGENCE MÉDICALE AU SERVICE DU SOIN, [EN LIGNE] [HTTPS://WWW.VIDAL.FR](https://www.vidal.fr), CONSULTÉ LE 20 MARS 2021

2/2

## FICHE PATIENT

## IBANDRONATE - BONVIVA<sup>®</sup> 3 MG / 3 mL, SOLUTION INJECTABLE

### QU'EST-CE QUE L'IBANDRONATE ?



L'ibandronate est une molécule appartenant aux bisphosphonates, une famille de médicaments utilisés pour traiter diverses pathologies osseuses. Il agit en bloquant les cellules qui détruisent les os, ce qui permet de renforcer ces derniers.

### DANS QUELLES PATHOLOGIES EST-IL UTILISÉ ?



L'ibandronate dosé à 3 mg / 3 mL en solution injectable est indiqué dans :

- Le traitement de l'ostéoporose postménopausique pour réduire le risque de fracture vertébrale.

### COMMENT EST ADMINISTRÉ CE MÉDICAMENT ?



<b>Dose par injection ?</b>	1 dose de 3 mg / 3 mL	1 injection intraveineuse (15-30 secondes) / 3 mois :
<b>Quand ?</b>	Date(s) : ..... ..... ..... .....	<input type="checkbox"/> Avant l'injection : - Informer le médecin prescripteur ou l'infirmière en cas de problèmes bucco-dentaires - S'hydrater en buvant au moins 2 grands verres d'eau (≥ 240 mL)
<b>Comment ?</b>	Administration réalisée : - Par un médecin ou un-e infirmier-ère - À l'hôpital ou à domicile	<input type="checkbox"/> Après l'injection : en cas de syndrome pseudo-grippal (fièvre, maux de tête, frissons, douleurs musculaires et articulaires, fatigue, etc.), il est possible de prendre du paracétamol (1 g toutes les 6 heures) pour limiter les symptômes qui disparaîtront en 24 à 72 heures

### PENDANT LE TRAITEMENT...



- Adopter une alimentation variée et équilibrée, permettant un apport suffisant en calcium et en vitamine D ;
- Pratiquer une activité physique régulière et adaptée ;
- S'exposer au soleil 15 à 30 minutes / jour ;
- Maintenir un poids et un indice de masse corporelle normaux ;
- Arrêter le tabac ;
- Éviter la consommation d'alcool ;
- Prévenir le risque de chute ;
- Adopter ou maintenir une bonne hygiène bucco-dentaire et informer son dentiste de la prise de zolédronate afin de mettre en place un suivi adapté.

### TAMPON DE LA PHARMACIE



## FICHE PATIENT

## IBANDRONATE - BONDRONAT<sup>®</sup> 6 MG / 6 mL, SOLUTION À DILUER POUR PERFUSION

### QU'EST-CE QUE L'IBANDRONATE ?



L'ibandronate est une molécule appartenant aux bisphosphonates, une famille de médicaments utilisés pour traiter diverses pathologies osseuses. Il agit en bloquant les cellules qui détruisent les os, ce qui permet de renforcer ces derniers.

### DANS QUELLES PATHOLOGIES EST-IL UTILISÉ ?



L'ibandronate dosé à 6 mg / 6 mL en solution à diluer pour perfusion est indiqué dans :

- Le traitement des métastases osseuses.

### COMMENT EST ADMINISTRÉ CE MÉDICAMENT ?



<b>Dose par injection ?</b>	1 dose de 6 mg / 6 mL	1 perfusion intraveineuse (≥ 15 minutes) / 3-4 semaines :
<b>Quand ?</b>	Date(s) : ..... ..... .....	<input type="checkbox"/> Avant l'injection : - Informer le médecin prescripteur ou l'infirmière en cas de problèmes bucco-dentaires - S'hydrater en buvant au moins 2 grands verres d'eau (≥ 240 mL)
<b>Comment ?</b>	Administration réalisée : - Par un médecin ou un-e infirmier-ère - À l'hôpital ou à domicile	<input type="checkbox"/> Après l'injection : en cas de syndrome pseudo-grippal (fièvre, maux de tête, frissons, douleurs musculaires et articulaires, fatigue, etc.), il est possible de prendre du paracétamol (1 g toutes les 6 heures) pour limiter les symptômes qui disparaîtront en 24 à 72 heures

### PENDANT LE TRAITEMENT...



- Adopter une alimentation variée et équilibrée, permettant un apport suffisant en calcium et en vitamine D ;
- Pratiquer une activité physique régulière et adaptée ;
- S'exposer au soleil 15 à 30 minutes / jour ;
- Maintenir un poids et un indice de masse corporelle normaux ;
- Arrêter le tabac ;
- Éviter la consommation d'alcool ;
- Prévenir le risque de chute ;
- Adopter ou maintenir une bonne hygiène bucco-dentaire et informer son dentiste de la prise de zolédronate afin de mettre en place un suivi adapté.

### TAMPON DE LA PHARMACIE



SOURCES :

ANSM, RÉPERTOIRE DES SPÉCIALITÉS PHARMACEUTIQUES, [EN LIGNE] [HTTP://AGENCE-PRD.ANSM.SANTE.FR/PHP/ECODEX/](http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/), CONSULTÉ LE 20 MARS 2021

ANSM, THESAURUS DES INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, [EN LIGNE] [HTTPS://ANSM.SANTE.FR/DOCUMENTS/REFERENCE/THESAURS-DES-INTERACTIONS-MEDICAMENTEUSES-1](https://ansm.sante.fr/documents/referenc/thesauros-des-interactions-medicamenteuses-1), CONSULTÉ LE 20 MARS 2021

VIDAL, L'INTELLIGENCE MÉDICALE AU SERVICE DU SOIN, [EN LIGNE] [HTTPS://WWW.VIDAL.FR](https://www.vidal.fr), CONSULTÉ LE 20 MARS 2021

1/1



## FICHE PATIENT

## RISÉDRONATE - ACTONEL<sup>®</sup> 5 MG ET GÉNÉRIQUES, COMPRIMÉS

### QU'EST-CE QUE LE RISÉDRONATE ?



Le risédronate est une molécule appartenant aux bisphosphonates, une famille de médicaments utilisés pour traiter diverses pathologies osseuses. Il agit en bloquant les cellules qui détruisent les os, ce qui permet de renforcer ces derniers et de diminuer le risque de fracture.

### DANS QUELLES PATHOLOGIES EST-IL UTILISÉ ?



Le risédronate dosé à 5 mg en comprimés est indiqué dans :

- Le traitement de l'ostéoporose postménopausique pour réduire le risque de fracture vertébrale et coxale ;
- La prévention de l'ostéoporose chez la femme ménopausée à risque élevé d'ostéoporose ;
- Le maintien ou l'augmentation de la masse osseuse chez les femmes ménopausées prenant des corticoïdes par voie générale au long cours (> 3 mois) à des doses supérieures à 7,5 mg/jour de prednisone ou d'équivalent prednisone.

### COMMENT PRENDRE CE MÉDICAMENT ?



À remplir avec l'aide d'un-e pharmacien-ne ou d'un-e préparateur-ice en pharmacie	<b>Dose par prise ?</b>	1 comprimé de 5 mg	1 prise / jour, à heure fixe :
	<b>Quand ?</b>	Heure : .....	<input type="checkbox"/> Avant le petit-déjeuner : au moins 30 minutes avant les premiers aliments, les autres médicaments ou boissons (autres que de l'eau du robinet) de la journée → à préférer pour obtenir une absorption optimale du risédronate
	<b>Comment ?</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Avaler le comprimé entier, sans le croquer et sans le laisser fondre dans la bouche</li> <li>- En position assise ou debout</li> <li>- Avec un grand verre d'eau du robinet (≥ 120 mL)</li> <li>- Ne pas s'allonger dans les 30 minutes qui suivent la prise du comprimé</li> </ul>	<p>ou</p> <p><input type="checkbox"/> Entre les repas : au moins 2 heures avant et au moins 2 heures après tout aliment, boisson (autre que de l'eau du robinet) ou médicament</p> <p>ou</p> <p><input type="checkbox"/> Dans la soirée : au moins 2 heures après les derniers aliments, boissons (autres que de l'eau du robinet) ou médicaments de la journée</p>

## INTERACTIONS AVEC LES AUTRES MÉDICAMENTS ET L'ALIMENTATION



La prise simultanée de cations polyvalents (par exemple le calcium, le magnésium, le fer et l'aluminium) peut interférer avec l'absorption digestive du risédronate.

Ainsi, le risédronate doit être pris à distance (30 minutes minimum à plus de 2 heures si possible) :

- De la nourriture et des boissons (autres que de l'eau du robinet, faiblement minéralisée) qui sont susceptibles de contenir ces substances ;
- Des médicaments suivants :
  - o Ceux contenant du calcium : Cacit<sup>®</sup>, Calcidose<sup>®</sup>, Calciforte<sup>®</sup>, Calciprat<sup>®</sup>, Caltrate<sup>®</sup>, Fixical<sup>®</sup>, Idéos<sup>®</sup>, Orocal<sup>®</sup>, etc. ;
  - o Ceux contenant du fer : Ascofer<sup>®</sup>, Disulone<sup>®</sup>, Ferrostrane<sup>®</sup>, Fumafer<sup>®</sup>, Inofer<sup>®</sup>, Tardyferon<sup>®</sup>, Timoférol<sup>®</sup>, etc. ;
  - o Topiques gastro-intestinaux : Actapulgite<sup>®</sup>, Bédélix<sup>®</sup>, Kéal<sup>®</sup>, Poly-Karaya<sup>®</sup>, Polysilane Upsa<sup>®</sup>, Smecta<sup>®</sup>, Ulcar<sup>®</sup>, etc. ;
  - o Antiacides : Gaviscon<sup>®</sup>, Maalox<sup>®</sup>, Marga<sup>®</sup>, Moxydar<sup>®</sup>, Neutroses<sup>®</sup>, Phosphalugel<sup>®</sup>, Rennie<sup>®</sup>, Rocgel<sup>®</sup>, Xolaam<sup>®</sup>, etc. ;
  - o Adsorbants : Carbolevure<sup>®</sup>, Carbosylane<sup>®</sup>, Carbosymag<sup>®</sup>, Charbon de Belloc<sup>®</sup>, etc.

## QUE FAIRE EN CAS D'OUBLI ?



- Prendre la dose manquée dès que l'oubli est constaté, avant le petit-déjeuner, entre les repas ou dans la soirée, selon les instructions précédentes ;
- Ne pas prendre 2 comprimés le même jour.

## QUE FAIRE EN CAS DE VOMISSEMENT OU DE DIARRHÉE ?



- Continuer à prendre les comprimés normalement ;
- Ne pas prendre 2 comprimés le même jour.

## PENDANT LE TRAITEMENT...



- Adopter une alimentation variée et équilibrée, permettant un apport suffisant en calcium et en vitamine D ;
- Pratiquer une activité physique régulière et adaptée ;
- S'exposer au soleil 15 à 30 minutes / jour ;
- Maintenir un poids et un indice de masse corporelle normaux ;
- Arrêter le tabac ;
- Éviter la consommation d'alcool ;
- Prévenir le risque de chute ;
- Adopter ou maintenir une bonne hygiène bucco-dentaire et informer son dentiste de la prise de risédronate afin de mettre en place un suivi adapté.

## TAMPON DE LA PHARMACIE



### SOURCES :

ANSM, RÉPERTOIRE DES SPÉCIALITÉS PHARMACEUTIQUES, [EN LIGNE] [HTTP://AGENCE-PROD.ANSM.SANTE.FR/PHP/ECODEX/](http://agence-prod.ansm.sante.fr/php/ecodex/), CONSULTÉ LE 20 MARS 2021

ANSM, THÉSAURUS DES INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, [EN LIGNE] [HTTPS://ANSM.SANTE.FR/DOCUMENTS/REFERENCE/THÉSAURUS-DES-INTERACTIONS-MÉDICAMENTEUSES-1](https://ansm.sante.fr/documents/referenc/thésaurus-des-interactions-medicamenteuses-1), CONSULTÉ LE 20 MARS 2021

VIDAL, L'INTELLIGENCE MÉDICALE AU SERVICE DU SOIN, [EN LIGNE] [HTTPS://WWW.VIDAL.FR](https://www.vidal.fr), CONSULTÉ LE 20 MARS 2021

## FICHE PATIENT

## RISÉDRONATE - ACTONEL<sup>®</sup> 30 MG ET GÉNÉRIQUES, COMPRIMÉS

### QU'EST-CE QUE LE RISÉDRONATE ?



Le risédronate est une molécule appartenant aux bisphosphonates, une famille de médicaments utilisés pour traiter diverses pathologies osseuses. Il agit en bloquant les cellules qui détruisent les os, ce qui permet de renforcer ces derniers et de diminuer le risque de fracture.

### DANS QUELLES PATHOLOGIES EST-IL UTILISÉ ?



Le risédronate dosé à 30 mg en comprimés est indiqué dans :

- Le traitement de la maladie osseuse de Paget.

### COMMENT PRENDRE CE MÉDICAMENT ?



À remplir avec l'aide d'un-e pharmacien-ne ou d'un-e préparateur-ice en pharmacie	Dose par prise ?	1 comprimé de 30 mg	1 prise / jour, à heure fixe, pendant 2 mois :
	Quand ?	Heure : .....	<input type="checkbox"/> Avant le petit-déjeuner : au moins 30 minutes avant les premiers aliments, les autres médicaments ou boissons (autres que de l'eau du robinet) de la journée → à préférer pour obtenir une absorption optimale du risédronate
	Comment ?	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Avaler le comprimé entier, sans le croquer et sans le laisser fondre dans la bouche</li> <li>- En position assise ou debout</li> <li>- Avec un grand verre d'eau du robinet (≥ 120 mL)</li> <li>- Ne pas s'allonger dans les 30 minutes qui suivent la prise du comprimé</li> </ul>	<p>ou</p> <p><input type="checkbox"/> Entre les repas : au moins 2 heures avant et au moins 2 heures après tout aliment, boisson (autre que de l'eau du robinet) ou médicament</p> <p>ou</p> <p><input type="checkbox"/> Dans la soirée : au moins 2 heures après les derniers aliments, boissons (autres que de l'eau du robinet) ou médicaments de la journée</p>

## INTERACTIONS AVEC LES AUTRES MÉDICAMENTS ET L'ALIMENTATION



La prise simultanée de cations polyvalents (par exemple le calcium, le magnésium, le fer et l'aluminium) peut interférer avec l'absorption digestive du risédronate.

Ainsi, le risédronate doit être pris à distance (30 minutes minimum à plus de 2 heures si possible) :

- De la nourriture et des boissons (autres que de l'eau du robinet, faiblement minéralisée) qui sont susceptibles de contenir ces substances ;
- Des médicaments suivants :
  - o Ceux contenant du calcium : Cacit<sup>®</sup>, Calcidose<sup>®</sup>, Calciforte<sup>®</sup>, Calciprat<sup>®</sup>, Caltrate<sup>®</sup>, Fixical<sup>®</sup>, Idéos<sup>®</sup>, Orocal<sup>®</sup>, etc. ;
  - o Ceux contenant du fer : Ascofer<sup>®</sup>, Disulone<sup>®</sup>, Ferrostrane<sup>®</sup>, Fumafer<sup>®</sup>, Inofer<sup>®</sup>, Tardyferon<sup>®</sup>, Timoférol<sup>®</sup>, etc. ;
  - o Topiques gastro-intestinaux : Actapulgite<sup>®</sup>, Bédélix<sup>®</sup>, Kéal<sup>®</sup>, Poly-Karaya<sup>®</sup>, Polysilane Upsa<sup>®</sup>, Smecta<sup>®</sup>, Ulcar<sup>®</sup>, etc. ;
  - o Antiacides : Gaviscon<sup>®</sup>, Maalox<sup>®</sup>, Marga<sup>®</sup>, Moxydar<sup>®</sup>, Neutroses<sup>®</sup>, Phosphalugel<sup>®</sup>, Rennie<sup>®</sup>, Rocgel<sup>®</sup>, Xolaam<sup>®</sup>, etc. ;
  - o Adsorbants : Carbolevure<sup>®</sup>, Carbosylane<sup>®</sup>, Carbosymag<sup>®</sup>, Charbon de Belloc<sup>®</sup>, etc.

## QUE FAIRE EN CAS D'OUBLI ?



- Prendre la dose manquée dès que l'oubli est constaté, avant le petit-déjeuner, entre les repas ou dans la soirée, selon les instructions précédentes ;
- Ne pas prendre 2 comprimés le même jour.

## QUE FAIRE EN CAS DE VOMISSEMENT OU DE DIARRHÉE ?



- Continuer à prendre les comprimés normalement ;
- Ne pas prendre 2 comprimés le même jour.

## PENDANT LE TRAITEMENT...



- Adopter une alimentation variée et équilibrée, permettant un apport suffisant en calcium et en vitamine D ;
- Pratiquer une activité physique régulière et adaptée ;
- S'exposer au soleil 15 à 30 minutes / jour ;
- Maintenir un poids et un indice de masse corporelle normaux ;
- Arrêter le tabac ;
- Éviter la consommation d'alcool ;
- Prévenir le risque de chute ;
- Adopter ou maintenir une bonne hygiène bucco-dentaire et informer son dentiste de la prise de risédronate afin de mettre en place un suivi adapté.

