

2017-2018

**THÈSE**  
pour le  
**DIPLOÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE**  
**D.E.S. en médecine générale**

**Interventions et pratiques  
visant l'amélioration de  
l'adhésion thérapeutique  
aux traitements  
antiostéoporotiques :  
revue de la littérature**

**LAMACHE Timothée**

Né le 13/04/1988 à Dieppe (76)

Sous la direction de Mme Le Docteur DESHAIES Nathalie

Membres du jury

Madame le Professeur BARON-HAURY Céline	Présidente
Madame le Docteur DESHAIES Nathalie	Directrice
Monsieur le Professeur CONNAN Laurent	Codirecteur
Madame le Professeur BOUVARD Béatrice	Membre

Soutenue publiquement le :  
06 juin 2018



# ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

Je, soussigné LAMACHE Timothée  
déclare être pleinement conscient 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'étudiant le 09/05/2018

# LISTE DES ENSEIGNANTS DE L'UFR SANTÉ D'ANGERS

**Directeur de l'UFR** : Pr Nicolas Lerolle

**Directeur adjoint de l'UFR et directeur du département de pharmacie** : Pr Frédéric Lagarce  
**Directeur du département de médecine** :

## PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

ABRAHAM Pierre	Physiologie	Médecine
ANNWEILER Cédric	Gériatrie et biologie du vieillissement	Médecine
ASFAR Pierre	Réanimation	Médecine
AUBE Christophe	Radiologie et imagerie médicale	Médecine
AUGUSTO Jean-François	Néphrologie	Médecine
AZZOUI Abdel Rahmène	Urologie	Médecine
BARON-HAURY Céline	Médecine générale	Médecine
BAUFRETON Christophe	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire	Médecine
BENOIT Jean-Pierre	Pharmacotechnie	Pharmacie
BEYDON Laurent	Anesthésiologie-réanimation	Médecine
BIGOT Pierre	Urologie	Médecine
BONNEAU Dominique	Génétique	Médecine
BOUCHARA Jean-Philippe	Parasitologie et mycologie	Médecine
BOUVARD Béatrice	Rhumatologie	Médecine
BOURSIER Jérôme	Gastroentérologie ; hépatologie	Médecine
BRIET Marie	Pharmacologie	Médecine
CAILLIEZ Eric	Médecine générale	Médecine
CALES Paul	Gastroentérologue ; hépatologie	Médecine
CAMPONE Mario	Cancérologie ; radiothérapie	Médecine
CAROLI-BOSC François-xavier	Gastroentérologie ; hépatologie	Médecine
CHAPPARD Daniel	Cytologie, embryologie et cytogénétique	Médecine
CONNAN Laurent	Médecine générale	Médecine
COUTANT Régis	Pédiatrie	Médecine
COUTURIER Olivier	Biophysique et médecine nucléaire	Médecine
CUSTAUD Marc-Antoine	Physiologie	Médecine
DE BRUX Jean-Louis	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire	Médecine
DESCAMPS Philippe	Gynécologie-obstétrique	Médecine
DINOMAIS Mickaël	Médecine physique et de réadaptation	Médecine
DIQUET Bertrand	Pharmacologie	Médecine
DUCANCELLA Alexandra	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière	Médecine
DUVAL Olivier	Chimie thérapeutique	Pharmacie
DUVERGER Philippe	Pédopsychiatrie	Médecine
EVEILLARD Mathieu	Bactériologie-virologie	Pharmacie
FANELLO Serge	Épidémiologie ; économie de la santé et prévention	Médecine
FAURE Sébastien	Pharmacologie physiologie	Pharmacie
FOURNIER Henri-Dominique	Anatomie	Médecine
FURBER Alain	Cardiologie	Médecine
GAGNADOUX Frédéric	Pneumologie	Médecine
GARNIER François	Médecine générale	Médecine
GASCOIN Géraldine	Pédiatrie	Médecine
GOHIER Bénédicte	Psychiatrie d'adultes	Médecine
GRANRY Jean-Claude	Anesthésiologie-réanimation	Médecine
GUARDIOLA Philippe	Hématologie ; transfusion	Médecine

GUILET David	Chimie analytique	Pharmacie
HAMY Antoine	Chirurgie générale	Médecine
HUNAULT-BERGER Mathilde	Hématologie ; transfusion	Médecine
IFRAH Norbert	Hématologie ; transfusion	Médecine
JEANNIN Pascale	Immunologie	Médecine
KEMPF Marie	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière	Médecine
LACCOURREYE Laurent	Oto-rhino-laryngologie	Médecine
LAGARCE Frédéric	Biopharmacie	Pharmacie
LARCHER Gérald	Biochimie et biologie moléculaires	Pharmacie
LASOCKI Sigismond	Anesthésiologie-réanimation	Médecine
LEGRAND Erick	Rhumatologie	Médecine
LERMITE Emilie	Chirurgie générale	Médecine
LEROLLE Nicolas	Réanimation	Médecine
LUNEL-FABIANI Françoise	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière	Médecine
MARCHAIS Véronique	Bactériologie-virologie	Pharmacie
MARTIN Ludovic	Dermato-vénérérologie	Médecine
MENEI Philippe	Neurochirurgie	Médecine
MERCAT Alain	Réanimation	Médecine
MERCIER Philippe	Anatomie	Médecine
PAPON Nicolas	Parasitologie mycologie	Pharmacie
PASSIRANI Catherine	Chimie générale	Pharmacie
PELLIER Isabelle	Pédiatrie	Médecine
PICQUET Jean	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire	Médecine
PODEVIN Guillaume	Chirurgie infantile	Médecine
PROCACCIO Vincent	Génétique	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
ROHMER Vincent	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
SAINT-ANDRE Jean-Paul	Anatomie et cytologie pathologiques	Médecine
SAULNIER Patrick	Biophysique pharmaceutique et biostatistique	Pharmacie
SERAPHIN Denis	Chimie organique	Pharmacie
SUBRA Jean-François	Néphrologie	Médecine
UGO Valérie	Hématologie ; transfusion	Médecine
URBAN Thierry	Pneumologie	Médecine
VAN BOGAERT Patrick	Pédiatrie	Médecine
VENIER Marie-Claire	Pharmacotechnie	Pharmacie
VERNY Christophe	Neurologie	Médecine
WILLOTEAUX Serge	Radiologie et imagerie médicale	Médecine

## MAÎTRES DE CONFÉRENCES

ANGOULVANT Cécile	Médecine Générale	Médecine
ANNAIX Véronique	Biochimie et biologie moléculaires	Pharmacie
BAGLIN Isabelle	Pharmacochimie	Pharmacie
BASTIAT Guillaume	Biophysique et biostatistique	Pharmacie
BEAUVILLAIN Céline	Immunologie	Médecine
BELIZNA Cristina	Médecine interne	Médecine
BELLANGER William	Médecine générale	Médecine
BELONCLE François	Réanimation	Médecine
BENOIT Jacqueline	Pharmacologie et pharmacocinétique	Pharmacie
BIERE Loïc	Cardiologie	Médecine
BLANCHET Odile	Hématologie ; transfusion	Médecine
BOISARD Séverine	Chimie analytique	Pharmacie
CAPITAIN Olivier	Cancérologie ; radiothérapie	Médecine
CASSEREAU Julien	Neurologie	Médecine
CHEVAILLER Alain	Immunologie	Médecine
CHEVALIER Sylvie	Biologie cellulaire	Médecine
CLERE Nicolas	Pharmacologie	Pharmacie
COLIN Estelle	Génétique	Médecine
DE CASABIANCA Catherine	Médecine générale	Médecine
DERBRE Séverine	Pharmacognosie	Pharmacie
DESHAYES Caroline	Bactériologie virologie	Pharmacie
FERRE Marc	Biologie moléculaire	Médecine
FLEURY Maxime	Immunologie	Pharmacie
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
LACOEUILLE Franck	Biophysique et médecine nucléaire	Médecine
LANDREAU Anne	Botanique et Mycologie	Pharmacie
LEGEAY Samuel	Pharmacologie	Pharmacie
LE RAY-RICHOMME Anne-Marie	Valorisation des substances naturelles	Pharmacie
LEPELTIER Elise	Chimie générale Nanovectorisation	Pharmacie
LETOURNEL Franck	Biologie cellulaire	Médecine
LIBOUBAN Hélène	Histologie	Médecine
MABILLEAU Guillaume	Histologie, embryologie et cytogénétique	Médecine
MALLET Sabine	Chimie Analytique et bromatologie	Pharmacie
MAROT Agnès	Parasitologie et mycologie médicale	Pharmacie
MAY-PANLOUP Pascale	Biologie et médecine du développement et de la reproduction	Médecine
MESLIER Nicole	Physiologie	Médecine
MOUILLIE Jean-Marc	Philosophie	Médecine
NAIL BILLAUD Sandrine	Immunologie	Pharmacie
PAPON Xavier	Anatomie	Médecine
PASCO-PAPON Anne	Radiologie et imagerie médicale	Médecine
PECH Brigitte	Pharmacotechnie	Pharmacie
PENCHAUD Anne-Laurence	Sociologie	Médecine
PETIT Audrey	Médecine et santé au travail	Médecine
PIHET Marc	Parasitologie et mycologie	Médecine
PRUNIER Delphine	Biochimie et biologie moléculaire	Médecine
RIOU Jérémie	Biostatistique	Pharmacie
ROGER Emilie	Pharmacotechnie	Pharmacie

SCHINKOWITZ Andreas	Pharmacognosie	Pharmacie
SIMARD Gilles	Biochimie et biologie moléculaire	Médecine
TANGUY-SCHMIDT Aline	Hématologie ; transfusion	Médecine
TRZEPIZUR Wojciech	Pneumologie	Médecine

#### AUTRES ENSEIGNANTS

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

#### **PAST**

CAVAILLON Pascal	Pharmacie Industrielle	Pharmacie
LAFFILHE Jean-Louis	Officine	Pharmacie
MOAL Frédéric	Physiologie	Pharmacie

#### **ATER**

FOUDI Nabil (M)	Physiologie et communication cellulaire	Pharmacie
HARDONNIERE Kévin	Pharmacologie - Toxicologie	Pharmacie
WAKIM Jamal (Mme)	Biochimie et biomoléculaire	Médecine

#### **AHU**

BRIS Céline	Biochimie et biologie moléculaires	Pharmacie
LEROUX Gaël	Toxico	Pharmacie
BRIOT Thomas	Pharmacie Galénique	Pharmacie
CHAPPE Marion	Pharmacotechnie	Pharmacie

#### **CONTRACTUEL**

VIAULT Guillaume	Chimie	Pharmacie
------------------	--------	-----------

# REMERCIEMENTS

## **A Madame le professeur Céline Baron,**

Vous m'avez fait l'honneur d'accepter la présidence de ce jury, je vous en suis très reconnaissant.