## TAMPON DE LA PHARMACIE



### SOURCES :

ANSM, RÉPERTOIRE DES SPÉCIALITÉS PHARMACEUTIQUES, [EN LIGNE] [HTTP://AGENCE-PROD.ANSM.SANTE.FR/PHP/ECODEX/](http://agence-prod.ansm.sante.fr/php/ecodex/), CONSULTÉ LE 20 MARS 2021

ANSM, THÉSAURUS DES INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, [EN LIGNE] [HTTPS://ANSM.SANTE.FR/DOCUMENTS/REFERENCE/THÉSAURUS-DES-INTERACTIONS-MÉDICAMENTEUSES-1](https://ansm.sante.fr/documents/referenc/thésaurus-des-interactions-medicamenteuses-1), CONSULTÉ LE 20 MARS 2021

VIDAL, L'INTELLIGENCE MÉDICALE AU SERVICE DU SOIN, [EN LIGNE] [HTTPS://WWW.VIDAL.FR](https://www.vidal.fr), CONSULTÉ LE 20 MARS 2021

FICHE PATIENT

RISÉDRONATE - ACTONEL<sup>®</sup> 35 MG ET GÉNÉRIQUES,  
COMPRIMÉS

QU'EST-CE QUE LE RISÉDRONATE ?



Le risédronate est une molécule appartenant aux bisphosphonates, une famille de médicaments utilisés pour traiter diverses pathologies osseuses. Il agit en bloquant les cellules qui détruisent les os, ce qui permet de renforcer ces derniers et de diminuer le risque de fracture.

DANS QUELLES PATHOLOGIES EST-IL UTILISÉ ?



Le risédronate dosé à 35 mg en comprimés est indiqué dans :

- Le traitement de l'ostéoporose postménopausique pour réduire le risque de fracture vertébrale et coxale ;
- Le traitement de l'ostéoporose chez l'homme à haut risque de fracture.

COMMENT PRENDRE CE MÉDICAMENT ?



À remplir avec l'aide d'un-e pharmacien-ne ou d'un-e préparateur-ice en pharmacie	<b>Dose par prise ?</b>	1 comprimé de 35 mg	1 prise / semaine, à heure fixe :  <input type="checkbox"/> Avant le petit-déjeuner : au moins 30 minutes avant les premiers aliments, les autres médicaments ou boissons (autres que de l'eau du robinet) de la journée
	<b>Quand ?</b>	Jour : ..... Heure : .....	
	<b>Comment ?</b>	- Avaler le comprimé entier, sans le croquer et sans le laisser fondre dans la bouche  - En position assise ou debout  - Avec un grand verre d'eau du robinet (≥ 120 mL)  - Ne pas s'allonger dans les 30 minutes qui suivent la prise du comprimé	

## INTERACTIONS AVEC LES AUTRES MÉDICAMENTS ET L'ALIMENTATION



La prise simultanée de cations polyvalents (par exemple le calcium, le magnésium, le fer et l'aluminium) peut interférer avec l'absorption digestive du risédronate.

Ainsi, le risédronate doit être pris à distance (30 minutes minimum à plus de 2 heures si possible) :

- De la nourriture et des boissons (autres que de l'eau du robinet, faiblement minéralisée) qui sont susceptibles de contenir ces substances ;
- Des médicaments suivants :
  - o Ceux contenant du calcium : Cacit<sup>®</sup>, Calcidose<sup>®</sup>, Calciforte<sup>®</sup>, Calciprat<sup>®</sup>, Caltrate<sup>®</sup>, Fixical<sup>®</sup>, Idéos<sup>®</sup>, Orocal<sup>®</sup>, etc. ;
  - o Ceux contenant du fer : Ascofer<sup>®</sup>, Disulone<sup>®</sup>, Ferrostrane<sup>®</sup>, Fumafer<sup>®</sup>, Inofer<sup>®</sup>, Tardyferon<sup>®</sup>, Timoférol<sup>®</sup>, etc. ;
  - o Topiques gastro-intestinaux : Actapulgit<sup>®</sup>, Bédélix<sup>®</sup>, Kéal<sup>®</sup>, Poly-Karaya<sup>®</sup>, Polysilane Ursa<sup>®</sup>, Smecta<sup>®</sup>, Ulcar<sup>®</sup>, etc. ;
  - o Antiacides : Gaviscon<sup>®</sup>, Maalox<sup>®</sup>, Marga<sup>®</sup>, Moxydar<sup>®</sup>, Neutroses<sup>®</sup>, Phosphalugel<sup>®</sup>, Rennie<sup>®</sup>, Rocgel<sup>®</sup>, Xolaam<sup>®</sup>, etc. ;
  - o Adsorbants : Carbolevure<sup>®</sup>, Carbosylane<sup>®</sup>, Carbosymag<sup>®</sup>, Charbon de Belloc<sup>®</sup>, etc.

## QUE FAIRE EN CAS D'OUBLI ?



- Prendre la dose manquée dès que l'oubli est constaté, selon les instructions précédentes ;
- Puis revenir à la prise hebdomadaire en se basant sur le jour choisi initialement ;
- Ne pas prendre 2 comprimés le même jour.

## QUE FAIRE EN CAS DE VOMISSEMENT OU DE DIARRHÉE ?



- Continuer à prendre les comprimés normalement ;
- Ne pas prendre 2 comprimés le même jour.

## PENDANT LE TRAITEMENT...



- Adopter une alimentation variée et équilibrée, permettant un apport suffisant en calcium et en vitamine D ;
- Pratiquer une activité physique régulière et adaptée ;
- S'exposer au soleil 15 à 30 minutes / jour ;
- Maintenir un poids et un indice de masse corporelle normaux ;
- Arrêter le tabac ;
- Éviter la consommation d'alcool ;
- Prévenir le risque de chute ;
- Adopter ou maintenir une bonne hygiène bucco-dentaire et informer son dentiste de la prise de risédronate afin de mettre en place un suivi adapté.

## TAMPON DE LA PHARMACIE



### SOURCES :

ANSM, RÉPERTOIRE DES SPÉCIALITÉS PHARMACEUTIQUES, [EN LIGNE] [HTTP://AGENCE-PROD.ANSM.SANTE.FR/PHP/ECODEX/](http://agence-prod.ansm.sante.fr/php/ecodex/), CONSULTÉ LE 20 MARS 2021

ANSM, THÉSaurus DES INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, [EN LIGNE] [HTTPS://ANSM.SANTE.FR/DOCUMENTS/REFERENCE/THESAURS-DES-INTERACTIONS-MEDICAMENTEUSES-1](https://ansm.sante.fr/documents/referenc/thesaurs-des-interactions-medicamenteuses-1), CONSULTÉ LE 20 MARS 2021

VIDAL, L'INTELLIGENCE MÉDICALE AU SERVICE DU SOIN, [EN LIGNE] [HTTPS://WWW.VIDAL.FR](https://www.vidal.fr), CONSULTÉ LE 20 MARS 2021

## FICHE PATIENT

## RISÉDRONATE - ACTONEL<sup>®</sup> 35 MG, COMPRIMÉS GASTRO-RÉSISTANTS

### QU'EST-CE QUE LE RISÉDRONATE ?



Le risédronate est une molécule appartenant aux bisphosphonates, une famille de médicaments utilisés pour traiter diverses pathologies osseuses. Il agit en bloquant les cellules qui détruisent les os, ce qui permet de renforcer ces derniers et de diminuer le risque de fracture.

### DANS QUELLES PATHOLOGIES EST-IL UTILISÉ ?



Le risédronate dosé à 35 mg en comprimés gastro-résistants est indiqué dans :

- Le traitement de l'ostéoporose postménopausique pour réduire le risque de fracture vertébrale et coxale.

### COMMENT PRENDRE CE MÉDICAMENT ?



À remplir avec l'aide d'un-e pharmacien-ne ou d'un-e préparateur-ice en pharmacie	<b>Dose par prise ?</b>	1 comprimé de 35 mg	1 prise / semaine, à heure fixe :
	<b>Quand ?</b>	Jour : ..... Heure : .....	<input type="checkbox"/> Immédiatement après le petit-déjeuner
	<b>Comment ?</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Avaler le comprimé entier, sans le croquer et sans le laisser fondre dans la bouche</li> <li>- En position assise ou debout</li> <li>- Avec un grand verre d'eau du robinet (≥ 120 mL)</li> <li>- Ne pas s'allonger dans les 30 minutes qui suivent la prise du comprimé</li> </ul>	

## INTERACTIONS AVEC LES AUTRES MÉDICAMENTS ET L'ALIMENTATION



La prise simultanée de cations polyvalents (par exemple le calcium, le magnésium, le fer et l'aluminium) peut interférer avec l'absorption digestive du risédronate.

Ainsi, le risédronate doit être pris à distance (30 minutes minimum à plus de 2 heures si possible) :

- De la nourriture et des boissons (autres que de l'eau du robinet, faiblement minéralisée) qui sont susceptibles de contenir ces substances ;
- Des médicaments suivants :
  - o Ceux contenant du calcium : Cacit<sup>®</sup>, Calcidose<sup>®</sup>, Calciforte<sup>®</sup>, Calciprat<sup>®</sup>, Caltrate<sup>®</sup> Fixical<sup>®</sup>, Idéos<sup>®</sup>, Orocal<sup>®</sup>, etc. ;
  - o Ceux contenant du fer : Ascofer<sup>®</sup>, Disulone<sup>®</sup>, Ferrostrane<sup>®</sup>, Fumafer<sup>®</sup>, Inofer<sup>®</sup>, Tardyferon<sup>®</sup>, Timoférol<sup>®</sup>, etc. ;
  - o Topiques gastro-intestinaux : Actapulgite<sup>®</sup>, Bédélix<sup>®</sup>, Kéal<sup>®</sup>, Poly-Karaya<sup>®</sup>, Polysilane Ursa<sup>®</sup>, Smecta<sup>®</sup>, Ulcar<sup>®</sup>, etc. ;
  - o Antiacides : Gaviscon<sup>®</sup>, Maalox<sup>®</sup>, Marga<sup>®</sup>, Moxidar<sup>®</sup>, Neutroses<sup>®</sup>, Phosphalugel<sup>®</sup>, Rennie<sup>®</sup>, Rocgel<sup>®</sup>, Xolaam<sup>®</sup>, etc. ;
  - o Adsorbants : Carbolevure<sup>®</sup>, Carbosylane<sup>®</sup>, Carbosymag<sup>®</sup>, Charbon de Belloc<sup>®</sup>, etc.

## QUE FAIRE EN CAS D'OUBLI ?



- Prendre la dose manquée dès que l'oubli est constaté, selon les instructions précédentes ;
- Puis revenir à la prise hebdomadaire en se basant sur le jour choisi initialement ;
- Ne pas prendre 2 comprimés le même jour.

## QUE FAIRE EN CAS DE VOMISSEMENT OU DE DIARRHÉE ?



- Continuer à prendre les comprimés normalement ;
- Ne pas prendre 2 comprimés le même jour.

## PENDANT LE TRAITEMENT...



- Adopter une alimentation variée et équilibrée, permettant un apport suffisant en calcium et en vitamine D ;
- Pratiquer une activité physique régulière et adaptée ;
- S'exposer au soleil 15 à 30 minutes / jour ;
- Maintenir un poids et un indice de masse corporelle normaux ;
- Arrêter le tabac ;
- Éviter la consommation d'alcool ;
- Prévenir le risque de chute ;
- Adopter ou maintenir une bonne hygiène bucco-dentaire et informer son dentiste de la prise de risédronate afin de mettre en place un suivi adapté.

## TAMPON DE LA PHARMACIE



### SOURCES :

ANSM, RÉPERTOIRE DES SPÉCIALITÉS PHARMACEUTIQUES, [EN LIGNE] [HTTP://AGENCE-PROD.ANSM.SANTE.FR/PHP/ECODEX/](http://agence-prod.ansm.sante.fr/php/ecodex/), CONSULTÉ LE 20 MARS 2021

ANSM, THÉSAURUS DES INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, [EN LIGNE] [HTTPS://ANSM.SANTE.FR/DOCUMENTS/REFERENCE/THESAURUS-DES-INTERACTIONS-MEDICAMENTEUSES-1](https://ansm.sante.fr/documents/referenc/thesaurs-des-interactions-medicamenteuses-1), CONSULTÉ LE 20 MARS 2021

VIDAL, L'INTELLIGENCE MÉDICALE AU SERVICE DU SOIN, [EN LIGNE] [HTTPS://WWW.VIDAL.FR](https://www.vidal.fr), CONSULTÉ LE 20 MARS 2021



## FICHE PATIENT

## RISÉDRONATE - ACTONEL<sup>®</sup> 75 MG ET GÉNÉRIQUES, COMPRIMÉS

### QU'EST-CE QUE LE RISÉDRONATE ?



Le risédronate est une molécule appartenant aux bisphosphonates, une famille de médicaments utilisés pour traiter diverses pathologies osseuses. Il agit en bloquant les cellules qui détruisent les os, ce qui permet de renforcer ces derniers et de diminuer le risque de fracture.

### DANS QUELLES PATHOLOGIES EST-IL UTILISÉ ?



Le risédronate dosé à 75 mg en comprimés est indiqué dans :

- Le traitement de l'ostéoporose postménopausique pour réduire le risque de fracture vertébrale et coxale ;
- Le traitement de l'ostéoporose chez l'homme à haut risque de fracture.

### COMMENT PRENDRE CE MÉDICAMENT ?



À remplir avec l'aide d'un-e pharmacien-ne ou d'un-e préparateur-ice en pharmacie	<b>Dose par prise ?</b>	1 comprimé de 75 mg	1 prise 2 jours consécutifs / mois, à heure fixe :  <input type="checkbox"/> Avant le petit-déjeuner : au moins 30 minutes avant les premiers aliments, les autres médicaments ou boissons (autres que de l'eau du robinet) de la journée
	<b>Quand ?</b>	Jours : ..... Heure : .....	
	<b>Comment ?</b>	- Avaler le comprimé entier, sans le croquer et sans le laisser fondre dans la bouche  - En position assise ou debout  - Avec un grand verre d'eau du robinet (≥ 120 mL)  - Ne pas s'allonger dans les 30 minutes qui suivent la prise du comprimé	

## INTERACTIONS AVEC LES AUTRES MÉDICAMENTS ET L'ALIMENTATION



La prise simultanée de cations polyvalents (par exemple le calcium, le magnésium, le fer et l'aluminium) peut interférer avec l'absorption digestive du risédronate.

Ainsi, le risédronate doit être pris à distance (30 minutes minimum à plus de 2 heures si possible) :

- De la nourriture et des boissons (autres que de l'eau du robinet, faiblement minéralisée) qui sont susceptibles de contenir ces substances ;
- Des médicaments suivants :
  - o Ceux contenant du calcium : Cacit<sup>®</sup>, Calcidose<sup>®</sup>, Calciforte<sup>®</sup>, Calciprat<sup>®</sup>, Caltrate<sup>®</sup>, Fixical<sup>®</sup>, Idéos<sup>®</sup>, Orocal<sup>®</sup>, etc. ;
  - o Ceux contenant du fer : Ascofer<sup>®</sup>, Disulone<sup>®</sup>, Ferrostrane<sup>®</sup>, Fumafer<sup>®</sup>, Inofer<sup>®</sup>, Tardyferon<sup>®</sup>, Timoférol<sup>®</sup>, etc. ;
  - o Topiques gastro-intestinaux : Actapulgite<sup>®</sup>, Bédélix<sup>®</sup>, Kéal<sup>®</sup>, Poly-Karaya<sup>®</sup>, Polysilane Upsa<sup>®</sup>, Smecta<sup>®</sup>, Ulcar<sup>®</sup>, etc. ;
  - o Antiacides : Gaviscon<sup>®</sup>, Maalox<sup>®</sup>, Marga<sup>®</sup>, Moxydar<sup>®</sup>, Neutroses<sup>®</sup>, Phosphalugel<sup>®</sup>, Rennie<sup>®</sup>, Rocgel<sup>®</sup>, Xolaam<sup>®</sup>, etc. ;
  - o Adsorbants : Carbolevure<sup>®</sup>, Carbosylane<sup>®</sup>, Carbosymag<sup>®</sup>, Charbon de Belloc<sup>®</sup>, etc.

## QUE FAIRE EN CAS D'OUBLI ?



- Prendre la dose manquée dès que l'oubli est constaté, selon les instructions précédentes ;
- S'il reste moins de 7 jours avant la prise suivante, attendre la date de la prochaine prise mensuelle initialement prévue et continuer de prendre le comprimé aux dates planifiées ;
- Ne pas prendre 3 comprimés la même semaine.

## QUE FAIRE EN CAS DE VOMISSEMENT OU DE DIARRHÉE ?



- Continuer à prendre les comprimés normalement ;
- Ne pas prendre 2 comprimés le même jour.

## PENDANT LE TRAITEMENT...



- Adopter une alimentation variée et équilibrée, permettant un apport suffisant en calcium et en vitamine D ;
- Pratiquer une activité physique régulière et adaptée ;
- S'exposer au soleil 15 à 30 minutes / jour ;
- Maintenir un poids et un indice de masse corporelle normaux ;
- Arrêter le tabac ;
- Éviter la consommation d'alcool ;
- Prévenir le risque de chute ;
- Adopter ou maintenir une bonne hygiène bucco-dentaire et informer son dentiste de la prise de risédronate afin de mettre en place un suivi adapté.

## TAMPON DE LA PHARMACIE



### SOURCES :

ANSM, RÉPERTOIRE DES SPÉCIALITÉS PHARMACEUTIQUES, [EN LIGNE] [HTTP://AGENCE-PROD.ANSM.SANTE.FR/PHP/ECODEX/](http://agence-prod.ansm.sante.fr/php/ecodex/), CONSULTÉ LE 20 MARS 2021

ANSM, THÉSAURUS DES INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, [EN LIGNE] [HTTPS://ANSM.SANTE.FR/DOCUMENTS/REFERENCE/THÉSAURUS-DES-INTERACTIONS-MÉDICAMENTEUSES-1](https://ansm.sante.fr/documents/referenc/thésaurus-des-interactions-medicamenteuses-1), CONSULTÉ LE 20 MARS 2021

VIDAL, L'INTELLIGENCE MÉDICALE AU SERVICE DU SOIN, [EN LIGNE] [HTTPS://WWW.VIDAL.FR](https://www.vidal.fr), CONSULTÉ LE 20 MARS 2021

## FICHE PATIENT

## RISÉDRONATE - ACTONELCOMBI<sup>®</sup> 35 MG + 1 000 MG / 880 UI, COMPRIMÉS ET GRANULÉS EFFERVESCENTS

### QU'EST-CE QUE LE RISÉDRONATE ?



Le risédronate est une molécule appartenant aux bisphosphonates, une famille de médicaments utilisés pour traiter diverses pathologies osseuses. Il agit en bloquant les cellules qui détruisent les os, ce qui permet de renforcer ces derniers et de diminuer le risque de fracture.