## **A Madame le docteur Nathalie Deshaies,**

Merci d'avoir accepté de diriger cette thèse, et d'avoir apporté vos précieux conseils tout le long de la progression de celle-ci,

## **A Monsieur le Professeur Laurent Connan,**

Merci d'avoir accepté la codirection de cette thèse et de votre implication dans le réalisation de ce travail,

**A Madame le professeur Béatrice Bouvard,** merci d'avoir accepté de juger ce travail de thèse,

**Aux amis Dieppois,** en particulier Clém, ami d'enfance toujours présent et Tom le voyageur.

**A mes amis d'externat,** éparpillés maintenant un peu partout en France et dans les DOM TOM, c'est toujours un immense plaisir de vous retrouver : les irréductibles Tinmar, Pierrot le fou, Sylvanus et la Diva Steve, Audrey la réunionnaise sans oublier Pierre, le bon vieux Padal, Diane et enfin Sophie.

**Au noyau angevin,** constitué de nouvelles belles rencontres ainsi que d'infaillibles rouennais, qui a fait d'Angers une destination prisée et de ces années une période qui restera gravée. Je pense évidemment à :

Benin la barquette et Cécile sans oublier leur petit pop-corn, l'union choletaise Caro et Max, sans oublier leur petite Faufau, Chacha et Max, Aldo Carraro et Bruno/Mariette, Juju, Ugo Rachid et Matou avec leur Petit Jojo, Marie La vendéenne, Théthé le surfeur musicos et Lhennou la bohème, les joyeux Gotgot le surfeur/VRP et Camille, l'incouchable Loulou et Cécile, Beubeu l'épileptique et Mague.

## **A ma Famille :**

**mes parents,** pour leur gentillesse, leur soutien et leur amour de tous les jours. Vous êtes formidables. Mon père pour m'avoir également transmis le goût en la médecine générale et non pas m'en écarter au fil des années passées,

**A mon frère Baz** pour ses délires de trachéotomiser tout le monde depuis qu'il regarde Grey's anatomy et sait que je suis en médecine **ainsi que Fanny et ma jolie petite nièce Ambre,**

**A ma géniale petite sœur Margot**, qui a un respect total pour moi car je suis le grand frère !

**A mes cousins :** Nils, Amélie, Astrid, Greg, Antoine, Mathilde.

**A mes oncles et tantes :** Yves et Michelle, Christine, Pia et Jean-Pierre.

**A mon oncle Pierre**, pour qui j'ai une pensée émue. Bien qu'éloigné tu as toujours pris soin de t'informer sur le devenir de chacun de tes neveux et nièces et tu leur as toujours transmis ton amour et ton admiration. La nouvelle de ton départ au moment de rédiger ces lignes m'attriste. Tu nous manqueras.

**A mes grands parents**, qui ne sont plus de ce monde mais qui, j'en suis sûr, auraient été fiers de moi,

**Et pour finir , bien sûr, à Emilie.** Merci d'être toujours à fond derrière moi et de m'aider à me transcender. Ton optimisme débordant et tes mille projets font, de partager la vie à tes côtés, une superbe aventure. Il me tarde de te rejoindre ! Je n'oublie pas non plus toute ta famille : Emmanuel et Véronique, Aurélie et Vincent et ??? (mystère) et enfin Eleonore.

## Liste des abréviations

# PLAN

<b>INTRODUCTION -----</b>	<b>1</b>
<b>MATERIELS ET METHODE -----</b>	<b>3</b>
<b>RESULTATS -----</b>	<b>6</b>
<b>DISCUSSION ET CONCLUSION-----</b>	<b>24</b>
<b>REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES -----</b>	<b>29</b>
<b>LISTE DES FIGURES -----</b>	<b>32</b>
<b>LISTE DES TABLEAUX -----</b>	<b>33</b>

## RESUME

**Introduction** : L'ostéoporose est une maladie générale diffuse du squelette conduisant à une fragilité osseuse et un risque accru de fracture. L'observance et la persistance des traitements antiostéoporotiques est très faible et en partie responsable d'un déclin de prise en charge. L'objectif de cette étude est d'identifier les pratiques efficaces pour l'amélioration de l'adhésion thérapeutique dans l'ostéoporose.

**Méthode** : une revue de la littérature a été réalisée. Les bases de données de Pubmed, science direct et Cochrane ont été consultées en employant les mots-clés suivants : adhésion, persistance, observance, ostéoporose et interventions. Les données de chaque article ont été extraites. La qualité du rapport et méthodologique de chaque article ont été évaluées au moyen d'échelles appropriées à chaque type d'étude.

**Résultats** : 21 articles ont été inclus dans l'étude sur 1296 recensés. Les interventions comprenaient des comparaisons de stratégies médicamenteuses pour 4 études et des actions éducatives pour 14 autres. Enfin, les 3 dernières études étaient des revues de la littérature. Une diminution de la fréquence d'administration des traitements était associée à une adhésion plus importante dans 3 études comparatives sur 4. Quant aux actions éducatives, leur efficacité n'intéressait qu'une partie d'entre elles.

**Discussion** : la simplification des dosages médicamenteux et certains schémas éducatifs s'avèrent globalement efficaces pour améliorer l'adhésion thérapeutique. Néanmoins, le manque de données sur l'adhésion thérapeutique des traitements plus récents appelle à la poursuite des études comparatives.

# INTRODUCTION

L'ostéoporose est une maladie générale diffuse du squelette caractérisée par une diminution de la résistance osseuse et une altération de la micro-architecture du tissu osseux trabéculaire, conduisant à une augmentation de la fragilité osseuse et à un risque accru de fractures non traumatiques.

Depuis 2011, sa prise en charge en France est en déclin avec une diminution constatée de l'ordre de 6% chaque année des ostéodensitométries, examen de référence au diagnostic, et de 10% pour la prescription des antiostéoporotiques. Cette évolution se fait en dépit des actualisations sur les recommandations(1) dans un but de simplification et de clarification pour les professionnels de santé.

Cette prise en charge suboptimale a pour conséquence une augmentation de la morbidité avec une augmentation des fractures par fragilité(3), de la mortalité et impacte sur le plan socio-économique. Des données de la caisse d'assurance maladie indiquent que le nombre de fractures conduisant à une hospitalisation chez les sujets de plus de 50 ans est passé de 150500 en 2011 à 165000 en 2013. Actuellement, pas moins de 377000 fractures dues à l'ostéoporose chaque année sont à déplorer en France. Les estimations fondées sur la dynamique actuelle font état d'une augmentation croissante qui atteindra son paroxysme en 2025 avec une incidence des fractures à 491000. Le coût engendré par la maladie atteindra 6,111 million d'euros soit une croissance de 26% par rapport à 2010. L'ostéoporose s'inscrit donc comme un enjeu de santé publique majeur. Cette dynamique n'est pas propre à la France(4-6).

Depuis plusieurs années, de nombreuses études ont été réalisées pour comprendre ce phénomène. Les obstacles à la prise en charge rencontrés impliquent à la fois les professionnels de santé et les patients. Ils se retrouvent à toutes les étapes, à la fois

diagnostique et thérapeutique. Le manque d'adhésion thérapeutique figure parmi les raisons principales. Ses causes sont multiples (6,7) comme les effets indésirables des médicaments, ou l'anxiété générée par la prise du médicament, ou encore la représentation erronée des patients sur la maladie.

L'objectif de cette étude est d'identifier les différentes actions menées ayant démontré une efficacité sur l'adhésion du patient au traitement de l'ostéoporose.

## **MATERIELS ET METHODE**

Une revue de la littérature a été réalisée. Le travail de recherche et l'analyse de données ont été effectués par un seul chercheur, l'auteur de cette thèse.

Cette étude a repris les critères décrits par les recommandations internationales PRISMA-P, afin d'assurer au maximum son objectivité et sa reproductibilité.

La recherche documentaire a été faite à l'aide du portail informatique de la bibliothèque universitaire d'Angers. Les bases de données MEDLINE via l'interface Pubmed, The Cochrane Library et Science Direct ont été interrogées. Pour chacune des bases de données, une équation de recherche a été élaborée.

Les mots-clés suivants ont été utilisés : osteoporosis, adherence, observance, compliance, persistence, intervention.

La recherche dans un objectif d'exhaustivité a été complétée par la littérature grise.

La sélection des articles s'est faite en trois étapes : après lecture du titre seul, après lecture du résumé et enfin après lecture intégrale de l'article. Les équations sont précisées dans le tableau 1.