### DANS QUELLES PATHOLOGIES EST-IL UTILISÉ ?



Le risédronate dosé à 35 mg en comprimés et accompagné de calcium + cholécalciférol dosés à 1 000 mg / 880 UI en granulés effervescents est indiqué dans :

- Le traitement de l'ostéoporose postménopausique pour réduire le risque de fracture vertébrale et coxale.

### COMMENT PRENDRE CE MÉDICAMENT ?



À remplir avec l'aide d'un-e pharmacien-ne ou d'un-e préparateur-ice en pharmacie	<b>Dose par prise ?</b>	1 comprimé de risédronate 35 mg ou 1 sachet de granulés effervescents de calcium + cholécalciférol 1 000 mg / 880 UI	<b>1 prise / jour, à heure fixe :</b>  <input type="checkbox"/> En suivant la séquence hebdomadaire suivante : - 1 comprimé de risédronate le 1 <sup>er</sup> jour - 1 sachet de granulés effervescents calcium + cholécalciférol les 6 jours suivants  <input type="checkbox"/> Avant le petit-déjeuner : au moins 30 minutes avant les premiers aliments, les autres médicaments ou boissons (autres que de l'eau du robinet) de la journée
	<b>Quand ?</b>	Heure : .....	
	<b>Comment ?</b>	- Avaler le comprimé entier, sans le croquer et sans le laisser fondre dans la bouche  - En position assise ou debout  - Avec un grand verre d'eau du robinet (≥ 120 mL)  - Ne pas s'allonger dans les 30 minutes qui suivent la prise du comprimé	

## INTERACTIONS AVEC LES AUTRES MÉDICAMENTS ET L'ALIMENTATION



La prise simultanée de cations polyvalents (par exemple le calcium, le magnésium, le fer et l'aluminium) peut interférer avec l'absorption digestive du risédronate.

Ainsi, le risédronate doit être pris à distance (30 minutes minimum à plus de 2 heures si possible) :

- De la nourriture et des boissons (autres que de l'eau du robinet, faiblement minéralisée) qui sont susceptibles de contenir ces substances ;
- Des médicaments suivants :
  - o Ceux contenant du calcium : Cacit<sup>®</sup>, Calcidose<sup>®</sup>, Calciforte<sup>®</sup>, Calciprat<sup>®</sup>, Caltrate<sup>®</sup>, Fixical<sup>®</sup>, Idéos<sup>®</sup>, Orocal<sup>®</sup>, etc. ;
  - o Ceux contenant du fer : Ascofer<sup>®</sup>, Disulone<sup>®</sup>, Ferrostrane<sup>®</sup>, Fumafer<sup>®</sup>, Inofer<sup>®</sup>, Tardyferon<sup>®</sup>, Timoférol<sup>®</sup>, etc. ;
  - o Topiques gastro-intestinaux : Actapulgit<sup>®</sup>, Bédélix<sup>®</sup>, Kéal<sup>®</sup>, Poly-Karaya<sup>®</sup>, Polysilane Upsa<sup>®</sup>, Smecta<sup>®</sup>, Ulcar<sup>®</sup>, etc. ;
  - o Antiacides : Gaviscon<sup>®</sup>, Maalox<sup>®</sup>, Marga<sup>®</sup>, Moxidar<sup>®</sup>, Neutroses<sup>®</sup>, Phosphalugel<sup>®</sup>, Rennie<sup>®</sup>, Rocgel<sup>®</sup>, Xolaam<sup>®</sup>, etc. ;
  - o Adsorbants : Carbolevure<sup>®</sup>, Carbosylane<sup>®</sup>, Carbosymag<sup>®</sup>, Charbon de Belloc<sup>®</sup>, etc.

## QUE FAIRE EN CAS D'OUBLI ?



- Pour le comprimé de risédronate, prendre la dose manquée dès que l'oubli est constaté, selon les instructions précédentes, puis décaler la prise du sachet de calcium / cholécalciférol au lendemain ;
- Pour le sachet de calcium / cholécalciférol, continuer de prendre un sachet chaque jour dès que l'oubli est constaté ;
- Ne pas prendre le comprimé et le sachet le même jour ou 2 sachets le même jour.

## QUE FAIRE EN CAS DE VOMISSEMENT OU DE DIARRHÉE ?



- Continuer à prendre le comprimé et les sachets normalement ;
- Ne pas prendre le comprimé et le sachet le même jour ou 2 sachets le même jour.

## PENDANT LE TRAITEMENT...



- Adopter une alimentation variée et équilibrée, permettant un apport suffisant en calcium et en vitamine D ;
- Pratiquer une activité physique régulière et adaptée ;
- S'exposer au soleil 15 à 30 minutes / jour ;
- Maintenir un poids et un indice de masse corporelle normaux ;
- Arrêter le tabac ;
- Éviter la consommation d'alcool ;
- Prévenir le risque de chute ;
- Adopter ou maintenir une bonne hygiène bucco-dentaire et informer son dentiste de la prise de risédronate afin de mettre en place un suivi adapté.

## TAMPON DE LA PHARMACIE



### SOURCES :

ANSM, RÉPERTOIRE DES SPÉCIALITÉS PHARMACEUTIQUES, [EN LIGNE] [HTTP://AGENCE-PROD.ANSM.SANTE.FR/PHP/ECODEX/](http://agence-prod.ansm.sante.fr/php/ecodex/), CONSULTÉ LE 20 MARS 2021

ANSM, THÉSAURUS DES INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, [EN LIGNE] [HTTPS://ANSM.SANTE.FR/DOCUMENTS/REFERENCE/THÉSAURUS-DES-INTERACTIONS-MÉDICAMENTEUSES-1](https://ansm.sante.fr/documents/reference/thésaurus-des-interactions-medicamenteuses-1), CONSULTÉ LE 20 MARS 2021

VIDAL, L'INTELLIGENCE MÉDICALE AU SERVICE DU SOIN, [EN LIGNE] [HTTPS://WWW.VIDAL.FR](https://www.vidal.fr), CONSULTÉ LE 20 MARS 2021

## FICHE PATIENT

## ZOLÉDRONATE - ACLASTA<sup>®</sup> 5 mg / 100 mL ET GÉNÉRIQUES, SOLUTION POUR PERFUSION

### QU'EST-CE QUE LE ZOLÉDRONATE ?



Le zolédronate est une molécule appartenant aux bisphosphonates, une famille de médicaments utilisés pour traiter diverses pathologies osseuses. Il agit en bloquant les cellules qui détruisent les os, ce qui permet de renforcer ces derniers.

### DANS QUELLES PATHOLOGIES EST-IL UTILISÉ ?



Le zolédronate dosé à 5 mg / 100 mL en solution pour perfusion est indiqué dans :

- Le traitement de l'ostéoporose postménopausique pour réduire le risque de fracture vertébrale et coxale ;
- Le traitement de l'ostéoporose masculine chez l'homme à haut risque de fracture ;
- Le traitement de l'ostéoporose associée à une corticothérapie au long cours (> 3 mois) à des doses supérieures à 7,5 mg/jour de prednisone ou d'équivalent prednisone, chez la femme ménopausée et l'homme à haut risque de fracture ;
- Le traitement de la maladie de Paget.

### COMMENT EST ADMINISTRÉ CE MÉDICAMENT ?



<b>Dose par injection ?</b>	1 dose de 5 mg / 100 mL	1 perfusion intraveineuse (≥ 15 minutes) unique ou tous les ans en fonction de la pathologie :
<b>Quand ?</b>	Date(s) : ..... ..... .....	<input type="checkbox"/> Avant l'injection : - Informer le médecin prescripteur ou l'infirmière en cas de problèmes bucco-dentaires - S'hydrater en buvant au moins 2 grands verres d'eau (≥ 240 mL)
<b>Comment ?</b>	Administration réalisée : - Par un médecin ou un-e infirmier-ère - À l'hôpital ou à domicile	<input type="checkbox"/> Après l'injection : en cas de syndrome pseudo-grippal (fièvre, maux de tête, frissons, douleurs musculaires et articulaires, fatigue, etc.), il est possible de prendre du paracétamol ou (1 g toutes les 6 heures) pour limiter les symptômes qui disparaîtront en 24 à 72 heures

### PENDANT LE TRAITEMENT...



- Adopter une alimentation variée et équilibrée, permettant un apport suffisant en calcium et en vitamine D ;
- Pratiquer une activité physique régulière et adaptée ;
- S'exposer au soleil 15 à 30 minutes / jour ;
- Maintenir un poids et un indice de masse corporelle normaux ;
- Arrêter le tabac ;
- Éviter la consommation d'alcool ;
- Prévenir le risque de chute ;
- Adopter ou maintenir une bonne hygiène bucco-dentaire et informer son dentiste de la prise de zolédronate afin de mettre en place un suivi adapté.

### TAMPON DE LA PHARMACIE



#### SOURCES :

ANSM, REPERTOIRE DES SPÉCIALITÉS PHARMACEUTIQUES, [EN LIGNE] <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/>, CONSULTÉ LE 20 MARS 2021

ANSM, THESAURUS DES INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, [EN LIGNE] <https://ansm.sante.fr/documents/referentiel/thesaurus-des-interactions-medicamenteuses-1>, CONSULTÉ LE 20 MARS 2021

VIDAL, L'INTELLIGENCE MÉDICALE AU SERVICE DU SOIN, [EN LIGNE] <https://www.vidal.fr>, CONSULTÉ LE 20 MARS 2021

## FICHE PATIENT

## ZOLÉDRONATE - ZOMÉTA<sup>®</sup> 4 mg / 100 mL ET GÉNÉRIQUES, SOLUTION POUR PERFUSION

### QU'EST-CE QUE LE ZOLÉDRONATE ?



Le zolédronate est une molécule appartenant aux bisphosphonates, une famille de médicaments utilisés pour traiter diverses pathologies osseuses. Il agit en bloquant les cellules qui détruisent les os, ce qui permet de renforcer ces derniers.

### DANS QUELLES PATHOLOGIES EST-IL UTILISÉ ?



Le zolédronate dosé à 4 mg / 100 mL en solution pour perfusion est indiqué dans :

- Le traitement du myélome multiple et des métastases osseuses ;
- Le traitement de l'hypercalcémie maligne.

### COMMENT EST ADMINISTRÉ CE MÉDICAMENT ?



<b>Dose par injection ?</b>	1 dose de 4 mg / 100 mL	1 perfusion intraveineuse (≥ 15 minutes) unique ou toutes les 3-4 semaines en fonction de la pathologie :
<b>Quand ?</b>	Date(s) : ..... ..... ..... .....	<input type="checkbox"/> Avant l'injection : - Informer le médecin prescripteur ou l'infirmière en cas de problèmes bucco-dentaires - S'hydrater en buvant au moins 2 grands verres d'eau (≥ 240 mL)
<b>Comment ?</b>	Administration réalisée : - Par un médecin ou un-e infirmier-ère - À l'hôpital ou à domicile	<input type="checkbox"/> Après l'injection : en cas de syndrome pseudo-grippal (fièvre, maux de tête, frissons, douleurs musculaires et articulaires, fatigue, etc.), il est possible de prendre du paracétamol (1 g toutes les 6 heures) pour limiter les symptômes qui disparaîtront en 24 à 72 heures

### PENDANT LE TRAITEMENT...



- Adopter une alimentation variée et équilibrée, permettant un apport suffisant en calcium et en vitamine D ;
- Pratiquer une activité physique régulière et adaptée ;
- S'exposer au soleil 15 à 30 minutes / jour ;
- Maintenir un poids et un indice de masse corporelle normaux ;
- Arrêter le tabac ;
- Éviter la consommation d'alcool ;
- Prévenir le risque de chute ;
- Adopter ou maintenir une bonne hygiène bucco-dentaire et informer son dentiste de la prise de zolédronate afin de mettre en place un suivi adapté.

### TAMPON DE LA PHARMACIE



## Annexe 7 : Cartes à destination des patients sous bisphosphonates injectables concernant l'ostéonécrose de la mâchoire

### Carte pour les patients sous Aclasta® :

#### Carte patient concernant l'ostéonécrose de la mâchoire

- Cette carte patient contient des informations de sécurité importantes dont vous devez prendre connaissance avant et pendant le traitement par Acide zolédronique 5 mg/100 ml solution pour perfusion.
- Elle servira aussi à avertir les professionnels de santé que vous êtes traités par Acide zolédronique.

#### Quels sont ces médicaments contenant de l'acide zolédronique 5 mg/100 ml ?

- Il s'agit des médicaments suivants : ACLASTA 5 mg (acide zolédronique) ou d'un médicament générique d'ACLASTA. Le nom du médicament délivré par votre pharmacien ou prescrit par votre médecin est alors celui de la substance active (acide zolédronique).
- Votre médecin vous a prescrit ACIDE ZOLEDRONIQUE 5 mg/100 ml, solution pour perfusion, qui est indiqué dans le traitement de l'ostéoporose chez les femmes ménopausées et l'ostéoporose masculine chez l'adulte ou l'ostéoporose causée par un traitement corticoïde. Ces maladies impliquent un amincissement et un affaiblissement des os de telle sorte qu'ils peuvent se casser plus facilement.
- Un effet indésirable appelé ostéonécrose de la mâchoire (lésions osseuses sévères de la mâchoire) a été très rarement rapporté chez des patients recevant de l'acide zolédronique pour le traitement de l'ostéoporose. Une ostéonécrose de la mâchoire peut également survenir après arrêt du traitement.
- Il est important d'essayer d'empêcher l'apparition d'une ostéonécrose de la mâchoire car c'est une situation douloureuse qui peut être difficile à traiter. Pour réduire ce risque d'apparition d'ostéonécrose de la mâchoire, vous devez prendre certaines précautions :

Date d'approbation ANSM : 22 novembre 2017  
Version : 1.0

#### Avant de commencer le traitement :

Informez votre médecin/infirmier(e) (professionnel de santé) si vous présentez des problèmes au niveau de votre bouche ou de vos dents. Votre médecin pourra vous demander de faire un examen dentaire si :

- vous avez déjà été traité avec un autre médicament contenant un bisphosphonate ;
- vous prenez des médicaments appelés corticoïdes (tels que la prednisolone ou la dexaméthasone) ;
- vous êtes fumeur ;
- vous avez un cancer ;
- vous n'avez pas eu de bilan dentaire depuis longtemps ;
- vous présentez des problèmes au niveau de votre bouche ou de vos dents.

#### Pendant votre traitement :

- Vous devez maintenir une bonne hygiène buccale, vous brosser les dents régulièrement (brossage doux et régulier), et suivre des examens dentaires réguliers. Si vous portez un dentier, assurez-vous que celui-ci est correctement ajusté.
- Si vous suivez des soins dentaires ou allez subir une chirurgie dentaire (ex. : extraction dentaire), informez votre médecin et dites à votre dentiste que vous êtes traité par acide zolédronique.
- Contactez immédiatement votre médecin et votre dentiste si vous présentez un problème au niveau de votre bouche ou de vos dents tel qu'un déchaussement de dent, une douleur ou un gonflement ou une non-cicatrisation des plaies ou un écoulement, car ceux-ci peuvent être les signes d'une ostéonécrose de la mâchoire.

Pour une information complète sur ACIDE ZOLEDRONIQUE 5 mg, consultez la notice d'information dans la boîte de votre médicament ou sur la base de données publique des médicaments : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, pharmacien ou infirmier(e). Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans la notice d'information. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance, [www.ansm.sante.fr](http://www.ansm.sante.fr). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

Une meilleure santé pour un monde meilleur



### Carte pour les patients sous Zométa® :

Cette carte patient contient des informations de sécurité importantes dont vous devez prendre connaissance avant et pendant le traitement par injections d'acide zolédronique 4 mg.

Elle servira aussi à avertir l'ensemble des professionnels de santé (infirmier(e), dentiste/stomatologue, pharmacien, médecin...) que vous êtes traité par acide zolédronique.

Quels sont les médicaments contenant de l'acide zolédronique 4 mg, prescrits pour prévenir ou traiter les affections liées au cancer ? Il s'agit des médicaments suivants : Zometa 4 mg/5 ml<sup>9</sup> (acide zolédronique), Zometa 4 mg/100 ml<sup>9</sup> (acide zolédronique), ou d'un médicament générique. Le nom du médicament délivré par votre pharmacien ou prescrit par votre médecin est alors celui de la substance active (acide zolédronique 4 mg) suivi du dosage.

Votre médecin vous a prescrit des injections d'acide zolédronique 4 mg, un médicament de la classe des bisphosphonates, pour aider à prévenir les complications osseuses (ex. : les fractures résultant de métastases osseuses (diffusion du cancer au site principal à l'os) ou d'un cancer des os) ou pour diminuer le taux de calcium dans le sang des patients adultes lorsque celui-ci est élevé en raison de la présence d'une tumeur.

#### OSTÉONÉCROSE DE LA MÂCHOIRE

Un effet indésirable appelé ostéonécrose de la mâchoire (dommages osseux dans la mâchoire) a été rapporté chez 0,1 à 1 % des patients recevant des injections d'acide zolédronique 4 mg pour le traitement d'affections liées au cancer. Une ostéonécrose de la mâchoire peut également survenir jusqu'à plusieurs mois après l'arrêt du traitement.

Afin de réduire le risque d'apparition d'une ostéonécrose de la mâchoire, vous devez prendre certaines précautions :

#### Avant de commencer le traitement :

- Discutez avec votre médecin du risque d'ostéonécrose de la mâchoire.
- Vérifiez auprès de votre médecin si un examen dentaire est recommandé avant que vous ne commenciez le traitement par acide zolédronique 4 mg.
- Avant toute administration, informez votre médecin/infirmier(e) professionnel de santé si vous présentez des affections au niveau de la bouche ou des dents.

Les patients qui suivent des soins dentaires ou doivent subir une chirurgie dentaire (ex : extraction dentaire), qui ne font pas de bilans dentaires réguliers ou qui ont une affection des gencives, qui sont fumeurs, qui reçoivent d'autres traitements, notamment contre le cancer (radiothérapie, chimiothérapie, corticoïdes...), ou qui étaient précédemment traités par un bisphosphonate utilisé pour traiter ou prévenir les affections osseuses liées au cancer, l'hypercalcémie, l'ostéoporose ou la Maladie de Paget, peuvent avoir un risque plus élevé de présenter une ostéonécrose de la mâchoire.

#### Pendant et dans les mois qui suivent votre traitement :

- Vous devez maintenir une bonne hygiène buccale (brossages doux et réguliers), vous assurer que votre prothèse dentaire est correctement ajustée, et suivre des examens dentaires réguliers.
- Si vous suivez des soins dentaires ou allez subir une chirurgie dentaire (ex : extraction dentaire), informez votre médecin et dites à votre dentiste que vous êtes traité par acide zolédronique.
- Contactez votre médecin/infirmier(e) et votre dentiste immédiatement si vous présentez un problème au niveau de votre bouche ou de vos dents tel que : perte de dent/déchaussement, douleur ou gonflement, non cicatrisation des plaies ou ecoulement, car ceux-ci peuvent être les signes d'une ostéonécrose de la mâchoire.

Pour une information complète sur l'acide zolédronique 4 mg, consultez attentivement la notice d'information dans la boîte de votre médicament ou sur la base de données publique des médicaments : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, pharmacien ou infirmier(e). Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans la notice d'information. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance, [www.ansm.sante.fr](http://www.ansm.sante.fr). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.


Version 1.1  
Date : Février 2017



*Carte de rappel pour les patients sous clodronate - Clastoban® 800 mg, comprimés :*

*Carte de rappel pour les patients sous clodronate - Lytos<sup>®</sup> 520 mg, comprimés :*

*Carte de rappel pour les patients sous alendronate - Bonasol<sup>®</sup> 70 mg, solution buvable :*

ROUSSE Marion | Évaluation de l'observance des patients sous bisphosphonates oraux  
Propositions pour améliorer l'adhésion au traitement  164



*Carte de rappel pour les patients sous alendronate - Fosamax<sup>®</sup> 70 mg et génériques, comprimés :*

**QUE FAIRE EN CAS D'OUBLI DE VOTRE BISPHOSPHONATE ?**  
ALENDRONATE - FOSAMAX<sup>®</sup> 70 MG ET GÉNÉRIQUES, COMPRIMÉS

Fréquence de prise : ☐ 1 fois / semaine      Jour : .....  
Heure : .....

- ✓ Prendre la dose manquée dès que l'oubli est constaté, selon les instructions qui vont ont été données ;
- ✓ Puis revenir à la prise hebdomadaire en se basant sur le jour choisi initialement ;
- ✓ Ne pas prendre 2 comprimés le même jour.

*S'il vous arrive d'oublier régulièrement de prendre votre bisphosphonate, n'hésitez pas à en parler à votre médecin ou votre pharmacien afin de mettre en place des solutions adaptées pour y remédier.*

SOURCES:  
ANSM, REPERTOIRE DES SPÉCIALITÉS PHARMACEUTIQUES (EN LIGNE) HTTP://AGENCE.PMD.ANSM.SANTE.FR/REP/ECHEC/ ; CONSULTÉ LE 20 MARS 2021  
VICAL, L'INTELLIGENCE MÉDICALE AU SERVICE DU SOIN (EN LIGNE) HTTP://WWW.VICAL.FR ; CONSULTÉ LE 20 MARS 2021

*Carte de rappel pour les patients sous alendronate - Stéovess<sup>®</sup> 70 mg, comprimés effervescents :*

**QUE FAIRE EN CAS D'OUBLI DE VOTRE BISPHOSPHONATE ?**  
ALENDRONATE - STÉOVES<sup>®</sup> 70 MG, COMPRIMÉS EFFERVESCENTS

Fréquence de prise : ☐ 1 fois / semaine      Jour : .....  
Heure : .....

- ✓ Prendre la dose manquée dès que l'oubli est constaté, selon les instructions qui vont ont été données ;
- ✓ Puis revenir à la prise hebdomadaire en se basant sur le jour choisi initialement ;
- ✓ Ne pas prendre 2 comprimés le même jour.

*S'il vous arrive d'oublier régulièrement de prendre votre bisphosphonate, n'hésitez pas à en parler à votre médecin ou votre pharmacien afin de mettre en place des solutions adaptées pour y remédier.*

SOURCES:  
ANSM, REPERTOIRE DES SPÉCIALITÉS PHARMACEUTIQUES (EN LIGNE) HTTP://AGENCE.PMD.ANSM.SANTE.FR/REP/ECHEC/ ; CONSULTÉ LE 20 MARS 2021  
VICAL, L'INTELLIGENCE MÉDICALE AU SERVICE DU SOIN (EN LIGNE) HTTP://WWW.VICAL.FR ; CONSULTÉ LE 20 MARS 2021

*Carte de rappel pour les patients sous alendronate - Adroavance<sup>®</sup> 70 mg / 2 800 ou 5 600 UI et génériques, comprimés :*

**QUE FAIRE EN CAS D'OUBLI DE VOTRE BISPHOSPHONATE ?**  
ALENDRONATE - ADROAVANCE<sup>®</sup> 70 MG / 2 800 OU 5 600 UI ET GÉNÉRIQUES, COMPRIMÉS

Fréquence de prise : ☐ 1 fois / semaine      Jour : .....  
Heure : .....

- ✓ Prendre la dose manquée dès que l'oubli est constaté, selon les instructions qui vont ont été données ;
- ✓ Puis revenir à la prise hebdomadaire en se basant sur le jour choisi initialement ;
- ✓ Ne pas prendre 2 comprimés le même jour.

*S'il vous arrive d'oublier régulièrement de prendre votre bisphosphonate, n'hésitez pas à en parler à votre médecin ou votre pharmacien afin de mettre en place des solutions adaptées pour y remédier.*

SOURCES:  
ANSM, REPERTOIRE DES SPÉCIALITÉS PHARMACEUTIQUES (EN LIGNE) HTTP://AGENCE.PMD.ANSM.SANTE.FR/REP/ECHEC/ ; CONSULTÉ LE 20 MARS 2021  
VICAL, L'INTELLIGENCE MÉDICALE AU SERVICE DU SOIN (EN LIGNE) HTTP://WWW.VICAL.FR ; CONSULTÉ LE 20 MARS 2021

*Carte de rappel pour les patients sous alendronate - Fosavance<sup>®</sup> 70 mg / 2 800 ou 5 600 UI et génériques, comprimés :*

**QUE FAIRE EN CAS D'OUBLI DE VOTRE BISPHOSPHONATE ?**  
ALENDRONATE - FOSAVANCE<sup>®</sup> 70 MG / 2 800 OU 5 600 UI ET GÉNÉRIQUES, COMPRIMÉS

Fréquence de prise : ☐ 1 fois / semaine      Jour : .....  
Heure : .....

- ✓ Prendre la dose manquée dès que l'oubli est constaté, selon les instructions qui vous ont été données ;
- ✓ Puis revenir à la prise hebdomadaire en se basant sur le jour choisi initialement ;
- ✓ Ne pas prendre 2 comprimés le même jour.

*S'il vous arrive d'oublier régulièrement de prendre votre bisphosphonate, n'hésitez pas à en parler à votre médecin ou votre pharmacien afin de mettre en place des solutions adaptées pour y remédier.*

SOURCES:  
ANSM, RÉPERTOIRE DES SPÉCIALITÉS PHARMACEUTIQUES, (EN LIGNE) HTTP://AGENCE.PMD.ANSM.SANTE.FR/PMP/ECOCEN/, CONSULTÉ LE 20 MARS 2021  
VIDAL, L'INTELLIGENCE MÉDICALE AU SERVICE DU SOIN, (EN LIGNE) HTTP://WWW.VIDAL.FR, CONSULTÉ LE 20 MARS 2021

*Carte de rappel pour les patients sous alendronate - Générique 10 mg, comprimés :*

**QUE FAIRE EN CAS D'OUBLI DE VOTRE BISPHOSPHONATE ?**  
ALENDRONATE - GÉNÉRIQUE 10 MG, COMPRIMÉS

Fréquence de prise : ☐ 1 fois / jour      Heure : .....

- ✓ Prendre la dose manquée dès que l'oubli est constaté, selon les instructions qui vous ont été données ;
- ✓ Ne pas prendre 2 comprimés le même jour.

*S'il vous arrive d'oublier régulièrement de prendre votre bisphosphonate, n'hésitez pas à en parler à votre médecin ou votre pharmacien afin de mettre en place des solutions adaptées pour y remédier.*

SOURCES:  
ANSM, RÉPERTOIRE DES SPÉCIALITÉS PHARMACEUTIQUES, (EN LIGNE) HTTP://AGENCE.PMD.ANSM.SANTE.FR/PMP/ECOCEN/, CONSULTÉ LE 20 MARS 2021  
VIDAL, L'INTELLIGENCE MÉDICALE AU SERVICE DU SOIN, (EN LIGNE) HTTP://WWW.VIDAL.FR, CONSULTÉ LE 20 MARS 2021

*Carte de rappel pour les patients sous ibandronate - Bonviva<sup>®</sup> 150 mg, comprimés :*

**QUE FAIRE EN CAS D'OUBLI DE VOTRE BISPHOSPHONATE ?**  
IBANDRONATE - BONVIVA<sup>®</sup> 150 MG, COMPRIMÉS

Fréquence de prise : ☐ 1 fois / mois      Jour : .....  
Heure : .....

- ✓ Prendre la dose manquée dès que l'oubli est constaté, selon les instructions qui vous ont été données ;
- ✓ S'il reste moins de 7 jours avant la prise suivante, attendre la date de la prochaine prise mensuelle initialement prévue et continuer de prendre le comprimé aux dates planifiées ;
- ✓ Ne pas prendre 2 comprimés la même semaine.

*S'il vous arrive d'oublier régulièrement de prendre votre bisphosphonate, n'hésitez pas à en parler à votre médecin ou votre pharmacien afin de mettre en place des solutions adaptées pour y remédier.*

SOURCES:  
ANSM, RÉPERTOIRE DES SPÉCIALITÉS PHARMACEUTIQUES, (EN LIGNE) HTTP://AGENCE.PMD.ANSM.SANTE.FR/PMP/ECOCEN/, CONSULTÉ LE 20 MARS 2021  
VIDAL, L'INTELLIGENCE MÉDICALE AU SERVICE DU SOIN, (EN LIGNE) HTTP://WWW.VIDAL.FR, CONSULTÉ LE 20 MARS 2021

Carte de rappel pour les patients sous risédronate - Actonel<sup>®</sup> 5 mg et génériques, comprimés :

**QUE FAIRE EN CAS D'OUBLI DE VOTRE BISPHOSPHONATE ?**  
RISÉDRONATE - ACTONEL<sup>®</sup> 5 MG ET GÉNÉRIQUES, COMPRIMÉS

Fréquence de prise : ☐ 1 fois / jour                      Heure : .....

✓ Prendre la dose manquée dès que l'oubli est constaté, avant le petit-déjeuner, entre les repas ou dans la soirée, selon les instructions qui vont ont été données ;

✓ Ne pas prendre 2 comprimés le même jour.

*S'il vous arrive d'oublier régulièrement de prendre votre bisphosphonate, n'hésitez pas à en parler à votre médecin ou votre pharmacien afin de mettre en place des solutions adaptées pour y remédier.*

SOURCES :  
ANSM, REPERTOIRE DES SPÉCIALITÉS PHARMACEUTIQUES (EN LIGNE) [HTTP://AGENCE.PREH.SAN.SANTE.FR/NPF/ACCUEIL/](http://agence.preh.san.sante.fr/npf/accueil/), CONSULTÉ LE 20 MARS 2021  
VIGAL, L'INTELLIGENCE MÉDICALE AU SERVICE DU SOIN (EN LIGNE) [HTTPS://WWW.VIGAL.FR/](https://www.vigal.fr/), CONSULTÉ LE 20 MARS 2021

Carte de rappel pour les patients sous risédronate - Actonel<sup>®</sup> 30 mg et génériques, comprimés :

**QUE FAIRE EN CAS D'OUBLI DE VOTRE BISPHOSPHONATE ?**  
RISÉDRONATE - ACTONEL<sup>®</sup> 30 MG ET GÉNÉRIQUES, COMPRIMÉS

Fréquence de prise : ☐ 1 fois / jour                      Heure : .....

✓ Prendre la dose manquée dès que l'oubli est constaté, avant le petit-déjeuner, entre les repas ou dans la soirée, selon les instructions qui vont ont été données ;

✓ Ne pas prendre 2 comprimés le même jour.

*S'il vous arrive d'oublier régulièrement de prendre votre bisphosphonate, n'hésitez pas à en parler à votre médecin ou votre pharmacien afin de mettre en place des solutions adaptées pour y remédier.*

SOURCES :  
ANSM, REPERTOIRE DES SPÉCIALITÉS PHARMACEUTIQUES (EN LIGNE) [HTTP://AGENCE.PREH.SAN.SANTE.FR/NPF/ACCUEIL/](http://agence.preh.san.sante.fr/npf/accueil/), CONSULTÉ LE 20 MARS 2021  
VIGAL, L'INTELLIGENCE MÉDICALE AU SERVICE DU SOIN (EN LIGNE) [HTTPS://WWW.VIGAL.FR/](https://www.vigal.fr/), CONSULTÉ LE 20 MARS 2021

Carte de rappel pour les patients sous risédronate - Actonel<sup>®</sup> 35 mg et génériques, comprimés :

**QUE FAIRE EN CAS D'OUBLI DE VOTRE BISPHOSPHONATE ?**  
RISÉDRONATE - ACTONEL<sup>®</sup> 35 MG ET GÉNÉRIQUES, COMPRIMÉS

Fréquence de prise : ☐ 1 fois / semaine                      Jour : .....  
Heure : .....

✓ Prendre la dose manquée dès que l'oubli est constaté, selon les instructions qui vont ont été données ;

✓ Puis revenir à la prise hebdomadaire en se basant sur le jour choisi initialement ;

✓ Ne pas prendre 2 comprimés le même jour.

*S'il vous arrive d'oublier régulièrement de prendre votre bisphosphonate, n'hésitez pas à en parler à votre médecin ou votre pharmacien afin de mettre en place des solutions adaptées pour y remédier.*

SOURCES :  
ANSM, REPERTOIRE DES SPÉCIALITÉS PHARMACEUTIQUES (EN LIGNE) [HTTP://AGENCE.PREH.SAN.SANTE.FR/NPF/ACCUEIL/](http://agence.preh.san.sante.fr/npf/accueil/), CONSULTÉ LE 20 MARS 2021  
VIGAL, L'INTELLIGENCE MÉDICALE AU SERVICE DU SOIN (EN LIGNE) [HTTPS://WWW.VIGAL.FR/](https://www.vigal.fr/), CONSULTÉ LE 20 MARS 2021

**Carte de rappel pour les patients sous risédronate - Actonel<sup>®</sup> 35 mg, comprimés gastro-résistants :**

**QUE FAIRE EN CAS D'OUBLI DE VOTRE BISPHOSPHONATE ?**  
**RISÉDRONATE - ACTONEL<sup>®</sup> 35 MG, COMPRIMÉS GASTRO-RÉSISTANTS**

Fréquence de prise : ☐ 1 fois / semaine Jour : .....  
 Heure : .....

- ✓ Prendre la dose manquée dès que l'oubli est constaté, selon les instructions qui vous ont été données ;
- ✓ Puis revenir à la prise hebdomadaire en se basant sur le jour choisi initialement ;
- ✓ Ne pas prendre 2 comprimés le même jour.

*S'il vous arrive d'oublier régulièrement de prendre votre bisphosphonate, n'hésitez pas à en parler à votre médecin ou votre pharmacien afin de mettre en place des solutions adaptées pour y remédier.*

SOURCES :  
 ANSM, RÉPERTOIRE DES SPÉCIALITÉS PHARMACEUTIQUES (EN LIGNE) HTTP://AGENCE.PHARMA.SANTE.FR/REP/ECHEC/ ; CONSULTÉ LE 20 MARS 2021  
 VIDAL, L'INTELLIGENCE MÉDICALE AU SERVICE DU SOIN (EN LIGNE) HTTP://WWW.VIDAL.FR ; CONSULTÉ LE 20 MARS 2021

**Carte de rappel pour les patients sous risédronate - Actonel<sup>®</sup> 75 mg, comprimés :**

**QUE FAIRE EN CAS D'OUBLI DE VOTRE BISPHOSPHONATE ?**  
**RISÉDRONATE - ACTONEL<sup>®</sup> 75 MG ET GÉNÉRIQUES, COMPRIMÉS**

Fréquence de prise : ☐ 2 jours consécutifs / mois Jours : .....  
 Heure : .....

- ✓ Prendre la dose manquée dès que l'oubli est constaté, selon les instructions qui vous ont été données ;
- ✓ S'il reste moins de 7 jours avant la prise suivante, attendre la date de la prochaine prise mensuelle initialement prévue et continuer de prendre le comprimé aux dates planifiées ;
- ✓ Ne pas prendre 3 comprimés la même semaine.