**Tableau 1 : équations de recherche pour chacune des bases de données consultées**

Base de donnée	Équation de recherche
Pubmed	((osteoporosis[Title]) AND ((adherence OR compliance OR persistence) AND intervention*)) OR ("Patient Compliance"[Mesh]) AND "Osteoporosis/drug therapy"[Mesh])
Cochrane et Science direct	«osteoporosis» in Record Title  AND (adherence OR compliance OR persistence) AND intervention* in Title, Abstract, Keywords in Other Reviews'
Google Scholar	(allintitle: osteoporose) AND intervention* AND (adhesion OR observance OR persistance)

Les critères d'inclusion étaient les suivants :

- langue des articles : articles en français ou en anglais
- population étudiée: population ostéoporotique traitée par médicaments référencés dans le traitement de l'ostéoporose
- stratégie de prise en charge : pratiques cliniques visant l'amélioration de l'adhésion thérapeutique
- études incluses : essais contrôlés, méta-analyses, revues de la littérature, études de cohortes prospectives
- critère de jugement principal : l'adhésion thérapeutique

Ont été exclus de l'étude, les articles se référant à une population d'étude traitée uniquement par calcium et/ou vitamine D, une population ostéoporotique associée à une autre pathologique spécifique décrite.

Les données des articles inclus ont été extraites et intégrées dans une grille de lecture permettant l'évaluation de chaque article.

L'analyse de la qualité méthodologique de chaque article sélectionné a été faite au moyen d'une échelle de référence appropriée à chaque type d'étude.

La qualité du rapport des données des revues systématiques a été évaluée à l'aide de la checklist Prisma et par la grille AMSTAR en ce qui concerne l'évaluation de la qualité méthodologique.

La qualité du rapport des essais cliniques a été analysée à l'aide de la checklist CONSORT, leur qualité méthodologique au moyen du score de JADAD pour les essais cliniques randomisés et l'échelle de Newcastle-Ottawa pour les essais non randomisés.

Pour les études observationnelles, une grille STROBE pour l'évaluation de la qualité du rapport a été employée.

L'adhésion thérapeutique, critère principal de cette étude, est l'association de deux notions : l'observance et la persistance.

L'observance selon les critères WHO se définit comme le respect des prescriptions faites par le médecin, elle se mesure généralement par le MPR (medication possession ratio) qui est le rapport des doses prises sur le total de doses prescrites sur une période donnée.

La persistance se définit, quant à elle, toujours selon les critères WHO, comme la durée de la prise médicamenteuse avant interruption prolongée. Elle se mesure classiquement en jours.

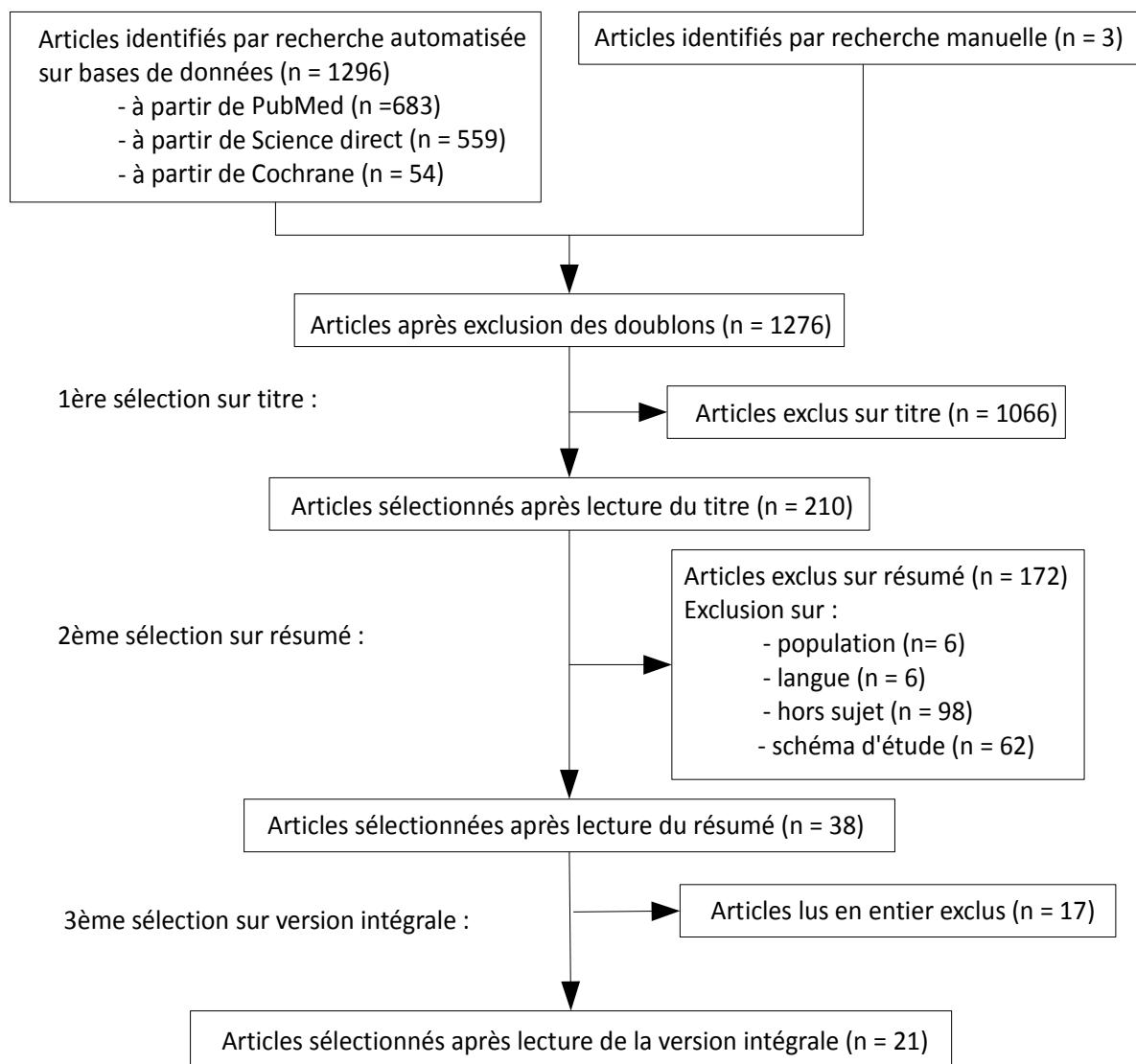
# RÉSULTATS

La stratégie de recherche a initialement aboutit à 1296 articles.

Après exclusion sur lecture des titres et abstracts, et élimination des doublons, 38 articles ont été lus dans leur intégralité et finalement 21 ont été inclus dans la revue (cf Figure 1).

Il y avait 12 essais cliniques randomisés (ECR), 1 un essai clinique non randomisé, 3 revues systématiques de la littérature, 4 études observationnelles prospectives et 1 étude interventionnelle prospective.

Figure 1. Diagramme des flux



## **I. Caractéristiques des études**

Les dates de publication des articles inclus s'étaient de 2006 à 2015. La population étudiée était des patients atteints d'ostéoporose sous traitement ou nouvellement traités. Elle concernait majoritairement des femmes dans 12 études et une population atteinte de fracture de fragilité dans 2 études, confirmée par ostéodensitométrie dans l'une d'elle. 2 articles s'intéressaient à la fois à une population ostéoporotique mais également ostéopénique recevant un traitement. 15 articles évaluaient l'adhésion thérapeutique à savoir à la fois l'observance et la persistance au traitement, 2 seulement la persistance et 4 l'observance uniquement. Les interventions proposées étaient diverses avec une tendance aux actions éducatives et pratiques d'intensification du suivi et de l'information du patient ainsi que des comparaisons de stratégies médicamenteuses.

## **II. Les interventions**

### **1. Les stratégies médicamenteuses**

Parmi les études sélectionnées, 4 études se sont intéressées à la comparaison de différents régimes médicamenteux. Une amélioration de l'adhésion thérapeutique est associée à une diminution dans la fréquence d'administration des molécules dans 2 études sur 3. La dernière étude a montré que la liberté et le choix du patient dans l'horaire de prise de son traitement est un critère associé à une bonne observance et persistance.

Dans l'étude de Freemantle et al, une supériorité dans l'adhésion thérapeutique a été trouvée pour le traitement par Denosumab en injection tous les 6 mois par rapport à l'alendronate en prise hebdomadaire(9). A 12 mois, 11,9% des étaient non adhérents sous Denosumab contre 23,4% sous alendronate (IC à 95% de 1,3 à 19,7).

Dans l'étude de Confavreux et al, les traitements journaliers montraient des taux de persistance les plus bas allant de 10% pour les biphosphonates à 16% pour le ranélate de

strontium et enfin 34% pour le raloxifene. Les biphosphonates mensuels avaient un taux de persistance meilleur (50%) que ceux pris de façon hebdomadaire (37%)(9).

Un autre biphosphonate à dispensation hebdomadaire, le risedronate, a été comparé à l'Ibandronate, biphosphonate à prise mensuelle dans l'étude de Gold et al(10). Elle montrait une supériorité du traitement hebdomadaire en terme d'adhésion thérapeutique dans l'échantillon global mais également dans la population nouvellement traitée en terme de persistance. l'observance moyenne pour le risedronate contre l'ibandronate de mai à novembre 2005 était significativement différente pour l'échantillon global ( $83.3 \pm 17.0\%$  vs.  $78.5 \pm 20.4\%$ , respectivement;  $p < 0.0001$ ), mais pas pour les patients ayant récemment débuté le traitement ( $79.0 \pm 20.7\%$  vs.  $78.0 \pm 20.9\%$ , respectivement;  $p = 0.34$ ). La persistance moyenne pour le risedronate contre l'ibandronate de mai à novembre 2005 était significativement différente ( $p < 0.0001$ ) pour l'échantillon global ( $144.3 \pm 55.5$  jours vs.  $100.1 \pm 67.4$  jours, respectivement) comme pour les patients nouvellement sous traitement ( $103.5 \pm 66.4$  jours vs.  $92.1 \pm 65.9$  jours, respectivement).