*S'il vous arrive d'oublier régulièrement de prendre votre bisphosphonate, n'hésitez pas à en parler à votre médecin ou votre pharmacien afin de mettre en place des solutions adaptées pour y remédier.*

SOURCES :  
 ANSM, RÉPERTOIRE DES SPÉCIALITÉS PHARMACEUTIQUES (EN LIGNE) HTTP://AGENCE.PHARMA.SANTE.FR/REP/ECHEC/ ; CONSULTÉ LE 20 MARS 2021  
 VIDAL, L'INTELLIGENCE MÉDICALE AU SERVICE DU SOIN (EN LIGNE) HTTP://WWW.VIDAL.FR ; CONSULTÉ LE 20 MARS 2021

**Carte de rappel pour les patients sous risédronate - Actonelcombi<sup>®</sup> 35 mg + 1 000 mg / 880 UI, comprimés et granulés effervescents :**

**QUE FAIRE EN CAS D'OUBLI DE VOTRE BISPHOSPHONATE ?**  
**RISÉDRONATE - ACTONELCOMBI<sup>®</sup> 35 MG + 1 000 MG / 880 UI, COMPRIMÉS ET GRANULÉS EFFERVESCENTS**

Fréquence de prise : ☐ Séquence hebdomadaire : Heure : .....  
 - 1 comprimé de risédronate le 1<sup>er</sup> jour  
 - 1 sachet de granulés effervescents calcium / cholécalfcérol les 6 jours suivants

- ✓ Pour le comprimé de risédronate, prendre la dose manquée dès que l'oubli est constaté, selon les instructions qui vous ont été données, puis décaler la prise du sachet de calcium / cholécalfcérol au lendemain ;
- ✓ Pour le sachet de calcium / cholécalfcérol, continuer de prendre un sachet chaque jour dès que l'oubli est constaté ;
- ✓ Ne pas prendre le comprimé et le sachet le même jour ou 2 sachets le même jour.

*S'il vous arrive d'oublier régulièrement de prendre votre bisphosphonate, n'hésitez pas à en parler à votre médecin ou votre pharmacien afin de mettre en place des solutions adaptées pour y remédier.*

SOURCES :  
 ANSM, RÉPERTOIRE DES SPÉCIALITÉS PHARMACEUTIQUES (EN LIGNE) HTTP://AGENCE.PHARMA.SANTE.FR/REP/ECHEC/ ; CONSULTÉ LE 20 MARS 2021  
 VIDAL, L'INTELLIGENCE MÉDICALE AU SERVICE DU SOIN (EN LIGNE) HTTP://WWW.VIDAL.FR ; CONSULTÉ LE 20 MARS 2021

*Guide d'accompagnement des patients sous bisphosphonates oraux :*

ENTRETIENS  
PHARMACEUTIQUES

GUIDE D'ACCOMPAGNEMENT DES PATIENTS SOUS  
BISPHOSPHONATES ORAUX

CONSEILS ET  
ACCOMPAGNEMENT

SUIVI PERSONNALISÉ

ENTRETIEN  
CONFIDENTIEL

## POURQUOI ACCOMPAGNER LES PATIENTS SOUS BISPHOSPHONATES ORAUX ?

Après plus de 50 ans d'utilisation, les bisphosphonates (BPs) constituent le traitement antirésorptif de référence dans de multiples pathologies osseuses telles que l'ostéoporose, la maladie de Paget, le myélome multiple, les métastases osseuses et l'hypercalcémie maligne. Ils peuvent être administrés par voie orale et/ou IV selon les molécules et les indications thérapeutiques. À l'heure actuelle, les BPs oraux sont représentés par :

- **Le clodronate** : Clastoban<sup>®</sup> 800 mg, Lytos<sup>®</sup> 520 mg ;
- **L'alendronate** : Bonasol<sup>®</sup> 70 mg, Fosamax<sup>®</sup> 70 mg + génériques, Stéovess<sup>®</sup> 70 mg, Adroavance 70 mg / 2 800 ou 5 600 UI + génériques, Fosavance<sup>®</sup> 70 mg / 2 800 ou 5 600 UI + génériques, générique 10 mg ;
- **L'ibandronate** : Bonviva<sup>®</sup> 150 mg ;
- **Le risédronate** : Actonel<sup>®</sup> 5 mg, Actonel<sup>®</sup> 30 mg, Actonel<sup>®</sup> 35 mg + génériques, Actonel<sup>®</sup> 35 mg gastro-résistant, Actonel<sup>®</sup> 75 mg + génériques, Actonelcombi<sup>®</sup> 35 mg + 1 000 mg / 880 UI.

De nombreuses études ont toutefois rapporté **une observance et une persistance sous-optimales chez les patients prenant un BP par voie orale**, notamment à cause des contraintes de prise, de la fréquence de prise ou encore des effets secondaires.

Ainsi, la délivrance et l'explication au patient sous BP oral de l'ensemble des informations relatives à son traitement, dont le respect de la fréquence et des modalités de prise, sont des éléments capitaux pour son appropriation et pour l'atteinte des objectifs thérapeutiques. En effet, **un patient bien informé est un patient plus attentif** aux conseils de surveillance de son traitement et plus observant.

Plusieurs notions doivent être abordées lors de l'entretien. Il est possible (voire probable) que le patient ne puisse pas assimiler toutes ces notions dès le premier entretien. Il convient donc d'**ajuster le niveau d'information** en fonction de la compréhension du patient. Lors du premier entretien, le pharmacien peut être amené à sélectionner les informations prioritaires à délivrer. Des précisions seront apportées et des rappels seront effectués lors des entretiens ultérieurs.

## MENER L'ENTRETIEN PHARMACEUTIQUE

Le pharmacien débute le premier entretien par le recueil d'informations générales relatives au patient. Il aborde ensuite les notions générales et fondamentales relatives au traitement proprement dit et à son suivi.

### Acquisition des informations données au patient :

L'appréciation de l'appropriation par le patient des informations essentielles se fait selon 3 niveaux :

☐ Acquis (A)

☐ Partiellement acquis (PA)

☐ Non acquis (NA)

Le pharmacien considère qu'une notion est :

- « Acquis » dès lors qu'elle est parfaitement intégrée par le patient et qu'il est capable de la restituer avec ses propres termes et de la mettre en pratique ;
- « Partiellement acquis » dès lors que le patient a des connaissances incomplètes ou imprécises ;
- « Non acquis » dès lors que le patient ne sait rien sur le sujet.

Lors de la prise de rendez-vous, le pharmacien demande au patient d'apporter à chaque entretien tout support de suivi de son traitement par BP dont il dispose et s'assure de l'existence d'un dossier pharmaceutique ouvert et actif. À défaut, il propose au patient d'ouvrir un dossier pharmaceutique, selon les dispositions réglementaires en vigueur, notamment le libre choix du patient d'accepter ou non l'ouverture d'un dossier pharmaceutique.

## RECUEILLIR DES INFORMATIONS GÉNÉRALES CONCERNANT LE PATIENT

- Nom et prénom ;
- Âge ;
- Nom du BP prescrit ;
- Autres traitements médicamenteux prescrits au long cours ;
- Autres médicaments / produits consommés par le patient ;
- Historique des BPs :
  - o Date de 1<sup>ère</sup> prescription (ou ancienneté du traitement) ;
  - o Médicaments prescrits ;
  - o Posologies ;
  - o Éventuels incidents rapportés au traitement ;
  - o Changements de traitement ; Vérification de l'absence de CI absolues ou relatives (cf RCP) ;
- Perception globale par le patient de son traitement par BP oral ;
- Identification des situations nécessitant une assistance (difficultés cognitives, sensorielles).

## INFORMER LE PATIENT SUR 8 GRANDS THÈMES LIÉS À SON TRAITEMENT

### 1- Principes du traitement

- Rôle du BP ;
- Pourquoi le traitement a été prescrit ;
- Posologie prescrite ;
- Jour(s) et/ou heure(s) de prise ;
- Modalités de prise ;
- Importance de l'observance.

### 2- Observance

L'observance du patient à ce type de traitement est particulièrement importante, d'autant plus que la fréquence de prise et les modalités de prise peuvent devenir contraignantes pour le patient au long cours.

Pour apprécier cette observance, le questionnaire de Morisky constitue un support adapté. Il est reproduit dans la fiche de suivi mise à votre disposition.

Le questionnaire de Morisky est habituellement utilisé pour apprécier et mesurer l'observance médicamenteuse d'un patient. Il est composé de questions simples, auxquelles le patient répond par oui ou par non. Il existe sous forme de 4 à 8 questions. Le questionnaire proposé ici comporte 6 questions. Chaque réponse négative vaut un point. L'observance est appréciée comme suit :

- Bonne observance : score = 6 ;
- Faible observance : score = 4 ou 5 ;
- Non observance : score  $\leq 3$

### Que faire en cas d'oubli ?

La conduite à tenir dépend de la fréquence de prise du BP :

- 1 fois / jour :
  - o Prendre la dose manquée dès que l'oubli est constaté, selon les instructions précédentes ;
  - o Ne pas prendre 2 comprimés le même jour.
- 2 fois / jour :
  - o Continuer à prendre les comprimés normalement, selon les instructions précédentes ;
  - o Ne pas doubler la dose suivante pour compenser celle qui a été manquée.
- 1 fois / semaine :
  - o Prendre la dose manquée dès que l'oubli est constaté, selon les instructions précédentes ;
  - o Puis revenir à la prise hebdomadaire en se basant sur le jour choisi initialement ;
  - o Ne pas prendre 2 comprimés ou 2 doses le même jour.
- 1 fois / mois :
  - o Prendre la dose manquée dès que l'oubli est constaté, selon les instructions précédentes ;
  - o S'il reste moins de 7 jours avant la prise suivante, attendre la date de la prochaine prise mensuelle initialement prévue et continuer de prendre le comprimé aux dates planifiées ;
  - o Ne pas prendre 2 comprimés la même semaine.
- 2 jours consécutifs / mois :
  - o Prendre la dose manquée dès que l'oubli est constaté, selon les instructions précédentes ;
  - o S'il reste moins de 7 jours avant la prise suivante, attendre la date de la prochaine prise mensuelle initialement prévue et continuer de prendre le comprimé aux dates planifiées ;
  - o Ne pas prendre 3 comprimés la même semaine.
- Actonelcombi<sup>®</sup> :
  - o Pour le comprimé de risédronate, prendre la dose manquée dès que l'oubli est constaté, selon les instructions précédentes, puis décaler la prise du sachet de calcium / cholécalficérol au lendemain ;
  - o Pour le sachet de calcium / cholécalficérol, continuer de prendre un sachet chaque jour dès que l'oubli est constaté ;
  - o Ne pas prendre le comprimé et le sachet le même jour ou 2 sachets le même jour.

### Que faire en cas de vomissement ou de diarrhée ?

Continuer à prendre le BP normalement et ne pas doubler la dose suivante.

### 3- Surveillance de la fonction rénale

La fonction rénale doit être surveillée au moins 1 fois / an et plus fréquemment dans certaines situations à risque :

- Situations cliniques possiblement associées à une fonction rénale altérée (hypovolémie, déshydratation, diarrhée, associations médicamenteuses) ;
- Patients fragilisés (> 75 ans, comorbidités, risque hémorragique élevé, insuffisance rénale).

### 4- Surveillance de la calcémie

La calcémie doit être surveillée au moins 1 fois / an et plus fréquemment dans certaines situations à risque, notamment celles qui sont possiblement associées à une hypo ou une hypercalcémie (pathologies osseuses, rénales, digestives et thyroïdiennes, certains cancers, malnutrition, associations médicamenteuses).



## 5- Surveillance bucco-dentaire

Il est important que le patient informe son dentiste de la prise de BP, notamment si des soins dentaires ou une chirurgie (ex : extraction dentaire) sont programmés au cours de son traitement.

Un suivi bucco-dentaire doit être réalisé au moins 1 fois / an chez un dentiste, voire plus fréquemment chez certains patients, afin de surveiller l'apparition d'une ostéonécrose de la mâchoire.

Au cours du traitement, il est important de :

- Maintenir une bonne hygiène buccale ;
- Effectuer un brossage doux et régulier, au moins 2 fois / jour ;
- Suivre des examens dentaires réguliers ;
- En cas de port de dentier, s'assurer que celui-ci est correctement ajusté.

En cas de problèmes bucco-dentaires tels qu'un déchaussement dentaire, une douleur, un gonflement, une non-cicatrisation des plaies ou un écoulement, le patient doit immédiatement contacter son médecin généraliste et son dentiste, car ceux-ci peuvent être les signes d'une ostéonécrose de la mâchoire.

## 6- Interactions médicamenteuses et alimentaires

### Précautions d'emploi :

La prise simultanée de cations polyvalents (par exemple le calcium, le magnésium, le fer et l'aluminium) peut interférer avec l'absorption digestive des BPs. Ainsi, ces derniers doivent être pris à distance (30 minutes (1 heure pour le clodronate et l'ibandronate) minimum à plus de 2 heures si possible) :

- De la nourriture et des boissons (autres que de l'eau du robinet, faiblement minéralisée) qui sont susceptibles de contenir ces substances ;
- Des médicaments suivants :
  - o Ceux contenant du calcium ;
  - o Ceux contenant du fer ;
  - o Les topiques gastro-intestinaux, les antiacides et les adsorbants.

Les BPs pouvant également augmenter les concentrations plasmatiques de l'estrámustine, une surveillance clinique devra être réalisée au cours de l'association.

### À prendre en compte :

En cas d'association à des médicaments néphrotoxiques (AINS, diurétiques, produits de contraste iodés, aminosides, organoplatines, méthotrexate à fortes doses, certains antiviraux (tels les « ciclovirs » ou le foscarnet), pentamidine, ciclosporine ou tacrolimus, etc.) qui sont susceptibles de majorer la néphrotoxicité, il faudra renforcer la surveillance biologique rénale.

## 7- Autres règles hygiéno-diététiques à respecter pendant le traitement

- Adopter une alimentation variée et équilibrée, permettant un apport suffisant en calcium et en vitamine D :
  - o Aliments riches en calcium (RNP homme et femme :  $\leq 24$  ans  $\rightarrow$  1000 mg/jour ;  $> 24$  ans  $\rightarrow$  950 mg/jour) :
    - Herbes aromatiques séchées (basilic, sarriette, meloukhia, marjolaine, thym) ;
    - Algues séchées ou déshydratées (ascophylle, ao-nori, ogonori, fucus vésiculeux, wakamé) ;
    - Produits laitiers (lait, fromages, yaourts) ;
    - Produits de la mer (sardine à l'huile, saumon, crevette, coquille Saint-Jacques, anchois) ;
    - Eaux minérales (Hépar<sup>®</sup>, Courmayeur<sup>®</sup>, Contrex<sup>®</sup>, Saint-Antonin<sup>®</sup>, La Française<sup>®</sup>) ;
    - Légumes (poireau, chou frisé, épinard, roquette, cresson) ;
    - Légumes secs (haricot blanc, graine de lupin, haricot mungo, fève, pois chiche) ;
    - Fruits à coques (amande grillée, graine de soja, noix du Brésil, noisette).
  - o Aliments riches en vitamine D (RNP homme et femme :  $> 18$  ans  $\rightarrow$  15 µg/jour) :
    - Produits de la mer (huile de foie de morue, hareng fumé, maquereau, sardine, saumon, truite) ;
    - Champignons (girolle, cèpe, morille) ;
    - Produits laitiers enrichis en vitamine D ;
    - Jaune d'œuf ;
    - Chocolat noir ;
    - Foie de veau.
- Pratiquer une activité physique régulière et adaptée : au moins 30 minutes / jour ou 3 séances d'1 heure / semaine ;
- S'exposer au soleil 15 à 30 minutes / jour : pour permettre la synthèse de vitamine D au niveau de la peau ;
- Maintenir un poids et un IMC normaux ;
  - o Se peser 1 fois / semaine à la même heure et sur la même balance ;
  - o Contrôler régulièrement son tour de taille à l'aide d'un mètre ruban (limites : homme  $\rightarrow$   $< 94$  cm ; femme  $\rightarrow$   $< 80$  cm) ;
  - o Calculer son IMC à l'aide de la formule suivante : poids (kg) / taille (m)<sup>2</sup>  $\rightarrow$  un IMC normal se situe entre 18,5 et 24,9 ;
  - o Garder de bonnes habitudes alimentaires ;
  - o Boire 1,5 L d'eau / jour.
- Arrêter le tabac : le tabac inhibe l'ostéogenèse, entraînant une diminution de la DMO et augmentant ainsi le risque de fracture, et peut être responsable d'un retard de consolidation des fractures, d'infection et de complications de cicatrisation ;
- Éviter la consommation d'alcool : en plus d'augmenter le risque de chute, l'alcool semble avoir un effet similaire à celui du tabac sur les os (inhibition des ostéoblastes et altération du processus de guérison en cas de fracture osseuse) ;
- Prévenir le risque de chute :
  - o Faire de la rééducation musculaire ;
  - o Utiliser du matériel d'assistance (cannes, déambulateurs, barres d'appui, etc.) ;
  - o Aménager les dangers du domicile (limiter les lieux de passage et les éclairer, éviter les sols glissants, améliorer l'accessibilité aux objets fréquemment utilisés, adapter le mobilier et mettre en place des points d'appui, etc.) ;
  - o Corriger les éventuels troubles visuels ;
  - o Éviter les médicaments psychotropes.

## 8- Information des professionnels de santé :

Il est important de rappeler au patient la nécessité de signaler qu'il prend un traitement par BP aux professionnels de santé consultés, notamment les médecins, les pharmaciens ou encore les dentistes.