La dernière de ces études est celle d'Oral et al., qui à la différence des précédentes, comparait l'adhésion d'une même molécule, le risedronate, selon plusieurs régimes horaires, fixe ou libre. Une différence significative en faveur du régime flexible était retrouvée pour la persistance au traitement avec (86.0%) de patients persistants contre (78.9%) ( $p=0.0306$ ) dans le régime fixe. En revanche, aucune différence significative pour l'observance n'était notée(11).

La revue de littérature de Hiligsmann et al. retrouvait également des résultats d'études en faveur de la simplification du dosage des traitements antiostéoporotiques avec l'étude de Cooper et al. pour laquelle un bénéfice était constaté pour l'utilisation de l'ibandronate mensuel associé à un programme de soutien éducatif vis à vis de l'alendronate hebdomadaire (12).

## 2. L'éducation thérapeutique et le suivi

Les 14 études interventionnelles restantes s'intéressaient à des démarches éducatives et sollicitaient différents intervenants, types d'interaction, moyens et fréquence de suivi que ceux rencontrés dans les soins courants.

La plupart des interventions délivrait des informations générales sur l'ostéoporose. Leur suivi était pour 3 d'entre elles effectuées par entretiens physiques(13-15), 2 par entretiens téléphoniques (16,17)et les 6 autres au moyen d'une approche diverse, plus large associant l'envoi de brochures ou mails et des entretiens physiques et/ou téléphoniques. (18-23)

Deux autres études ont voulu analyser l'impact d'une information supplémentaire donnée au patient sur l'adhésion thérapeutique. L'une apportait des renseignements sur le risque fracturaire du patient calculée par le score Defra (score dérivé du score FRAX)(24) et l'autre sur l'évolution des biomarqueurs osseux sous traitement.(25)

Enfin, une étude évaluait l'importance des compétences médicales sur l'adhésion thérapeutique. (27).

## 3. Les revues de la littérature

Trois études concernaient des revues de littérature rassemblant pour 2 d'entre elles l'exhaustivité des interventions ayant pour objectif une amélioration de l'adhésion thérapeutique (13,28). Quant à la dernière elle se concentrait uniquement sur les interventions éducatives (29).

Tableau 2 : Caractéristiques et résultats des études sélectionnées

Titre / Auteur / Année	Schéma d'étude	Lieu d'étude	Population étudiée	Stratégie de prise en charge / suivi / critère de jugement principal	Résultats	Qualité de l'étude
<b>A telephone-based intervention for increasing the use of osteoporosis medication: a randomized controlled trial</b> Waalen et al. 2009(16)	ECR*		Femmes ostéoporotiques de 60 ans et plus	<b>Entretiens téléphoniques et suivi adapté à la réponse.</b> <b>Suivi</b> sur 1 an. <b>Critère de jugement</b> : taux d'utilisation de médicaments à 1 an.	<u>75/109 soit 68,8%</u> dans le groupe interventionnel <u>vs 46/102 soit 45,1% (p&lt;0,001)</u>	JADAD modifié 3/5 et CONSORT 22/25
<b>Can Educational Interventions Improve Osteoporotic Women's Adherence to Treatment? A Literature Review</b> Alvaro et al 2015(28)	Revue systématique de la littérature	-	Femmes ostéoporotiques	<b>Education sur l'hygiène de vie et sur les médicaments.</b>  <b>Critère de jugement principal</b> : adhésion thérapeutique.	<p><b>Sur 7 études sélectionnées sur l'adhésion, 4 montraient leur efficacité :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Montori et al. (2011)</u> par l'usage d'une aide à la décision thérapeutique .</li> <li>- <u>Clowes et al. (2004)</u> par un suivi infirmier avec entretiens physiques individuels .</li> <li>- <u>Lai et al. (2011)</u> par un renforcement éducatif exercé par le pharmacien et l'usage d'une brochure informative sur l'ostéoporose.</li> <li>- <u>Sewerynek et al. (2013)</u> par entretiens et suivi téléphonique infirmier à 3 et 9 mois, et dosage du bilan phosphocalcique urinaire et sanguin et des phosphatases alcalines.</li> </ul> <p><b>Dans les 3 autres articles, les actions étaient inefficaces :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Guilera et al. (2006)</u>, <u>Silverman et al. (2012)</u> par l'emploi de matériel éducatif comme des brochures informatives sur l'ostéoporose</li> <li>- <u>Tuzun et al. (2013)</u> par l'emploi de brochures informatives et d'un suivi téléphonique incitant à la lecture des brochures.</li> </ul>	PRISMA 21/27 et AMSTAR 5/11

Titre/Auteur/Année	Schéma d'étude	Lieu d'étude	Population étudiée	Stratégie de prise en charge/suivi/critère de jugement principal	Résultats	Qualité de l'étude
<b>Compliance and persistence to oral bisphosphonate therapy following initiation within a secondary fracture prevention program: a randomised controlled trial of specialist vs. non-specialist management</b>  Ganda et al. 2013(13)	ECR	Sydney, Australie	Patients présentant une fracture ostéoporotique	<b>Initiation du traitement et suivi au sein du programme de prévention fracturaire VS initiation au sein de la filière et suivi par le généraliste.</b>  <b>Suivi sur 2 ans</b>  <b>Critère de jugement :</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>– <u>observance</u> calculée par MPR*** et pourcentage de population observante (avec sujet observant si MPR &gt;ou= 0,8) ;</li> <li>– <u>persistent</u>, ou durée avant interruption d'au moins 90j</li> </ul>	<b>Pas de différence significative entre les 2 groupes.</b>  <b>Population observante de 49% dans le groupe interventionnel VS 47% dans le groupe contrôle .</b>  <b>Persistent à 2 ans de 64% dans le groupe interventionnel contre 61% dans le groupe contrôle.</b>	JADAD modifié 2/5 et CONSORT 21/25
<b>Compliance, persistence, and preference outcomes of postmenopausal osteoporotic women receiving a flexible or fixed regimen of daily risedronate</b>  Oral et al. 2015(11)	ECR	Turquie et Pologne	Femmes ostéoporotiques sous risedronate	<b>Comparaison entre régime à horaire fixe et régime à horaire flexible sur 26 semaines.</b>  <b>Critère de jugement principal :</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>– <u>observance</u> exprimée en pourcentage par le calcul du MPR et avec patient défini comme observant si MPR&gt;50% ;</li> <li>– <u>persistent</u> : patient défini comme persistant si durée de prise sans interruption de 26 semaines.</li> </ul>	<b>Différence significative en faveur du régime flexible pour la persistent au traitement avec (86.0%) de patients persistants contre (78.9%) (p=0.0306) dans le régime fixe.</b>  <b>Pas de différence significative pour l'observance.</b>	JADAD modifié 3/5 et CONSORT 19/25

Titre / Auteur / Année	Schéma d'étude	Lieu d'étude	Population étudiée	Stratégie de prise en charge/suivi/critère de jugement principal	Résultats	Qualité de l'étude
<b>Effect of monitoring bone turnover markers on persistence with risedronate treatment of postmenopausal osteoporosis</b>  Delmas et al. 2007(25)	ECR	Multicentrique (21 pays)	Femmes ostéoporotiques sous risedronate	<b>Renforcement par information des variations des biomarqueurs osseux</b> N-telopeptide 1 auprès des patients  <b>Critère de jugement principal :</b> <u>persistance</u> exprimée en jours (avant interruption du traitement) .  <b>Durée du suivi non précisée.</b>	<b>Le type de message délivré sur la variation des biomarqueurs influence la persistance de façon significative :</b> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>en cas de diminution</b> des biomarqueurs, les patients étaient plus persistants comparés au groupe contrôle, probabilité d'interruption réduit de 29% avec Hasard Ratio (HR) à 0.71, avec intervalle de confiance (IC) à 95% (0.53–0.95); p=0.020 ;</li> <li><b>en cas d'augmentation</b> les patients renforcés étaient moins persistants HR à 2,22 avec IC95% (1,27-3,89) ; p=0,005 ;</li> <li><b>en cas de réponse stable</b> : aucune incidence rencontrée HR 1,02 avec IC 95%(0,74-1,40 ; p=0,920</li> </ul>	JADAD modifié 3/5 et CONSORT 22/25

Titre / Auteur / Année	Schéma d'étude	Lieu d'étude	Population étudiée	Stratégie de prise en charge/suivi/critère de jugement principal	Résultats	Qualité de l'étude
<b>Effects of pharmaceutical care on adherence and persistence to bisphosphonates in postmenopausal osteoporotic women</b>  Lai et al. 2010(18)	ECR	Malaisie	Femmes ostéoporotiques	<b>Implication du pharmacien</b> : informations initiales sur l'ostéoporose et son traitement avec remise d'une brochure et suivi téléphonique régulier du patient.  <b>Suivi</b> sur 1 an.  <b>Critères de jugement principal</b> : adhésion (exprimée en pourcentage de patients observants (respect des doses prescrites) et persistants) et persistance.  <b>Trois méthodes de mesure</b> : rapport oral direct, écrit daté par le patient et comptabilisation des emballages vides	<b>Amélioration significative</b> à 6 et 12 mois dans le groupe interventionnel par rapport écrit ( $96.17\% \pm 10.95$ dans le groupe contrôle vs $97.97 \pm 5.25$ dans le groupe interventionnel $p=0,04$ ) et par comptabilisation des emballages.  <b>Pas de différence significative sur l'adhésion ni sur la persistance</b> à 1 an entre les deux groupes.	JADAD modifié 3/5 et CONSORT 17/25
<b>Final results of the DAPS (Denosumab Adherence Preference Satisfaction) study: a 24-month, randomized, crossover comparison with alendronate in postmenopausal women</b>  Freemantle et al 2011 (8)	ECR (étude croisée)	USA, Canada	Femmes de 55ans ou plus avec ostéo densitométrie entre -2 et -4	<b>Comparaison entre un traitement par denosumab et alendronate à prise hebdomadaire.</b>  <b>Suivi</b> sur 2 ans.  <b>Critères de jugement :</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>observance</u> (MPR fixé à 80% des doses prescrites pour déterminer l'observance de l'alendronate et au moins 2 injections à 6 mois d'écart pour déterminer un patient observant sous denosumab, exprimée en pourcentage) ;</li> <li>- <u>persistent</u> (prise sans interruption prolongée avec au moins 2 prises dans le mois précédent l'arrêt de l'étude sous alendronate et prise des 2 injections pour le denosumab, exprimée en pourcentage).</li> </ul>	Les femmes après avoir alternativement essayé les 2 traitements étaient <b>significativement plus adhérentes, observantes et persistantes avec le denosumab</b> en injection SC tous les 6 mois qu'avec l'alendronate pris une fois par semaine .  A La fin des 12 mois, <u>11.9%</u> des sujets étaient <u>non adhérents</u> sous denosumab contre <u>23.4%</u> sous alendronate soit une différence de <u>10.5%</u> ( <u>95% IC [1.3%, 19.7%]</u> ).  Ces résultats correspondent à la préférence des patients envers le denosumab sur les scores de préférence moyen obtenus à chaque visite ( $p<0,001$ ).	JADAD modifié 3/5 et CONSORT 22/25

Titre / Auteur / Année	Schéma d'étude	Lieu d'étude	Population étudiée	Stratégie de prise en charge/suivi/critère de jugement principal	Résultats	Qualité de l'étude
<b>How the knowledge of fracture risk might influence adherence to oral therapy of osteoporosis in Italy: the ADEOST study</b>  Gonnelli et al. 2016(24)	ECR	Italie	Femmes ostéoporotiques de + 50 ans sous Biphosphonates oraux/ranélate de strontium/SERM	<b>Information des patientes sur leur risque fracturaire par l'algorithme Defra</b> (dérivé du score FRAX).  <b>Suivi</b> sur 1 an.  <b>Critère de jugement :</b> <u>Observance</u> mesurée par questionnaire à 12 mois en utilisant l'échelle MMAS (morisky medication adherence scale) avec score au moins à 2/4 définissant une bonne observance	<b>Amélioration dans le groupe interventionnel de l'observance et de la persistance sans différence significative</b>  217/374 soit <u>58,1%</u> patients <b>observants</b> dans le groupe contrôle contre 229/357 soit <u>64,2%</u> dans le groupe interventionnel ;  234/374 ( <u>62,6%</u> ) patients <b>persistants</b> dans le groupe contrôle contre 238/357 ( <u>66,8%</u> ) dans le groupe interventionnel.	JADAD modifié 3/5 et CONSORT 18/25
<b>Impact of interactive voice response technology on primary adherence to bisphosphonate therapy: a randomized controlled trial</b>  Cizmic et al. 2015(19)	ECR	USA, Colorado	Patients ostéoporotiques ou ostéopéniques nouvellement traitées sous Biphosphonates	<b>Appel téléphonique en cas d'absence de prise de Biphosphonates à 14 jours de l'initiation de la prescription et suivi d'un courrier en cas de situation inchangée 1 semaine plus tard.</b>  <b>Suivi</b> sur 6 mois.  <b>Critère de jugement principal :</b> <u>persistance</u> exprimée en pourcentage de patients toujours sous BP à 25 jours de l'initiation.  <b>Critère de jugement secondaire :</b> <u>observance</u> sur 6 mois mesurée au moyen du MPR	<b>Différence significative</b> entre les patients <b>persistants</b> dans le groupe interventionnel et le groupe contrôle ( <u>62/127, 48.8 %</u> vs. <u>36/118, 30.5 %</u> , <u>OR non ajusté=2.17, 95 % CI=1.29–3.67</u> ).  <b>Après ajustement</b> à l'âge, le sexe, l'histoire ostéodensitométrique et les antécédents de fracture, <u>l'OR</u> pour l'adhésion primaire du groupe interventionnel VS contrôle était de <u>2.30 (95 % CI 1.34–3.94)</u> .  Sur 6 mois, l' <b>observance</b> moyenne était <b>significativement plus élevée</b> dans le groupe interventionnel ( <u>MPR à 69 % (95%IC[61–77])</u> que dans le groupe contrôle ( <u>60 % (95%IC[49–71])</u> ) ;(p<0.001).	JADAD modifié 3/5 et CONSORT 24/25

Titre / Auteur / Année	Schéma d'étude	Lieu d'étude	Population étudiée	Stratégie de prise en charge/suivi/critère de jugement principal	Résultats	Qualité de l'étude
<b>Improving adherence to and persistence with oral therapy of osteoporosis</b>  Bianchi et al. 2015(20)	ECR	Italie	Femmes ostéoporotiques traitées pour la première fois	<b>Intensification de l'implication des patients et soignants par différents rappels mémoire pour la prise médicamenteuse associés ou non à des appels téléphoniques et des entretiens.</b>  <b>Suivi sur 1 an.</b>  <b>Critère de jugement principal :</b> <u>adhésion</u> (équivalent dans cette revue à l'observance) ;  <b>Critère de jugement secondaire :</b> persistance	<b>Pas de différence significative</b> <u>sur le critère de jugement principal et secondaire</u> de l'intervention sur l'adhésion et la persistance ; mais amélioration significative à l'initiation du traitement retrouvée chez les patientes avec renforcement.	JADAD modifié 2/5 et CONSORT 19/25
<b>Influence of patient training on persistence, compliance, and tolerability of different dosing frequency regimens of bisphosphonate therapy: An observational study in Turkish patients with postmenopausal osteoporosis</b>  Akarirmak et al. 2016(21)	Etude observationnelle prospective, multicentrique	Turquie	Femmes ostéoporotiques sous BP ou sans traitement.	<b>Réception d'un kit d'informations sur l'ostéoporose avec brochures puis appels téléphoniques incitatifs à la lecture des brochures en vue d'entretiens physiques tous les 3 mois.</b>  <b>Suivi sur 1 an.</b>  <b>Critère de jugement principal composite :</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>observance</u> (appréciée selon le MPR, patient observant si le MPR &lt; 50%, partiellement observant si MPR entre 50 et 75%, observant si MPR &gt; 75% et totalement observante si MPR à 100%) ;</li> <li>- <u>persistence</u> (exprimée en jours, correspond au nombre de jours entre l'initiation et le début d'une phase d'interruption d'au moins 30 jours) ;</li> <li>- <u>survenue d'effet indésirable</u>.</li> </ul>	<b>Pas de différence significative entre les 2 groupes sur 1 an :</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 79.3% dans le groupe entraîné <u>contre</u> 79.5% de patients jugés <b>persistants</b> dans le groupe contrôle à 1 an.</li> <li>- proportion de patients jugés <b>observants</b> (MPR&gt;75%) à la fin de l'étude était de <u>87,3%</u> dans le groupe entraîné <u>contre</u> 86% dans le groupe contrôle.</li> </ul> Mais patients <u>significativement plus observants</u> dans le groupe entraîné par rapport au groupe contrôle <b>à 3 et 6 mois</b> : (47.2% vs 40%, p =0.021) à 3 mois et (47.3% vs 37.6%, p = 0.003) à 6 mois.	STROBE 20/22

Titre / Auteur / Année	Schéma d'étude	Lieu d'étude	Population étudiée	Stratégie de prise en charge/suivi/critère de jugement principal	Résultats	Qualité de l'étude
<b>Influence of social competence of physicians on patient compliance with osteoporosis medications-- a study on Polish postmenopausal women</b>  Bryl et al. 2012 (26)	Etude observationnelle prospective	Pologne	Femmes ostéoporotiques sous BP hebdomadaire (alendronate)	<b>Comparaison de l'impact des compétences sociales du praticien sur l'observance</b>  <b>Critère de jugement principal :</b> <u>l'observance</u> , mesurée par comptabilisation des emballages vides.	Les compétences du praticien (une <b>relation</b> plus proche <b>intimiste, adaptée</b> à l'individu) semble <b>plus efficace</b> pour augmenter l'adhésion thérapeutique.	STROBE 15/22
<b>Interventions to improve adherence and persistence with osteoporosis medications: a systematic literature review</b>  Gleeson et al 2009 (28)	Revue systématique de la littérature	-	Patients ostéoporotiques	<b>Identification des interventions visant l'amélioration de l'adhésion et de la persistance dans l'ostéoporose.</b>  <b>Critère de jugement principal :</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>observance</u> mesurée par le MPR</li> <li>- persistance.</li> </ul>	<p><b>Au total, 5 études sur 7 jugent l'observance dont 3 montrent une amélioration significative de leur intervention (<math>p \leq 0.05</math>) :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Cook et al. (2007)</u> par un programme de conseils téléphoniques robuste.</li> <li>- <u>Clowes et al (2004)</u> par 2 interventions (bras A : suivi par entretiens par des infirmières ; bras B : même suivi avec résultats de la réponse thérapeutique (évolution des biomarqueurs osseux) communiqués au patient (bras A MPR à 68%, taille de l'effet 0.53; bras B : 63%, taille de l'effet 0.42) contre MPR à 42% dans le groupe contrôle</li> <li>- <u>Cooper et al. (2006)</u> montre qu'à 6 mois les patients sous ibandronate mensuel avec programme d'informations sur l'ostéoporose sont à 75% adhérents contre 68% des utilisateurs de l'alendronate hebdomadaire.</li> </ul> <p><b>5 études sur 7 jugent la persistance, 1 retrouve une amélioration significative :</b> <u>Cooper et al.(2006)</u> montre que l'ibandronate donne des résultats de persistance plus important que l'alendronate 57% contre 39%.</p>	PRISMA 24/27 et AMSTAR 10/11