## CONCLUSION

La fin de l'entretien peut être l'occasion d'un temps d'échanges plus informels avec le patient, notamment pour lui proposer de poser des **questions complémentaires**.

**Fixer la date du prochain rendez-vous.** En fonction du niveau de connaissance du patient constaté à l'issue de l'entretien, cette date sera fixée à plus ou moins brève échéance.

Éventuellement, prévoir ou inciter le patient à se faire accompagner d'une personne de son choix lors de l'entretien suivant. Présenter la façon dont va se dérouler la suite de l'accompagnement ainsi que la coordination que le pharmacien va instaurer avec le médecin désigné par le patient.

Il relève de la compétence du pharmacien d'apprécier le degré d'accompagnement qui doit être mis en œuvre ainsi que le nombre d'entretiens nécessaire au suivi optimal du patient, au-delà des 2 entretiens minimum prévus par la convention. Ce degré d'accompagnement doit être adapté à chaque patient en fonction de sa **réceptivité** et de son **appropriation des messages transmis**. La première année, 2 entretiens doivent être réalisés. Les années suivantes, 2 entretiens peuvent être réalisés ou un entretien unique accompagné de 2 suivis de l'observance.

Le pharmacien doit dans ce cadre et *a minima*, procéder :

- Au recueil des éléments nouveaux intervenus depuis le dernier entretien (modifications de traitement, d'environnement, d'alimentation, d'état de santé, etc.) ;
- À la reprise et à l'explication des points pas ou mal acquis lors du dernier entretien consignés en synthèse par le pharmacien ;
- À la reprise et à l'explication des points importants impactant l'efficacité du traitement (prise régulière du médicament, respect des modalités de prise, etc.).

## NOTES

*Fiche de suivi patient :*

ENTRETIENS  
PHARMACEUTIQUES

FICHE DE SUIVI DES PATIENTS SOUS BISPHOSPHONATES ORAUX

INFORMATIONS GÉNÉRALES CONCERNANT LE PATIENT SOUS BISPHOSPHONATE ORAL

Nom :

Prénom :

Date de naissance :

Numéro de Sécurité sociale :

Régime d'affiliation :

Adresse :

Date entretien 1 et nom du pharmacien :

Date entretien 2 et nom du pharmacien :

Date entretien 3 et nom du pharmacien :

	Entretien 1	Entretien 2	Entretien 3
Nom du BP prescrit			
Autres traitements médicamenteux prescrits			
Autres médicaments / produits consommés par le patient			
Historique de la prescription des BPs : - Date de 1 <sup>ère</sup> prescription (ou ancienneté du traitement) ; - Médicaments prescrits ; - Posologies ; - Éventuels incidents rapportés au traitement ; - Changements de traitement			
Vérification de l'absence de CI au traitement			
Demander au patient comment il vit globalement son traitement			

## NOTIONS GÉNÉRALES SUR LE TRAITEMENT PAR BISPHOSPHONATE ORAL

### 1- Principes du traitement

	Entretien 1	Entretien 2	Entretien 3
1. Le patient sait-il à quoi sert son BP ?	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA
2. Le patient sait-il pourquoi son BP lui a été prescrit ? Si oui, est-il capable de restituer en termes simples l'indication thérapeutique ?	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA
3. Le patient connaît-il la dose prescrite par son médecin ? Si oui, la respecte-t-il ?	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA
4. Le patient sait-il quel(s) jour(s) et/ou à quelle(s) heure(s) il doit prendre son BP ?	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA
5. Le patient connaît-il les modalités de prise de son BP ?	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA

## 2- Importance de l'observance

	Entretien 1	Entretien 2	Entretien 3
6. Le patient sait-il qu'il est important d'être observant ?	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA
7. Questionnaire de Morisky (voir modèle en annexe)	<input type="checkbox"/> = 6 <input type="checkbox"/> = 4 ou 5 <input type="checkbox"/> ≤ 3	<input type="checkbox"/> = 6 <input type="checkbox"/> = 4 ou 5 <input type="checkbox"/> ≤ 3	<input type="checkbox"/> = 6 <input type="checkbox"/> = 4 ou 5 <input type="checkbox"/> ≤ 3
8. Le patient sait-il quoi faire en cas d'oubli ? Si oui, explicitez.	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA
9. Le patient sait-il quoi faire en cas de vomissement ou de diarrhée ? Si oui, explicitez.	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA

### 3- Importance du suivi de la fonction rénale

	Entretien 1	Entretien 2	Entretien 3
10. Le patient sait-il que la fonction rénale (clairance de la créatinine évaluée par la méthode de Cockcroft) doit être surveillée au moins 1 fois / an ?	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA
11. Le patient connaît-il les situations cliniques possiblement associées à une fonction rénale altérée ? Si oui, explicitez.	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA
12. Le patient sait-il s'il est fragilisé ? Si oui, pourquoi ?	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA
13. Le patient sait-il qu'il doit boire régulièrement, sans attendre d'avoir soif, notamment l'été, en cas de chaleur ou en cas de diarrhée ?	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA



#### 4- Importance du suivi de la calcémie

	Entretien 1	Entretien 2	Entretien 3
14. Le patient sait-il que la calcémie doit être surveillée au moins 1 fois / an ?	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA
15. Le patient connaît-il les situations cliniques possiblement associées à une hypo ou une hypercalcémie ? Si oui, explicitez.	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA
16. Le patient sait-il qu'il doit avoir des apports suffisants en calcium et en vitamine D avec son traitement par BP ?	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA

### 5- Importance de la surveillance bucco-dentaire

	Entretien 1	Entretien 2	Entretien 3
17. Le patient sait-il qu'il doit informer son dentiste de la prise de BP, notamment si des soins dentaires ou une chirurgie sont programmés au cours de son traitement ?	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA
18. Le patient sait-il qu'un suivi bucco-dentaire doit être réalisé au moins 1 fois / an ?	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA
19. Le patient connaît-il les recommandations au niveau bucco-dentaire à suivre au cours de son traitement par BP ?	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA
20. Le patient connaît-il les situations qui doivent l'amener à contacter immédiatement son médecin généraliste et son dentiste au cours de son traitement par BP ? Si oui, explicitez.	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA

## 6- Interactions médicamenteuses et alimentaires

	Entretien 1	Entretien 2	Entretien 3
21. Le patient sait-il qu'il doit prendre son BP : - Au moins 30 minutes à 1 heure (suivant le BP) avant de tout aliment ou boisson (autre que de l'eau du robinet) pour les BPs à libération immédiate ? - À la fin de son petit-déjeuner pour Actonel® 35 mg, gastro-résistant ?	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
22. Le patient connaît-il les médicaments à prendre à distance (30 minutes / 1 heure à 2 heures si possible) de son BP ? Si oui, explicitiez.	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
23. Hormis ce traitement, le patient prend-il d'autres médicaments ?	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
24. Arrive-t-il au patient de prendre, sans avis médical ou conseil pharmaceutique, d'autres médicaments qu'il a par exemple dans son armoire à pharmacie ? Si oui, lesquels ?	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non

## 7- Vie quotidienne

	Entretien 1	Entretien 2	Entretien 3
25. Le patient sait-il qu'il doit adopter une alimentation variée et équilibrée, permettant un apport suffisant en calcium et vitamine D ? Si oui, connaît-il des aliments riches en calcium ou en vitamine D ?	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA
26. Le patient sait-il qu'il doit pratiquer une activité physique régulière et adaptée ? Si oui, sait-il à quelle fréquence ?	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA
27. Le patient sait-il qu'il doit s'exposer au soleil 15 à 30 minutes / jour ? Si oui, sait-il pourquoi ?	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA
28. Le patient sait-il qu'il doit maintenir un poids et un IMC normaux ? Si oui, sait-il comment faire ?	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA
29. Le patient sait-il qu'il doit arrêter le tabac et éviter la consommation d'alcool ? Si oui, sait-il pourquoi ?	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA
30. Le patient sait-il qu'il doit prévenir le risque de chute ? Si oui, sait-il comment faire ?	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA

## 8- Professionnels de santé

	Entretien 1	Entretien 2	Entretien 3
31. En-dehors de son médecin ou de son pharmacien, quels autres professionnels de santé le patient rencontre-t-il ?			
32. Le patient sait-il qu'il doit les avertir de la prise de BP ?	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
33. Le patient sait-il qu'il doit tenir informé son médecin généraliste de toute intervention médicale, même bénigne (extraction dentaire, petite chirurgie, etc.) ou d'un changement de situation (par exemple grossesse) ?	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non

### CONCLUSION POUR LE PATIENT

	Entretien 1	Entretien 2	Entretien 3
34. Le patient a-t-il des questions ? Si oui, lesquelles ?	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non

### CONCLUSION POUR LE PHARMACIEN

	Entretien 1	Entretien 2	Entretien 3
35. Petite synthèse de l'entretien et durée approximative			
36. Appréciation du pharmacien sur le niveau d'information du patient			
37. Principaux points sur lesquels il faudra revenir en priorité lors de l'entretien suivant			
38. Prévoir la présence d'un accompagnant pour l'entretien suivant	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
39. Prévoir l'orientation du patient vers le prescripteur	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
40. Prévoir une prise de contact avec le prescripteur	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non

## SUIVI DE L'ACCOMPAGNEMENT

Convenir avec le patient des modalités de suivi de l'accompagnement. Envisager avec lui le nombre et la fréquence des entretiens.

Adapter l'accompagnement en fonction de la réceptivité du patient et de son appropriation des messages transmis et en fonction du nombre d'entretiens BP déjà réalisé.

Il peut se traduire par un seul entretien à partir de l'année n+1 en fonction du degré d'observance du patient et de la bonne compréhension de sa maladie.

Arrêt du traitement par BP : ☐ Oui ☐ Non

Date :

L'arrêt du traitement par BP implique l'arrêt de l'accompagnement BP.

## ANNEXE

### Questionnaire de Morisky :

- |   |                              |                              |
|---|------------------------------|------------------------------|
| Avez-vous oublié de prendre votre BP ce jour / cette semaine / ce mois-ci ?   | <input type="checkbox"/> Oui | <input type="checkbox"/> Non |
| Depuis la dernière consultation, avez-vous été en panne de BP ?   | <input type="checkbox"/> Oui | <input type="checkbox"/> Non |
| Vous est-il arrivé de prendre votre BP avec retard par rapport à l'heure habituelle ?   | <input type="checkbox"/> Oui | <input type="checkbox"/> Non |
| Vous est-il arrivé de ne pas prendre votre BP parce que, certains jours, votre mémoire vous fait défaut ?   | <input type="checkbox"/> Oui | <input type="checkbox"/> Non |
| Vous est-il arrivé de ne pas prendre votre BP parce que, certains jours, vous avez l'impression que ce traitement vous fait plus de mal que de bien ? | <input type="checkbox"/> Oui | <input type="checkbox"/> Non |
| Pensez-vous que vous avez trop de traitements à prendre ?   | <input type="checkbox"/> Oui | <input type="checkbox"/> Non |

Chaque réponse négative vaut un point. L'observance est appréciée comme suit :

- Bonne observance : score = 6 ;
- Faible observance : score = 4 ou 5 ;
- Non observance : score  $\leq 3$ .









## Annexe 10 : Plan de prise des médicaments

### Plan de prise des médicaments (élaboré à partir de l'ordonnance du .... / .... / .....) )









Nom : .....

Prénom : .....

Dates : du .... / .... / ..... au .... / .... / .....

Jour 	Médicament 	A quoi ça sert ? 	Matin 	Midi 	Soir 	Coucher 	Commentaires 
Lundi							
Mardi							
Mercredi							



Jour 	Médicament 	A quoi ça sert ? 	Matin 	Midi 	Soir 	Coucher 	Commentaires 
Jeudi							
Vendredi							
Samedi							
Dimanche							

Tampon de la pharmacie :

# Bibliographie

---

- [1] Assurance Maladie, *Améliorer la qualité du système de santé et maîtriser les dépenses - Propositions de l'Assurance Maladie pour 2021, 2020*, [en ligne], [https://www.ameli.fr/fileadmin/user\\_upload/documents/2020-07\\_rapport-propositions-pour-2021\\_assurance-maladie.pdf](https://www.ameli.fr/fileadmin/user_upload/documents/2020-07_rapport-propositions-pour-2021_assurance-maladie.pdf), consulté le 3 mars 2021.
- [2] Boyer A. L., Girbal A., *Traité Hippocratiques - Préceptes - De la bienséance : traduction accompagnée d'une introduction, de commentaires et de notes*, Montpellier : s.n., **1855**, 74 p.
- [3] World Health Organization, *Adherence to long-term therapies: evidence for action*, Genève : Sabaté E., **2003**, 198 p.
- [4] Lamouroux A., Magnan A., et Vervloet D., *Compliance, observance ou adhésion thérapeutique : de quoi parlons-nous ?*, REVUE DES MALADIES RESPIRATOIRES, **2005**, vol. 22 (n°1), p. 31-34.
- [5] Froment A., Milon H., Gallavardin P., et al., *Comparaisons des hypertendus hospitalisés et consultants dans une unité spécialisée - État initial et observation des conseils médicaux*, ARCHIVES DES MALADIES DU CŒUR ET DES VAISSEAUX, **1979**, vol. 72 (n°10), p. 1137-1145.
- [6] Morin M., *De la recherche à l'intervention sur l'observance thérapeutique : contributions et perspectives des sciences sociales*, dans ANRS (dir.), *L'observance aux traitements contre le VIH/sida - Mesure, déterminants, évolution*, Paris : Éditions EDK, **2001**, p. 5-20.
- [7] Dictionnaire Larousse, *Définitions : observance*, s.d., [en ligne], <https://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/observance/55422>, consulté le 3 décembre 2019.
- [8] Sackett D. L., Haynes R. B., *Compliance with therapeutic regimen*, Baltimore : Johns Hopkins University Press, **1976**, 293 p.
- [9] Haynes R. B., Taylor D. W., Sackett D. L., *Compliance in health care*, Baltimore : Johns Hopkins University Press, **1979**, 516 p.
- [10] Blackwell B., *Treatment adherence*, BRITISH JOURNAL OF PSYCHIATRY, **1976**, vol. 129 (n°6), p. 513-531.
- [11] Bioy A., Bachelart M., *L'alliance thérapeutique : historique, recherches et perspectives cliniques*, PERSPECTIVES PSY, **2010**, vol. 49 (n°4), p. 317-326.
- [12] Vrijens B., De Geest S., Hughes D. A., et al., *A new taxonomy for describing and defining adherence to medications*, BRITISH JOURNAL OF CLINICAL PHARMACOLOGY, **2012**, vol. 73 (n°5), p. 691-705.
- [13] Académie Nationale de Pharmacie, *Observance des traitements médicamenteux en France*, **2015**, [en ligne], [https://www.acadpharm.org/dos\\_public/Rapport\\_l\\_observance\\_medicamentuse\\_VF\\_CORR\\_DGS\\_2016.02.09.pdf](https://www.acadpharm.org/dos_public/Rapport_l_observance_medicamentuse_VF_CORR_DGS_2016.02.09.pdf), consulté le 8 mars 2020.
- [14] Scheen A., Giet D., *Non-observance thérapeutique : causes, conséquences, solutions*, REVUE MÉDICALE DE LIÈGE, **2010**, vol. 65 (n°5-6), p. 239-245.
- [15] Sarradon-Eck A., *Le sens de l'observance - Ethnographie des pratiques médicamenteuses de personnes hypertendues*, SCIENCES SOCIALES ET SANTÉ, **2007**, vol. 25 (n°2), p. 5-36.

- [16] Baudrant-Boga M., Lehmann A., Allenet B., *Penser autrement l'observance médicamenteuse : d'une posture injonctive à une alliance thérapeutique entre le patient et le soignant - Concepts et déterminants*, ANNALES PHARMACEUTIQUES FRANÇAISES, **2012**, vol. 70 (n°1), p. 15-25.
- [17] Krueger K. P., Berger B. A., Felkey B., *Medication adherence and persistence: a comprehensive review*, ADVANCES IN THERAPY, **2005**, vol. 22 (n°4), p. 313-356.
- [18] Vermeire E., Hearnshaw H., Van Royen P., *et al.*, *Patient adherence to treatment: three decades of research - A comprehensive review*, JOURNAL OF CLINICAL PHARMACY AND THERAPEUTICS, **2006**, vol. 26 (n°5), p. 331-342.
- [19] Nichols-English G., Poirier S., *Optimizing adherence to pharmaceutical care plans*, JOURNAL OF THE AMERICAN PHARMACISTS ASSOCIATION, **2000**, vol. 40 (n°4), p. 475-485.
- [20] Yap A. F., Thirumoorthy T., Kwan Y. H., *Medication adherence in the elderly*, JOURNAL OF CLINICAL GERONTOLOGY AND GERIATRICS, **2016**, vol. 7 (n°2), p. 64-67.
- [21] Osterberg L., Blaschke T., *Adherence to medication*, NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE, **2005**, vol. 353 (n°5), p. 487-497.
- [22] Costagliola D., Barberousse C., *Comment mesurer l'observance ?*, dans ANRS (dir.), *L'observance aux traitements contre le VIH/sida - Mesure, déterminants, évolution*, Paris : Éditions EDK, **2001**, p. 33-42.
- [23] Benoit M., Pon J., Zimmermann M. A., *Comment évaluer la qualité de l'observance ?*, L'ENCÉPHALE, **2009**, vol. 35, suppl. 3, p. S87-S90.
- [24] McCambridge J., Witton J., Elbourne D. R., *Systematic review of the Hawthorne effect: new concepts are needed to study research participation effects*, JOURNAL OF CLINICAL EPIDEMIOLOGY, **2014**, vol. 67 (n°3), p. 267-277.
- [25] Chisholm-Burns M. A., Spivey C. A., *The 'cost' of medication nonadherence: consequences we cannot afford to accept*, JOURNAL OF THE AMERICAN PHARMACISTS ASSOCIATION, **2012**, vol. 52 (n°6), p. 823-826.
- [26] Simpson S. H., Eurich D. T., Majumdar S. R., *et al.*, *A meta-analysis of the association between adherence to drug therapy and mortality*, BRITISH MEDICAL JOURNAL, **2006**, vol. 333 (n°7557), p. 15-18.
- [27] Penfornis A., *Observance médicamenteuse dans le diabète de type 2 : influence des modalités du traitement médicamenteux et conséquences sur son efficacité*, DIABETES & METABOLISM, **2003**, vol. 29 (n°2 suppl. 3), p. S31-S37.
- [28] Schaefer K. L., *The importance of treatment adherence in HIV*, AMERICAN JOURNAL OF MANAGED CARE, **2013**, vol. 19 (n°12 suppl.), p. S231-S237.
- [29] Puts M. T. E., Tu H. A., Tourangeau A., *et al.*, *Factors influencing adherence to cancer treatment in older adults with cancer: a systematic review*, ANNALS OF ONCOLOGY, **2014**, vol. 25 (n°3), p. 564-577.
- [30] Barbosa T. M., Levy S. B., *The impact of antibiotic use on resistance development and persistence*, DRUG RESISTANCE UPDATES, **2000**, vol. 3 (n°5), p. 303-311.
- [31] LeLorier J., Crochard-Lacour A., *Introduction à la pharmacoeconomie*, Canada : Presses de l'Université de Montréal, **2000**, 93 p.

[32] IMS Health France, CRIP, *Améliorer l'observance, traiter mieux et moins cher*, **2014**, [en ligne], <https://lecrip.org/wp-content/uploads/2014/11/BrochureObservance-imprim1.pdf>, consulté le 19 mai 2020.

[33] Megerlin F., Lhoste F., *Structure et coût des médicaments non utilisés au sein d'établissements pour personnes âgées (étude SCMNU1) - Apport médico-économique d'un système d'information dédié au suivi des traitements à l'unité de prise en pharmacie de ville*, SANTÉ DÉCISION MANAGEMENT, **2008**, vol. 11 (n°1-2), p. 107-137.

[34] Kini U., Nandeesh B. N., *Physiology of bone formation, remodeling, and metabolism*, dans Fogelman I., Gnanasegaran G., Van der Wall H. (dirs.), *Radionuclide and Hybrid Bone Imaging*, Berlin : Springer, **2012**, p. 29-57.

[35] Clarke B., *Normal bone anatomy and physiology*, CLINICAL JOURNAL OF THE AMERICAN SOCIETY OF NEPHROLOGY, **2008**, vol. 3 (suppl. 3), p. S131-S139.

[36] Kenkre J. S., Bassett, J. H. D., *The bone remodelling cycle*, ANNALS OF CLINICAL BIOCHEMISTRY, **2018**, vol. 55 (n°3), p. 308-327.

[37] Laboratoires Servier, *Servier Medical Art*, **s.d.**, [en ligne], <https://smart.servier.com/>, consulté le 26 mai 2020.

[38] Fleisch H., *Development of bisphosphonates*, BREAST CANCER RESEARCH, **2002**, vol. 4 (n°1), p. 30-34.

[39] Francis M. D., Graham R., Russell R. G. G., *et al.*, *Diphosphonates inhibit formation of calcium phosphate crystals in vitro and pathological calcification in vivo*, SCIENCE, **1969**, vol. 165 (n°3899), p. 1264-1266.

[40] Fleisch H., *Bisphosphonates: mechanisms of action*, ENDOCRINE REVIEWS, **1998**, vol. 19 (n°1), p. 80-100.

[41] Rogers M. J., Gordon S., Benford, H. L., *et al.*, *Cellular and molecular mechanisms of action of bisphosphonates*, CANCER, **2000**, vol. 88 (n°12 suppl.), p. S2961-S2978.

[42] Liu W. C., Yen J. F., Lang C. L., *et al.*, *Bisphosphonates in CKD patients with low bone mineral density*, SCIENTIFIC WORLD JOURNAL, **2013**, vol. 2013, 11 p.

[43] Drake M. T., Clarke B. L., Khosla S., *Bisphosphonates: mechanism of action and role in clinical practice*, MAYO CLINIC PROCEEDINGS, **2008**, vol. 83 (n°9), p. 1032-1045.

[44] Russell R. G. G., Rogers M. J., Frith J. C., *et al.*, *The pharmacology of bisphosphonates and new insights into their mechanisms of action*, JOURNAL OF BONE AND MINERAL RESEARCH, **1999**, vol. 14, suppl. 2, p. S53-S65.

[45] Coxon F. P., Thompson K., Rogers M. J., *Recent advances in understanding the mechanism of action of bisphosphonates*, CURRENT OPINION IN PHARMACOLOGY, **2006**, vol. 6 (n°3), p. 307-312.

[46] Francis M. D., Valent D. J., *Historical perspectives on the clinical development of bisphosphonates in the treatment of bone diseases*, JOURNAL OF MUSCULOSKELETAL AND NEURONAL INTERACTIONS, **2007**, vol. 7 (n°1), p. 2-8.

[47] Azuma Y., Sato H., Oue Y., *et al.*, *Alendronate distributed on bone surfaces inhibits osteoclastic bone resorption in vitro and in experimental hypercalcemia models*, BONE, **1995**, vol. 16 (n°2), p. 235-245.

- [48] Masarachia P., Weinreb M., Balena R., *et al.*, *Comparison of the distribution of 3H-alendronate and 3H-etidronate in rat and mouse bones*, BONE, **1996**, vol. 19 (n°3), p. 281-290.
- [49] Boonekamp P. M., Van der Wee-Pals L. J., Van Wijk-Van Lennep M. M., *et al.*, *Two modes of action of bisphosphonates on osteoclastic resorption of mineralized matrix*, BONE AND MINERAL, **1986**, vol. 1 (n°1), p. 27-39.
- [50] Russell R. G. G., *Bisphosphonates: from bench to bedside*, ANNALS OF THE NEW YORK ACADEMY OF SCIENCES, **2006**, vol. 1068 (n°1), p. 367-401.
- [51] Sahni M., Guenther H. L., Fleisch H., *et al.*, *Bisphosphonates act on rat bone resorption through the mediation of osteoblasts*, JOURNAL OF CLINICAL INVESTIGATION, **1993**, vol. 91 (n°5), p. 2004-2011.
- [52] Vitté C., Fleisch H., Guenther H. L., *Bisphosphonates induce osteoblasts to secrete an inhibitor of osteoclast-mediated resorption*, ENDOCRINOLOGY, **1996**, vol. 137 (n°6), p. 2324-2333.
- [53] Russell R. G. G., *Bisphosphonates: mode of action and pharmacology*, PEDIATRICS, **2007**, vol. 119, suppl. 2, p. S150-S162.
- [54] Thompson K., Rogers M. J., *The molecular mechanisms of action of bisphosphonates*, CLINICAL REVIEWS IN BONE AND MINERAL METABOLISM, **2007**, vol. 5 (n°3), p. 130-144.
- [55] Ridley A. J., Paterson H. F., Johnston C. L., *et al.*, *The small GTP-binding protein rac regulates growth factor-induced membrane ruffling*, CELL, **1992**, vol. 70 (n°3), p. 401-410.
- [56] Zerial M., Stenmark H., *Rab GTPases in vesicular transport*, CURRENT OPINION IN CELL BIOLOGY, **1993**, vol. 5 (n°4), p. 613-620.
- [57] Zhang D., Udagawa N., Nakamura I., *et al.*, *The small GTP-binding protein, rho p21, is involved in bone resorption by regulating cytoskeletal organization in osteoclasts*, JOURNAL OF CELL SCIENCE, **1995**, vol. 108 (n°6), p. 2285-2292.
- [58] Green J. R., *Antitumor effects of bisphosphonates*, CANCER, **2003**, vol. 97 (n°3 suppl.), p. S840-S847.
- [59] Santini D., Gentilucci U. V., Vincenzi B., *et al.*, *The antineoplastic role of bisphosphonates: from basic research to clinical evidence*, ANNALS OF ONCOLOGY, **2003**, vol. 14 (n°10), p. 1468-1476.
- [60] Wood J., Bonjean K., Ruetz S., *et al.*, *Novel antiangiogenic effects of the bisphosphonate compound zoledronic acid*, JOURNAL OF PHARMACOLOGY AND EXPERIMENTAL THERAPEUTICS, **2002**, vol. 302 (n°3), p. 1055-1061.
- [61] Santini D., Vincenzi B., Avvisati G., *et al.*, *Pamidronate induces modifications of circulating angiogenic factors in cancer patients*, CLINICAL CANCER RESEARCH, **2002**, vol. 8 (n°5), p. 1080-1084.
- [62] Thiel H. J., *Osteoradionecrosis - Etiology, pathogenesis, clinical aspects and risk factors*, RADIOBIOLOGIA, RADIOTHERAPIA, **1989**, vol. 30 (n°5), p. 397-413.
- [63] Hewitt R. E., Lissina A., Green A. E., *et al.*, *The bisphosphonate acute phase response: rapid and copious production of proinflammatory cytokines by peripheral blood  $\gamma\delta$  T cells in response to aminobisphosphonates is inhibited by statins*, CLINICAL & EXPERIMENTAL IMMUNOLOGY, **2005**, vol. 139 (n°1), p. 101-111.
- [64] Maksymowych W. P., *Bisphosphonates - Anti-inflammatory properties*, Current MEDICINAL CHEMISTRY - ANTI-INFLAMMATORY & ANTI-ALLERGY AGENTS, **2002**, vol. 1 (n°1), p. 15-28.

- [65] Pazianas M., *Osteonecrosis of the jaw and the role of macrophages*, JOURNAL OF THE NATIONAL CANCER INSTITUTE, **2011**, vol. 103 (n°3), p. 232-240.
- [66] Ebrahimpour A., Francis M. D., *Bisphosphonate therapy in acute and chronic bone loss: physical chemical considerations in bisphosphonate-related therapies*, dans Bijvoet O. L. M., Fleisch H. A., Canfield R. E., Russell R.G.G. (dirs.), *Bisphosphonates on Bones*, Amsterdam : Elsevier, **1995**, p. 125-136.
- [67] Rogers M. J., Watts D. J., Russell R. G. G., *Overview of bisphosphonates*, CANCER, **1997**, vol. 80 (suppl. 8), p. 1652-1660.
- [68] Schenk R., Eggli P., Fleisch H., *et al.*, *Quantitative morphometric evaluation of the inhibitory activity of new aminobisphosphonates on bone resorption in the rat*, CALCIFIED TISSUE INTERNATIONAL, **1986**, vol. 38 (n°6), p. 342-349.
- [69] Lin J. H., *Bisphosphonates: a review of their pharmacokinetic properties*, BONE, **1996**, vol. 18 (n°2), p. 75-85.
- [70] Lin J. H., Chen I. W., Deluna F. A., *On the absorption of alendronate in rats*, JOURNAL OF PHARMACEUTICAL SCIENCES, **1994**, vol. 83 (n°12), p. 1741-1746.
- [71] Ezra A., Golomb G., *Administration routes and delivery systems of bisphosphonates for the treatment of bone resorption*, ADVANCED DRUG DELIVERY REVIEWS, **2000**, vol. 42 (n°3), p. 175-195.
- [72] Gertz B. J., Holland S. D., Kline W. F., *et al.*, *Clinical pharmacology of alendronate sodium*, OSTEOPOROSIS INTERNATIONAL, **1993**, vol. 3 (n°3), p. 13-16.
- [73] Fogelman I., Smith L., Mazess R., *et al.*, *Absorption of oral diphosphonate in normal subjects*, CLINICAL ENDOCRINOLOGY, **1986**, vol. 24 (n°1), p. 57-62.
- [74] De Groen P. C., Lubbe D. F., Hirsch L. J., *et al.*, *Esophagitis associated with the use of alendronate*, NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE, **1996**, vol. 335 (n°14), p. 1016-1021.
- [75] Pazianas M., Abrahamsen B., Ferrari S., *et al.*, *Eliminating the need for fasting with oral administration of bisphosphonates*, THERAPEUTICS AND CLINICAL RISK MANAGEMENT, **2013**, vol. 9, p. 395-402.
- [76] ANSM, *Répertoire des Spécialités Pharmaceutiques*, s.d., [en ligne], <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/>, consulté le 7 juillet 2020.
- [77] Vidal, *L'intelligence médicale au service du soin*, s.d., [en ligne], <https://www.vidal.fr>, consulté le 7 juillet 2020.
- [78] Lin J. H., Chen I. W., Duggan D. E., *Effects of dose, sex, and age on the disposition of alendronate, a potent antiosteolytic bisphosphonate, in rats*, DRUG METABOLISM & DISPOSITION, **1992**, vol. 20 (n°4), p. 473-478.
- [79] Wingen F., Schmähl D., *Pharmacokinetics of the osteotropic diphosphonate 3-amino-1-hydroxypropane-1, 1-diphosphonic acid in mammals*, ARZNEIMITTEL-FORSCHUNG, **1987**, vol. 37 (n°9), p. 1037-1042.
- [80] HAS, *Avis de la Commission de la Transparence sur Didronel® 200 mg et 400 mg, comprimés*, **2010**, [en ligne], [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2011-01/didronel\\_-\\_ct-8007.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2011-01/didronel_-_ct-8007.pdf), consulté le 9 juillet 2020.



- [81] Office of the Surgeon General, *Bone Health and Osteoporosis: A Report of the Surgeon General*, Rockville : US Department of Health and Human Services, Public Health Service, Office of the Surgeon General, **2004**, 404 p.
- [82] Tu K. N., Lie J. D., Wan C. K. V., *et al.*, *Osteoporosis: a review of treatment options*, PHARMACY & THERAPEUTICS, **2018**, vol. 43 (n°2), p. 92-104.
- [83] Bliuc D., Nguyen N. D., Milch V. E., *et al.*, *Mortality risk associated with low-trauma osteoporotic fracture and subsequent fracture in men and women*, JOURNAL OF THE AMERICAN MEDICAL ASSOCIATION, **2009**, vol. 301 (n°5), p. 513-521.
- [84] Kanis J. A., *Diagnosis of osteoporosis and assessment of fracture risk*, LANCET, **2002**, vol. 359, p. 1929-1936.
- [85] Rossini M., Adami S., Bertoldo F., *et al.*, *Guidelines for the diagnosis, prevention and management of osteoporosis*, REUMATISMO, **2016**, vol. 68 (n°1), p. 1-39.
- [86] HAS, *Prévention, diagnostic et traitement de l'ostéoporose*, **2006**, [en ligne], [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/osteoporose\\_synthese.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/osteoporose_synthese.pdf), consulté le 16 juillet 2020.
- [87] HAS, *Bon usage du médicament - Les médicaments de l'ostéoporose*, **2019**, [en ligne], [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-05/bum\\_osteoporose\\_maj\\_avril2019.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-05/bum_osteoporose_maj_avril2019.pdf), consulté le 16 juillet 2020.
- [88] Rizzoli R., *Bisphosphonates for post-menopausal osteoporosis: are they all the same?*, QUARTERLY JOURNAL OF MEDICINE, **2011**, vol. 104 (n°4), p. 281-300.
- [89] Diab D. L., Watts N. B., *Bisphosphonate drug holiday: who, when and how long*. THERAPEUTIC ADVANCES IN MUSCULOSKELETAL DISEASE, **2013**, vol. 5 (n°3), p. 107-111.
- [90] Ralston S. H., Corral-Gudino L., Cooper C., *et al.*, *Diagnosis and management of Paget's disease of bone in adults: a clinical guideline*, JOURNAL OF BONE AND MINERAL RESEARCH, **2019**, vol. 34 (n°4), p. 579-604.
- [91] Singer F. R., *The evaluation and treatment of Paget's disease of bone*, BEST PRACTICE & RESEARCH CLINICAL RHEUMATOLOGY, **2020**, vol. 34 (n°3), 18 p.
- [92] HAC Pharma, *Lettre d'information concernant l'arrêt de commercialisation de Skélid® 200 mg, comprimés*, **2019**, [en ligne], <http://www.grio.org/documents/page250/skelid.pdf>, consulté le 4 août 2020.
- [93] Alaya R., Alaya Z., Nang M., *et al.*, *Maladie osseuse de Paget : actualités diagnostiques et thérapeutiques*, LA REVUE DE MÉDECINE INTERNE, **2018**, vol. 39 (n°3), p. 185-191.
- [94] Brigle K., Rogers B., *Pathobiology and diagnosis of multiple myeloma*, SEMINARS IN ONCOLOGY NURSING, **2017**, vol. 33 (n°3), p. 225-236.
- [95] HAS, *Guide - Affection de longue durée : myélome multiple*, **2010**, [en ligne], [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2011-02/ald\\_30\\_gm\\_myelome\\_vf.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2011-02/ald_30_gm_myelome_vf.pdf), consulté le 9 août 2020.
- [96] HAS, *Actes et prestations - Affection de longue durée : myélome multiple*, **2012**, [en ligne], [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2011-02/ald\\_30\\_lap\\_myelome\\_vf.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2011-02/ald_30_lap_myelome_vf.pdf), consulté le 9 août 2020.