Titre / Auteur / Année	Schéma d'étude	Lieu d'étude	Population étudiée	Stratégie de prise en charge/suivi/critère de jugement principal	Résultats	Qualité de l'étude
<b>Interventions to improve osteoporosis medication adherence and persistence: a systematic review and literature appraisal by the ISPOR Medication Adherence &amp; Persistence Special Interest Group</b>  Hiligsmann et al. 2013(12)	Revue systématique de la littérature	-	Patients sous traitements anti ostéoporotiques	<b>Identification des Interventions les plus efficaces pour l'amélioration de l'adhésion thérapeutique dans l'ostéoporose.</b>  <b>Critère de jugement principal : l'adhésion thérapeutique (équivalent à l'observance) et/ou persistance</b>	<b>Sur 12 études concernant l'adhésion, 9 avaient une amélioration significative de leur intervention :</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>– <u>Clowes et al</u> par un suivi infirmier (bras A) ou par un suivi infirmier avec communication de l'évolution des biomarqueurs osseux (Bras B)</li> <li>– <u>Les études de Cook et al. et de Nielsen et al.</u> par l'éducation thérapeutique avec entretiens motivationnels téléphoniques et séances de groupes</li> <li>– <u>Les études de Cooper et al., de Freemantle et al. et de Kendler et al.</u> par la simplification des dosages médicamenteux,</li> <li>– <u>Montori et al.</u> par l'utilisation d'une aide à la décision thérapeutique,</li> <li>– <u>Lai et al. et Heilmann et al.</u> par l'intervention éducative du pharmacien</li> </ul> <b>Enfin, 4 études sur 13 évaluant la persistance retrouvaient une efficacité de leur intervention : <u>Cooper et al.</u>, <u>Freemantle et Al</u>, <u>Kendler et al.</u>, <u>Yuksel et al.</u> par l'éducation thérapeutique menée par le pharmacien.</b>	PRISMA 23/27 et AMSTAR 8/11

Titre / Auteur / Année	Schéma d'étude	Lieu d'étude	Population étudiée	Stratégie de prise en charge/suivi/critère de jugement principal	Résultats	Qualité de l'étude
<b>Patient preference and adherence: comparative US studies between two bisphosphonates, weekly risedronate and monthly ibandronate</b> Gold et al. 2006(10)	Etude de cohorte prospective et comparative	USA	Femmes ostéoporotiques de 50 ans ou plus	<b>Comparaison entre un régime par risedronate hebdomadaire et un régime par ibandronate mensuel.</b>  <b>Suivi sur 6 mois.</b>  <b>Critère de jugement principal composite :</b> – <u>observance</u> définie comme le respect de la prise des doses prescrites, exprimée en pourcentage; – <u>persistent</u> définie comme la durée pendant laquelle le patient reste sous traitement, exprimée en jours.	<b>L'observance moyenne du risedronate contre l'ibandronate était respectivement significativement différente pour l'échantillon global : <math>(83.3 \pm 17.0\%)</math> vs. <math>(78.5 \pm 20.4\%)</math>; <math>p &lt; 0.0001</math></b> , <b>Sauf pour les patients ayant récemment débuté le traitement : <math>(79.0 \pm 20.7\%)</math> vs. <math>(78.0 \pm 20.9\%)</math>; <math>p = 0.34</math></b>  <b>La persistance moyenne pour le risedronate contre l'ibandronate était respectivement significativement différente (<math>p &lt; 0.0001</math>) pour l'échantillon global : <math>144.3 \pm 55.5</math> jours vs. <math>100.1 \pm 67.4</math> jours,</b> <b>comme pour les patients nouvellement sous traitement : <math>103.5 \pm 66.4</math> jours vs. <math>92.1 \pm 65.9</math> jours, respectivement</b>	STROBE 21/22
<b>Osteoporosis telephonic intervention to improve medication regimen adherence: a large, pragmatic, randomized controlled trial</b> Solomon et al. 2012(22)	ECR	USA, Pennsylvanie	Patients ostéoporotiques débutant un traitement	<b>Education thérapeutique par <u>mail</u> au nombre de 7 sur l'exercice, la prévention des chutes, les apports calciques et <u>10 entretiens motivationnels</u> téléphoniques avec adaptation à la personne et conseils en lien aux problématiques rencontrées versus éducation par mail seule.</b>  <b>Suivi sur 1 an.</b>  <b>Critère de jugement principal : l'<u>observance</u> mesurée par le MPR</b>  <b>critère de jugement secondaire : la <u>persistent</u>.</b>	<b>Pas de différence significative</b> bien que l'intervention montre tout de même une amélioration sur le critère principal : sur un an de suivi, le MPR médian était de 49% (Interquartile 7–88%) dans le groupe interventionnel contre 41% (Interquartile 1–86%) dans le groupe contrôle ( $P$ de Kruskal-Wallis test = 0.074).  Seule l'analyse des sous groupes a montré une différence significative de l'intervention chez les patients entre 65 et 74 ans (le MPR median dans le groupe intervention = 48%, contre un MPR dans le groupe contrôle = 31%) comparé au groupe des plus de 75 ans pour lequel le MPR médian dans le groupe interventionnel = 49%.	JADAD modifié 3/5 et CONSORT 20/25

Titre / Auteur / Année	Schéma d'étude	Lieu d'étude	Population étudiée	Stratégie de prise en charge/suivi/critère de jugement principal	Résultats	Qualité de l'étude
<b>Patient education in groups increases knowledge of osteoporosis and adherence to treatment: a two-year randomized controlled trial</b>  Nielsen et al. 2010(14)	ECR	Danemark	Patients ostéoporotiques	<p><b>Participation à un programme éducatif multidisciplinaire</b> (médecins, nutritionniste, physiothérapeute et infirmières) de groupes de 8 à 12 patients sur le thème spécifique de l'ostéoporose s'étalant sur 4 semaines à raison de 4h/semaine.</p> <p><b>Suivi</b> sur 2 ans.</p> <p><b>Critère de jugement principal :</b> <u>connaissance</u> du patient sur l'ostéoporose <u>et adhésion thérapeutique</u> par auto questionnaires</p> <p>Définition de l'adhésion comme la prise correcte des médicaments à l'horaire approprié.</p>	<p>300 participants et 150 randomisés dans chaque groupe sans différence significative entre les 2 groupes concernant le sexe, l'âge, le niveau d'éducation, les connaissances,</p> <p><b>Le score de connaissance est resté supérieur de façon significative</b> dans le groupe interventionnel tout au long de l'étude avec un score médian à 24 mois de 24/28 contre 22/28 avec <math>P&lt;0.001</math></p> <p><b>Taux d'adhésion à 92%</b> dans le groupe interventionnel à 24 mois <u>contre 80%</u> dans le groupe contrôle avec <u>p à 0.006</u></p>	JADAD modifié 2/5 et CONSORT 19/25

Titre / Auteur / Année	Schéma d'étude	Lieu d'étude	Population étudiée	Stratégie de prise en charge/suivi/critère de jugement principal	Résultats	Qualité de l'étude
<b>Persistence at 1 year of oral antosteoporotic drugs: a prospective study in a comprehensive health insurance database</b>  Confavreux et al. 2012(9)	Etude observationnelle prospective comparative	France	Femmes ostéoporotiques de 45 ans ou plus débutant un traitement contre l'ostéoporose	<b>Comparaison des médicaments antiostéoporotiques à l'exception des biphosphonates IV et du téripalatide</b>  <b>Suivi sur 1 an.</b>  <b>Critère de jugement principal :</b> persistance définie par la durée de la continuité des prises depuis l'initiation, évaluée par les données de l'assurance maladie sur le nombre de médicaments délivrés.  Mesure Binaire : était considéré comme persistant un patient prenant son traitement pour 365 jours sans interruption	2419 femmes recrutées, Le taux global de persistance était de 34% (n=818/2419) et variait significativement selon les médicaments et leur régime propre (test log-rank P 0.001). Les traitements journaliers montraient des taux de persistance les plus bas allant de 10% pour les biphosphonates à 16% pour le ranélate de strontium et enfin 34% pour le raloxifène. Les biphosphonates mensuels avaient un taux de persistance meilleur (50%) que ceux délivrés de façon hebdomadaire (37%).  <b>En analyse multivariée</b> incluant les covariables suivantes : âge, test ostéodensitométrique, CTX après prescription ou antécédent de fracture, la persistance était également liée de façon indépendante à la nature du régime médicamenteux. Ainsi en prenant comme référence les BP hebdomadaire on retrouvait que les BP mensuels étaient associés indépendamment à une meilleure persistance avec un hazard ratio (HR) à 1.32 (1.10; 1.57), P 0.002. Les 3 traitements journaliers étaient associés indépendamment à des taux de persistance plus bas. En analyse multivariée, la persistance des BP journaliers est de 128,9 jours moins importante que le traitement par BP hebdomadaire.	STROBE 20/22