- [97] Moreau P., San Miguel J., Sonneveld P., *et al.*, *Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*, ANNALS OF ONCOLOGY, **2017**, vol. 28, suppl. 4, p. S52-S61.
- [98] Van Acker H. H., Anguille S., Willemsen Y., *et al.*, *Bisphosphonates for cancer treatment: mechanisms of action and lessons from clinical trials*, PHARMACOLOGY & THERAPEUTICS, **2016**, vol. 158, p. 24-40.
- [99] Lee O. L., Horvath N., Lee C., *et al.*, *Bisphosphonate guidelines for treatment and prevention of myeloma bone disease*, INTERNAL MEDICINE JOURNAL, **2017**, vol. 47 (n° 8), p. 938-951.
- [100] Coleman R. E., Brown J., Holen I., *Bone metastases*, dans Niederhuber J. E., Armitage J. O., Doroshow J. H., Kastan M. B., Tepper J. E. (dirs.), *Abeloff's Clinical Oncology*, 6<sup>ème</sup> éd., Philadelphie : Elsevier, **2019**, p. 809-830.
- [101] Macedo F., Ladeira K., Pinho F., *et al.*, *Bone metastases: an overview*, ONCOLOGY REVIEWS, **2017**, vol. 11 (n°1), p. 43-49
- [102] Coleman R., Body J. J., Aapro M., *et al.*, *Bone health in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines*, ANNALS OF ONCOLOGY, **2014**, vol. 25, suppl. 3, p. S124-S137.
- [103] Minisola S., Pepe J., Piemonte S., *et al.*, *The diagnosis and management of hypercalcaemia*, BRITISH MEDICAL JOURNAL, **2015**, vol. 350, 9 p.
- [104] Basso U., Maruzzo M., Roma A., *et al.*, *Malignant hypercalcemia*, CURRENT MEDICINAL CHEMISTRY, **2011**, vol. 18 (n°23), p. 3462-3467.
- [105] Clines G. A., *Mechanisms and treatment of hypercalcemia of malignancy*, CURRENT OPINION IN ENDOCRINOLOGY, DIABETES AND OBESITY, **2011**, vol. 18 (n°6), p. 339-346.
- [106] Sternlicht H., Glezerman I. G., *Hypercalcemia of malignancy and new treatment options*, THERAPEUTICS AND CLINICAL RISK MANAGEMENT, **2015**, vol. 11, p. 1779-1788.
- [107] Feldenzler K. L., Sarno J., *Hypercalcemia of malignancy*, JOURNAL OF THE ADVANCED PRACTITIONER IN ONCOLOGY, **2018**, vol. 9 (n°5), p. 496-504.
- [108] Le Goff B., Berthelot J. M., Maugars Y., *et al.*, *Alternative use of bisphosphonate therapy for rheumatic disease*, CURRENT PHARMACEUTICAL DESIGN, **2010**, vol. 16 (n°27), p. 3045-3052.
- [109] Landesberg R., Eisig S., Fennoy I., *et al.*, *Alternative indications for bisphosphonate therapy*, JOURNAL OF ORAL AND MAXILLOFACIAL SURGERY, **2009**, vol. 67 (n°5), p. 27-34.
- [110] Abrahamsen B., *Adverse effects of bisphosphonates*, CALCIFIED TISSUE INTERNATIONAL, **2010**, vol. 86 (n°6), p. 421-435.
- [111] Kennel K. A., Drake M. T., *Adverse effects of bisphosphonates: implications for osteoporosis management*, MAYO CLINIC PROCEEDINGS, **2009**, vol. 84 (n°7), p. 632-638.
- [112] Hirschberg R., *Renal complications from bisphosphonate treatment*, CURRENT OPINION IN SUPPORTIVE AND PALLIATIVE CARE, **2012**, vol. 6 (n°3), p. 342-347.
- [113] Miller P. D., Jamal S. A., Evenepoel P., *et al.*, *Renal safety in patients treated with bisphosphonates for osteoporosis: a review*, JOURNAL OF BONE AND MINERAL RESEARCH, **2013**, vol. 28 (n°10), p. 2049-2059.



- [114] Papapetrou P. D., *Bisphosphonate-associated adverse events*, HORMONES, **2009**, vol. 8 (n°2), p. 96-110.
- [115] Pazianas M., Compston J., Huang C. L. H., *Atrial fibrillation and bisphosphonate therapy*, JOURNAL OF BONE AND MINERAL RESEARCH, **2010**, vol. 25 (n°1), p. 2-10.
- [116] Khosla S., Burr D., Cauley J., *et al.*, *Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research*, JOURNAL OF BONE AND MINERAL RESEARCH, **2007**, vol. 22 (n°10), p. 1479-1491.
- [117] Fliefel R., Tröltzsch M., Kühnisch J., *et al.*, *Treatment strategies and outcomes of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ) with characterization of patients: a systematic review*, INTERNATIONAL JOURNAL OF ORAL AND MAXILLOFACIAL SURGERY, **2015**, vol. 44 (n°5), p. 568-585.
- [118] Aghaloo T., Hazboun R., Tetradis S., *Pathophysiology of osteonecrosis of the jaws*, ORAL AND MAXILLOFACIAL SURGERY CLINICS, **2015**, vol. 27 (n°4), p. 489-496.
- [119] Kharwadkar N., Mayne B., Lawrence J. E., *et al.*, *Bisphosphonates and atypical subtrochanteric fractures of the femur*, BONE & JOINT RESEARCH, **2017**, vol. 6 (n°3), p. 144-153.
- [120] Reyes C., Hitz M., Prieto-Alhambra D., *et al.*, *Risks and benefits of bisphosphonate therapies*, JOURNAL OF CELLULAR BIOCHEMISTRY, **2016**, vol. 117 (n°1), p. 20-28.
- [121] Green S. B., Pappas A. L., *Effects of maternal bisphosphonate use on fetal and neonatal outcomes*, AMERICAN JOURNAL OF HEALTH-SYSTEM PHARMACY, **2014**, vol. 71 (n°23), p. 2029-2036.
- [122] Stathopoulos I. P., Liakou C. G., Katsalira A., *et al.*, *The use of bisphosphonates in women prior to or during pregnancy and lactation*, HORMONES, **2011**, vol. 10 (n°4), p. 280-291.
- [123] CRAT, *Centre de référence sur les agents tératogènes chez la femme enceinte*, s.d., [en ligne], <https://www.lecrat.fr>, consulté le 24 octobre 2020.
- [124] ANSM, *Thésaurus des interactions médicamenteuses*, **2020**, [en ligne], <https://ansm.sante.fr/documents/reference/thesaurus-des-interactions-medicamenteuses-1>, consulté le 5 novembre 2020.
- [125] Rizzoli R., Reginster J. Y., Boonen S., *et al.*, *Adverse reactions and drug-drug interactions in the management of women with postmenopausal osteoporosis*, CALCIFIED TISSUE INTERNATIONAL, **2011**, vol. 89 (n°2), p. 91-104.
- [126] Cramer J. A., Gold D. T., Silverman S. L., *et al.*, *A systematic review of persistence and compliance with bisphosphonates for osteoporosis*, OSTEOPOROSIS INTERNATIONAL, **2007**, vol. 18 (n°8), p. 1023-1031.
- [127] Siris E. S., Selby P. L., Saag K. G., *et al.*, *Impact of osteoporosis treatment adherence on fracture rates in North America and Europe*, AMERICAN JOURNAL OF MEDICINE, **2009**, vol. 122 (n°2 suppl.), p. S3-S13.
- [128] Imaz I., Zegarra P., Gonzalez-Enriquez J., *et al.*, *Poor bisphosphonate adherence for treatment of osteoporosis increases fracture risk: systematic review and meta-analysis*, OSTEOPOROSIS INTERNATIONAL, **2010**, vol. 21 (n°11), p. 1943-1951.
- [129] Fatoye F., Smith P., Gebrye T., *et al.*, *Real-world persistence and adherence with oral bisphosphonates for osteoporosis: a systematic review*, British Medical Journal, **2019**, vol. 9 (n°4), 18 p.

- [130] Carr A. J., Thompson P. W., Cooper C., *Factors associated with adherence and persistence to bisphosphonate therapy in osteoporosis: a cross-sectional survey*, OSTEOPOROSIS INTERNATIONAL, **2006**, vol. 17 (n°11), p. 1638-1644.
- [131] Johnell O., Kanis J., *Epidemiology of osteoporotic fractures*, OSTEOPOROSIS INTERNATIONAL, **2005**, vol. 16, suppl. 2, p. S3-S7.
- [132] Assurance Maladie, *Bon usage du médicament - Ostéoporose : étude des prescriptions des bisphosphonates (alendronate 10 mg, étidronate 400 mg, risédronate 5 mg) et du raloxifène 60 mg*, **2004**, [en ligne], [https://www.ameli.fr/fileadmin/user\\_upload/documents/OSTEOPOROSE.pdf](https://www.ameli.fr/fileadmin/user_upload/documents/OSTEOPOROSE.pdf), consulté le 11 février 2021.
- [133] Ogura Y., Gonscho A., Cyong J. C., *et al.*, *Clinical trial of risedronate in Japanese volunteers: a study on the effects of timing of dosing on absorption*, JOURNAL OF BONE AND MINERAL METABOLISM, **2004**, vol. 22 (n°2), p. 120-126.
- [134] AFSSAPS, *Lettres aux professionnels de santé - Recommandations sur la prise en charge bucco-dentaire des patients traités par bisphosphonates*, **2007**, [en ligne], <http://www.rhumato.info/docs/AfssapsONJ%20BP.pdf>, consulté le 11 février 2021.
- [135] Siris E. S., Harris S. T., Rosen C. J., *et al.*, *Adherence to bisphosphonate therapy and fracture rates in osteoporotic women: relationship to vertebral and nonvertebral fractures from 2 US claims databases*, MAYO CLINIC PROCEEDINGS, **2006**, vol. 81 (n°8), p. 1013-1022.
- [136] Cheen M. H. H., Kong M. C., Zhang R. F., *et al.*, *Adherence to osteoporosis medications amongst Singaporean patients*, OSTEOPOROSIS INTERNATIONAL, **2012**, vol. 23 (n°3), p. 1053-1060.
- [137] Curtis J. R., Westfall A. O., Cheng H., *et al.*, *Benefit of adherence with bisphosphonates depends on age and fracture type: results from an analysis of 101,038 new bisphosphonate users*, JOURNAL OF BONE AND MINERAL RESEARCH, **2008**, vol. 23 (n°9), p. 1435-1441.
- [138] Curtis J. R., Delzell E., Chen L., *et al.*, *The relationship between bisphosphonate adherence and fracture: is it the behavior or the medication? Results from the placebo arm of the fracture intervention trial*, JOURNAL OF BONE AND MINERAL RESEARCH, **2011**, vol. 26 (n°4), p. 683-688.
- [139] Sampalis J. S., Adachi J. D., Rampakakis E., *et al.*, *Long-term impact of adherence to oral bisphosphonates on osteoporotic fracture incidence*, JOURNAL OF BONE AND MINERAL RESEARCH, **2012**, vol. 27 (n°1), p. 202-210.
- [140] Reginster J. Y., Rabenda V., Neuprez A., *Adherence, patient preference and dosing frequency: understanding the relationship*, BONE, **2006**, vol. 38 (n°4 suppl. 1), p. S2-S6.
- [141] Cotté F. E., Fardellone P., Mercier F., *et al.*, *Adherence to monthly and weekly oral bisphosphonates in women with osteoporosis*, OSTEOPOROSIS INTERNATIONAL, **2010**, vol. 21 (n°1), p. 145-155.
- [142] Devine J., Trice S., Finney Z., *et al.*, *A retrospective analysis of extended-interval dosing and the impact on bisphosphonate compliance in the US Military Health System*, OSTEOPOROSIS INTERNATIONAL, **2012**, vol. 23 (n°4), p. 1415-1424.
- [143] Kishimoto H., Maehara M., *Compliance and persistence with daily, weekly, and monthly bisphosphonates for osteoporosis in Japan: analysis of data from the CISA*, ARCHIVES OF OSTEOPOROSIS, **2015**, vol. 10 (n°1), 6 p.

- [144] Delmas P. D., Benhamou C. L., Man Z., *et al.*, *Monthly dosing of 75 mg risedronate on 2 consecutive days a month: efficacy and safety results*, *OSTEOPOROSIS INTERNATIONAL*, **2008**, vol. 19 (n°7), p. 1039-1045.
- [145] Frampton J. E., *Risedronate on two consecutive days per month*, *DRUGS & AGING*, **2009**, vol. 26 (n°4), p. 355-362.
- [146] Moro-Álvarez M. J., Díaz-Curiel M., *Risedronate once monthly: a potential new regimen for the treatment of postmenopausal osteoporosis*, *CLINICAL INTERVENTIONS IN AGING*, **2008**, vol. 3 (n°2), p. 227-232.
- [147] McClung M. R., Zanchetta J. R., Racewicz A., *et al.*, *Efficacy and safety of risedronate 150-mg once a month in the treatment of postmenopausal osteoporosis: 2-year data*, *OSTEOPOROSIS INTERNATIONAL*, **2013**, vol. 24 (n°1), p. 293-299.
- [148] Gold D. T., Safi W., Trinh H., *Patient preference and adherence: comparative US studies between two bisphosphonates, weekly risedronate and monthly ibandronate*, *CURRENT MEDICAL RESEARCH AND OPINION*, **2006**, vol. 22 (n°12), p. 2383-2391.
- [149] Kertes J., Dushenat M., Landes Vesterman J., *et al.*, *Factors contributing to compliance with osteoporosis medication*, *ISRAEL MEDICAL ASSOCIATION JOURNAL*, **2008**, vol. 10 (n°3), p. 207-213.
- [150] OMÉDIT Pays-de-la-Loire, *Fiches médicaments anticancéreux par voie orale*, **2021**, [en ligne], <https://www.omedit-paysdelaloire.fr/bon-usage-des-produits-de-sante/medicaments/cancer/fiches-medicaments-anticancereux-oraux/>, consulté le 30 mars 2021.
- [151] Ameli, *Avenants à la convention nationale*, **2021**, [en ligne], <https://www.ameli.fr/pharmacien/textes-reference/textes-conventionnels/avenants>, consulté le 14 avril 2021.
- [152] Oberlin P., Mouquet M. C., *Études et résultats de la DREES - Quel risque de décès un an après une fracture du col du fémur ?*, **2016**, [en ligne], <https://www.epsilon.insee.fr/jspui/bitstream/1/62101/1/er948.pdf>, consulté le 14 avril 2021.
- [153] Ameli, *Accompagnement pharmaceutique des patients chroniques*, **2021**, [en ligne], <https://www.ameli.fr/pharmacien/exercice-professionnel/services-patients/accompagnement-patients-chroniques>, consulté le 14 avril 2021.
- [154] HAS, *Recommandations - Éducation thérapeutique du patient : définition, finalités et organisation*, **2007**, [en ligne], [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/etp\\_-\\_definition\\_finalites\\_-\\_recommandations\\_juin\\_2007.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/etp_-_definition_finalites_-_recommandations_juin_2007.pdf), consulté le 14 avril 2021.
- [155] ARS, *Agir pour la santé de tous, s.d.*, [en ligne], <https://www.ars.sante.fr/>, consulté le 14 avril 2021.
- [156] Le Cam Y., *Le rôle des associations dans le respect et l'observation des droits individuels et collectifs*, *ACTUALITÉ ET DOSSIER EN SANTÉ PUBLIQUE*, **2001**, vol. 36, p. 30-33.

**Évaluation de l'observance des patients sous bisphosphonates oraux  
Propositions pour amélioration l'adhésion au traitement**

RÉSUMÉ

Aujourd'hui encore, l'efficacité de nombreux médicaments est entravée par une observance sous-optimale. C'est notamment le cas pour les bisphosphonates, utilisés depuis plus de 50 ans dans diverses pathologies osseuses. Ces molécules, et plus particulièrement celles administrées par voie orale, présentent en effet des caractéristiques pouvant s'avérer coercitives pour les patients.

Afin d'évaluer en conditions réelles l'observance des patients sous bisphosphonates oraux, une étude sous forme d'enquête a été conduite dans onze officines du Maine-et-Loire pendant sept mois. Celle-ci a révélé que, même si la plupart des patientes semblent respecter le moment et les modalités de prise de leur bisphosphonate, la prise de ce médicament s'avère contraignante pour un certain nombre d'entre elles. En outre, bien que les oublis concernent plus de la moitié des patientes, une majorité peuvent être qualifiées d'observantes. Ces oublis n'ont toutefois jamais été abordés dans une discussion avec le médecin ou le pharmacien pour de nombreuses patientes. De multiples facteurs susceptibles d'affecter la persistance des patientes sont également ressortis tels que les contraintes de prise, la chronicité du traitement, les possibles effets secondaires ou encore les difficultés pour se rappeler du jour et/ou du moment de prise du bisphosphonate.

À la suite de cette enquête, des outils et idées destinés aux médecins prescripteurs, aux équipes officinales ou aux patients sous bisphosphonates ont été développés ; la variété des supports proposés ayant pour objectif de s'adapter aux besoins de chaque patient.

**Mots-clés :** observance, adhésion, bisphosphonates, patient, pharmacien

**Assessment of compliance in patients taking oral bisphosphonates  
Proposals for improving treatment adherence**

ABSTRACT

To this day, the effectiveness of many drugs is still hampered by suboptimal compliance. Bisphosphonates, which have been used for over 50 years in various bone diseases, are a prominent example. These molecules, and more specifically those administered orally, have characteristics that can be coercive for patients.

With the aim of assessing compliance in patients taking oral bisphosphonates in real conditions, a study surveying eleven pharmacies in Maine-et-Loire was led for seven months. It revealed that, even if most patients seem to respect the time and the modalities of taking their bisphosphonate, following this treatment is constraining for several of them. Furthermore, although more than half of the patients were forgetting their medicine, a majority could be described as compliant. However, for many patients these oversights were never discussed with the physician or the pharmacist. Multiple factors likely to affect patient persistence were also identified such as constraints in taking the medicine, chronicity of the treatment, possible side effects or difficulties in remembering the day and/or time of taking the bisphosphonate.

Following this survey, tools and ideas intended for prescribing physicians, pharmacy teams or patients taking bisphosphonates were developed; the variety of the proposed supports is designed for adapting to the needs of each patient.

**Keywords:** compliance, adherence, bisphosphonates, patient, pharmacist