Titre / Auteur / Année	Schéma d'étude	Lieu d'étude	Population étudiée	Stratégie de prise en charge/suivi/critère de jugement principal	Résultats	Qualité de l'étude
<b>Proactive pharmaceutical care interventions decrease patients' nonadherence to osteoporosis medication</b>  Stuurman-Bieze et al. 2014(23)	Etude interventionnelle prospective	Allemagne	Patients initiant un traitement anti-ostéoporotique	<p><b>Programme d'intervention d'une communauté de pharmaciens, le Memo program :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- surveillance continue de l'adhésion thérapeutique et conseils sur les médicaments, leur administration, leur efficacité et leurs effets indésirables lors de la première rencontre,</li> <li>- conseils/discussion concernant la peur des effets secondaires et les problèmes d'administration rencontrés lors du renouvellement après 2 semaines</li> <li>- surveillance du renouvellement en temps voulu et contact des patients jugés non adhérents (sauf en cas de stockage, vacances ou changement de traitement et en autorisant une marge de 30 jours).</li> </ul> <p>versus soins pharmaceutiques courants.</p> <p><b>Suivi</b> sur 1 an.</p> <p><b>Critère de jugement principal</b> : discontinuité du traitement et non adhésion thérapeutique.</p> <p>Définition : discontinuité signifie interruption permanente.</p> <p>Adhésion définie par le rapport entre le nombre de médicaments délivrés/nombre de jours total de doses prescrites avec un taux fixé à 80% pour définir une personne adhérente d'une non adhérente.</p> <p><b>Critère secondaire</b> : satisfaction des patients.</p>	<p>937 patients recrutés sur 13 centres pharmaceutiques : 495 dans le groupe interventionnel et 442 dans le groupe contrôle avec <u>31 %</u> des patients non adhérents dans le groupe contrôle <u>contre seulement 19%</u> dans le groupe interventionnel (<math>p&lt;0.001</math>).</p> <p><b>Le taux d'interruption ou de non adhésion était significativement plus bas dans le groupe interventionnel</b> que dans le groupe contrôle avec un <u>hasard ratio à 0.54 (intervalle de confiance à 95 % (IC) (0.42–0.70))</u>.</p> <p>De même <b>en analyse multivariée</b> (comprenant le régime médicamenteux, le prescripteur ou la coprescription de corticostéroïdes), le <u>hasard ratio</u> était inchangé à <u>0.54 (IC à 95 % (0.41–0.72))</u></p> <p>Les raisons de l'interruption étaient les effets secondaires ou la peur de ces derniers, l'absence de bénéfice perçu, le manque de connaissance, ou encore les recommandations de leurs médecins.</p>	STROBE 21/22

Titre / Auteur / Année	Schéma d'étude	Lieu d'étude	Population étudiée	Stratégie de prise en charge/suivi/critère de jugement principal	Résultats	Qualité de l'étude
<b>Secondary prevention program for osteoporotic fractures and long-term adherence to bisphosphonates</b>  Ojeda-Bruno et al. 2010 (15)	ECR	Espagne et îles Canaries	Patients de plus de 50 ans avec fracture de fragilité confirmée (Biphosphonates proposés aux patients)	<b>Une session éducative de 2h par une IDE et un praticien apportant des informations générales sur l'ostéoporose, les bénéfices d'un mode de vie adapté, des conseils diététiques adaptés, des informations sur l'exercice physique et sur l'importance de l'adhésion versus soins courants proposés des suites d'une fracture identifiée comme ostéoporotique dans le cadre d'un programme de prévention secondaire du risque de fracture ostéoporotique.</b>  <b>Suivi</b> sur 4 ans.  <b>Critère de jugement principal</b> : <u>adhésion thérapeutique équivalant à la persistance</u> . Définition du critère non précisée.	<p>Au total, 241 patients ont été inclus dans l'étude sur laquelle sont fondés les résultats. L'analyse n'est donc pas en intention de traiter ; 187 patients étaient sous BP au début et 71% d'entre eux l'était toujours à la fin de l'étude.</p> <p><b>En analyse multivariée</b>, assister aux visites programmées était <b>statistiquement associé de façon significative à l'adhésion aux BP</b> (OR=3.33 ; IC95%[2.99–3.67])</p> <p>Taux d'adhésion aux BP plutôt bons à 71% à 4 ans en moyenne alors que d'autres études rapportent une adhésion aux traitements antiostéoporotiques de 40 à 70%.</p>	STROBE 17/22

Titre / Auteur / Année	Schéma d'étude	Lieu d'étude	Population étudiée	Stratégie de prise en charge/suivi/critère de jugement principal	Résultats	Qualité de l'étude
<b>Telephone counseling to improve osteoporosis treatment adherence: an effectiveness study in community practice settings</b>  Cook et al. 2007(17)	ECNR**	USA	Patients ostéopéniques ou ostéoporotiques sous risedronate.	<p><b>Entretiens motivationnels et thérapies cognitivo comportementales délivrées par des Infirmières par téléphone</b> (script assist program).</p> <p>Sujets abordés : les bienfaits du traitement, les barrières à l'adhésion rencontrées, les moyens de parvenir aux buts, encensement/motivation. fréquence des appels fixée suite au premier appel devant problèmes d'adhésion rencontrés. Les patients étaient en contact avec la même infirmière.</p> <p><b>suivi</b> sur 4 mois en moyenne.</p> <p><b>Critère de jugement principal</b> : <u>adhésion thérapeutique</u> évaluée par les données de la pharmacie sur la base du renouvellement des patients. Double vérification : les médecins faisaient suivre les dates de renouvellement aux pharmacies pour déceler tout écart entre le renouvellement en consultation et la délivrance des stocks à la pharmacie pour assurer le maximum de précision sur la mesure du critère. méthode secondaire de mesure du critère principal : évaluation directe lors d'entretiens.</p>	<p><u>Basé sur les données pharmaceutiques</u> : L'analyse en ITT, montre de façon significative un pourcentage de <b>patients adhérents plus élevé chez ceux ayant bénéficié d'entretiens</b> à 3 et 6 mois.</p> <p><u>Basé sur les interviews</u> : Dans cette analyse, les participants avaient également un <b>taux d'adhésion significativement supérieur à la population générale</b> à 3 mois (N = 335, <math>\chi^2</math> (1) = 31.3, p &lt; .001) et 6 mois (N = 255, <math>\chi^2</math> (1) = 196.1, p &lt; .001).</p> <p>Une relation entre la durée d'exposition à l'intervention et l'adhésion a été trouvée.</p>	

ECR\* : essai clinique randomisé

ECNR\*\* : essai clinique non randomisé

MPR\*\*\* : Medication possession Ratio : rapport entre le nombre de médicaments pris sur une période donnée sur le nombre total de médicaments prescrits

## DISCUSSION ET CONCLUSION

Dans cette revue, les études comparatives recensées sur les traitements ont mis en évidence une efficacité supérieure dans l'adhésion thérapeutique du Denosumab vis à vis de l'alendronate hebdomadaire dans l'étude de Freemantle et al. (8). L'utilisation de traitements à moindre fréquence d'administration se montrait également plus efficace dans l'étude de Confravreux et al. (9) avec une supériorité des biphosphonates mensuels à l'encontre des biphosphonates hebdomadaires, eux mêmes supérieurs aux traitements journaliers. En revanche, les sujets sous risedronate hebdomadaire se montraient plus adhérents face à ceux traités par l'ibandronate mensuel dans l'étude de Gold et al. (10). La flexibilité dans l'horaire de prise du risedronate conférait une meilleure persistance dans l'étude de Oral et al. (11). L'effet de l'éducation thérapeutique apparaît plus controversée avec la moitié des études seulement montrant un bénéfice. Certaines études partageant même des actions similaires, présentaient des résultats opposés : comme l'étude de Lai et al. (18) efficace par son intervention associant informations orales directes et indirectes avec ses appels téléphoniques et informations écrites, face à l'étude d'Akanrmak et al. (21) qui délivrait les mêmes actions sans résultats. La délivrance aux patients d'informations, habituellement décernées aux professionnels de santé, comme le dosage des biomarqueurs osseux (25) ou le score du risque fracturaire Defra (24), était quant à elle inefficace. Enfin, une relation intimiste et adaptée au patient proposée par le médecin augmentait l'adhésion thérapeutique dans l'étude de Bryl et al. (26).

L'amélioration de l'adhésion thérapeutique est donc axée sur deux grands principes : la simplification de l'administration des traitements (posologies, fréquence) et l'éducation thérapeutique sous certaines formes.

Concernant la simplification des traitements, on peut considérer que lorsque le médicament est administré moins fréquemment l'adhésion thérapeutique est meilleure. L'étude de Gold et al. a toutefois démontré le contraire(11), en montrant la supériorité du traitement hebdomadaire vis à vis du traitement mensuel. La revue de Lee et al.(29) sur l'efficacité des différents traitements antiostéoporotiques retrouve également des discordances dans la comparaison entre biphosphonates hebdomadaires et mensuels.

Par ailleurs, peu d'études ont comparé l'administration d'acide zolendronique (à administration annuelle) à celle des autres bisphosphonates. Selon ces différentes publications, aucune hiérarchisation complète de l'efficacité des traitements sur l'adhésion thérapeutique n'est possible. Pourtant ces informations sont utiles au médecin généraliste dans son choix thérapeutique de première intention ou en cas d'échec d'un traitement. Il serait donc intéressant de poursuivre ces études et d'en étendre les comparaisons aux derniers traitements mis sur le marché pour se prononcer sur la place de chacun dans l'adhésion thérapeutique.

Cette revue pointe également une notion importante, celle de seuil d'observance à respecter pour constater un bénéfice dans la prévention fracturaire. Or, aucune des études ne s'accorde sur la valeur de ce seuil. Il varie entre 50% et 80% selon les articles. Une étude française a établi ce seuil optimal à 68% de MPR en comparant de façon retrospective le MPR d'une cohorte de femmes ayant présenté une fracture avec une population randomisée indemne de toute fracture(30).

A l'avenir, il serait intéressant que les études descriptives sur l'adhésion thérapeutique

abordent également dans leur protocole une évaluation systématique de la réponse thérapeutique au traitement ou de l'incidence de fracture afin d'établir un objectif précis de MPR, qui pourrait être propre à chaque molécule. De ce seuil dépendra la marge tolérée dans la rupture au traitement et permettra de cibler les personnes les plus à risque de fracture.

Un des principaux objectifs de prise en charge est d'impliquer le patient. En effet, comme dans toute maladie chronique l'éducation thérapeutique joue un rôle important. Etablir un programme éducatif universel reste difficile dans la mesure où l'ostéoporose est une pathologie le plus souvent asymptomatique : le manque de point de repère clinique ou biologique pour le patient en fait un frein considérable. Si l'information du patient sur l'évolutivité de la maladie par le score Defra ou le dosage des biomarqueurs osseux semblent inefficaces, certains schémas d'éducation thérapeutique sont à promouvoir. Le memo program ou encore le script assist program, en sont deux exemples(18,24). Ils ont cet avantage d'une part d'être standardisés et précis, ce qui les rend reproductibles ; d'autre part, le memo program a montré son bénéfice dans l'amélioration de l'adhésion thérapeutique d'autres pathologies chroniques comme dans l'HTA. De même, il semble qu'une relation médecin-malade moins paternaliste, laissant une place au patient dans le choix de son traitement lui est bénéfique (11,26)

Si la forme de l'éducation thérapeutique reste discutable, cette revue montre que le pannel d'acteurs ayant un rôle dans la prise en charge de l'ostéoporose se doit d'être élargi. Plusieurs études ont fait appel à des intervenants autre que le médecin généraliste pour aider le patient à l'assiduité dans la prise de son traitement(14,15,17,18,23). Elles ont montré leur efficacité en valeur ajoutée à la prise

en charge habituelle par le médecin généraliste. Si elles ne remettent pas en cause le rôle du médecin généraliste dans la prise en charge de cette maladie, comme en atteste d'ailleurs l'étude de Ganda et al.(13), elles ouvrent néanmoins la porte aux autres professionnels de santé. Les actions efficaces d'éducation sont pour la plupart des actions de rappels. L'information décernée aux patients, pour être intégrée, se doit donc d'être transmise par de multiples acteurs ayant des connaissances sur le domaine. La formation des pharmaciens et des IDE à ce domaine pourrait garantir une harmonisation du discours bénéfique au patient. Cette coopération interprofessionnelle existe déjà pour le suivi de maladies chroniques. A titre d'exemple, le protocole Asalée, expérimentation lancée depuis 2004 dans les Deux-Sèvres, puis autorisée et déployée dans la plupart des régions de France depuis 2012, propose des actions de prévention de pathologies chroniques. Cette coopération fait intervenir médecins et infirmiers libéraux dans le suivi des diabétiques de type 2, des tabagiques atteints de BPCO, des personnes à haut risque cardiovasculaire ainsi que des personnes âgées pour le repérage des troubles cognitifs.

Ce travail de recherche s'est voulu le plus exhaustif et le plus représentatif possible en intégrant les études avec le plus haut niveau de preuve. Cependant, le fait qu'il ne soit réalisé que par un seul chercheur engendre inévitablement un biais de sélection.

Les hypothèses tirées des résultats sont à mettre en balance avec le caractère descriptif de cette étude. L'hétérogénéité des interventions d'éducation thérapeutique et des définitions du critère de jugement principal, sans oublier les différents moyens de

mesure de ce critère, interfèrent dans la valeur des résultats et la validité externe de cette revue.

Par ailleurs, les articles sélectionnés présentent aussi des limites. Il existe un biais de mesure dans de nombreuses études, causé par des imprécisions sur la définition du critère de jugement principal ou encore par un manque d'objectivité des méthodes de mesure (14,15,18,21,28). On note également un manque de puissance dans plusieurs études avec de nombreux perdus de vue (11,13,14,17,18).

En résumé, cette étude met en exergue la complexité de la prise en charge de l'ostéoporose et démontre la nécessité d'une approche multiple tant sur le plan technique qu'humain. Les études multidisciplinaires doivent être poursuivies, en élargissant les moyens de diffusion de l'information et en partageant dans leur protocole des définitions communes sur les critères de jugement. De même, il serait intéressant d'étendre le suivi des études interventionnelles pour évaluer à plus long terme leur efficacité. Enfin, une piste intéressante serait de créer un programme d'éducation thérapeutique réalisé par une IDE en ambulatoire, comme le propose déjà Asalée pour d'autres pathologies chroniques.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Briot K, Cortet B, Thomas T, Audran M, Blain H, Breuil V, et al. Actualisation 2012 des recommandations françaises du traitement médicamenteux de l'ostéoporose post-ménopausique. *Rev Rhum*. 2012 May 1;79(3):264-74.
2. Erick Legrand, Benoît Gobron,, Béatrice Bouvard. actualités dans l'ostéoporose. *Rev Prat Médecine Générale*. 2016 Sep;tome 30(965).
3. Hernlund E, Svedbom A, Ivergård M, Compston J, Cooper C, Stenmark J, et al. Osteoporosis in the European Union: medical management, epidemiology and economic burden. A report prepared in collaboration with the International Osteoporosis Foundation (IOF) and the European Federation of Pharmaceutical Industry Associations (EFPIA). *Arch Osteoporos*. 2013;8:136.
4. Hiligsmann M, McGowan B, Bennett K, Barry M, Reginster J-Y. The Clinical and Economic Burden of Poor Adherence and Persistence with Osteoporosis Medications in Ireland. *Value Health*. 2012 Jul 1;15(5):604-12.
5. Svedbom A, Hernlund E, Ivergård M, Compston J, Cooper C, Stenmark J, et al. Osteoporosis in the European Union: a compendium of country-specific reports. *Arch Osteoporos*. 2013;8(1-2).
6. Lee W, Huang B, Chen Y, Wang P. Overcoming the barriers of osteoporosis treatment - A better route and a longer use. *J Chin Med Assoc*. 2015 Oct;78(10):567-8
7. Iversen MD, Vora RR, Servi A, Solomon DH. Factors affecting adherence to osteoporosis medications: a focus group approach examining viewpoints of patients and providers. *J Geriatr Phys Ther* 2001. 2011 Jun;34(2):72-81.
8. Freemantle N, Satram-Hoang S, Tang E, Kaur P, Macarios D, Siddhanti S. Final results of the DAPS (Denosumab Adherence Preference Satisfaction) study: a 24-month, randomized, crossover comparison with alendronate in postmenopausal women. *Osteoporos Int*. 2012 Jan;23(1):317-26.
9. Confavreux CB, Canoui-Poitrine F, Schott A-M, Ambrosi V, Tainturier V, Chapurlat RD. Persistence at 1 year of oral antiosteoporotic drugs: a prospective study in a comprehensive health insurance database. *Eur J Endocrinol*. 2012 Apr;166(4):735-41.
10. Gold DT, Safi W, Trinh H. Patient preference and adherence: comparative US studies between two bisphosphonates, weekly risedronate and monthly ibandronate. *Curr Med Res Opin*. 2006 Dec;22(12):2383-91.
11. Oral A, Lorenc R. Compliance, persistence, and preference outcomes of postmenopausal osteoporotic women receiving a flexible or fixed regimen of daily

- risedronate: A multicenter, prospective, parallel study group. *Acta Orthop Traumatol Turc.* 2015;49(1):67-74
12. Hiligsmann M, Salas M, Hughes DA, Manias E, Gwadry-Sridhar FH, Linck P, et al. Interventions to improve osteoporosis medication adherence and persistence: a systematic review and literature appraisal by the ISPOR Medication Adherence & Persistence Special Interest Group. *Osteoporos Int.* 2013 Dec 1;24(12):2907-18.
  13. Ganda K, Schaffer A, Pearson S, Seibel MJ. Compliance and persistence to oral bisphosphonate therapy following initiation within a secondary fracture prevention program: a randomised controlled trial of specialist vs. non-specialist management. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA.* 2014 Apr;25(4):1345-55.
  14. Nielsen D, Ryg J, Nielsen W, Knold B, Nissen N, Brixen K. Patient education in groups increases knowledge of osteoporosis and adherence to treatment: a two-year randomized controlled trial. *Patient Educ Couns.* 2010 Nov;81(2):155-60.
  15. Ojeda-Bruno S, Naranjo A, Francisco-Hernández F, Erausquin C, Rúa-Figueroa I, Quevedo JC, et al. Secondary prevention program for osteoporotic fractures and long-term adherence to bisphosphonates. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA.* 2011 Jun;22(6):1821-8.
  16. Waalen J, Bruning AL, Peters MJ, Blau EM. A telephone-based intervention for increasing the use of osteoporosis medication: a randomized controlled trial. *Am J Manag Care.* 2009 Aug 1;15(8):e60-70.
  17. Cook PF, Emiliozzi S, McCabe MM. Telephone counseling to improve osteoporosis treatment adherence: an effectiveness study in community practice settings. *Am J Med Qual Off J Am Coll Med Qual.* 2007 Dec;22(6):445-56.
  18. Lai PSM, Chua SS, Chew YY, Chan SP. Effects of pharmaceutical care on adherence and persistence to bisphosphonates in postmenopausal osteoporotic women. *J Clin Pharm Ther.* 2011 Oct;36(5):557-67.
  19. Cizmic AD, Heilmann RMF, Milchak JL, Riggs CS, Billups SJ. Impact of interactive voice response technology on primary adherence to bisphosphonate therapy: a randomized controlled trial. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA.* 2015 Aug;26(8):2131-6.
  20. Bianchi ML, Duca P, Vai S, Guglielmi G, Viti R, Battista C, et al. Improving adherence to and persistence with oral therapy of osteoporosis. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA.* 2015 May;26(5):1629-38.
  21. Akarırmak Ü, Koçyiğit H, Eskiyyurt N, Esmaeilzadeh S, Kuru Ö, Yalçinkaya EY, et al. Influence of patient training on persistence, compliance, and tolerability of different dosing frequency regimens of bisphosphonate therapy: An observational study in Turkish patients with postmenopausal osteoporosis. *Acta Orthop Traumatol Turc.* 2016 Aug 1;50(4):415-23.

22. Solomon DH, Iversen MD, Avorn J, Gleeson T, Brookhart MA, Patrick AR, et al. Osteoporosis telephonic intervention to improve medication regimen adherence: a large, pragmatic, randomized controlled trial. *Arch Intern Med.* 2012 Mar 26;172(6):477-83.
23. Stuurman-Bieze AGG, Hiddink EG, van Boven JFM, Vegter S. Proactive pharmaceutical care interventions decrease patients' nonadherence to osteoporosis medication. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA.* 2014 Jun;25(6):1807-12.
24. Gonnelli S, Caffarelli C, Rossi S, Di Munno O, Malavolta N, Isaia G, et al. How the knowledge of fracture risk might influence adherence to oral therapy of osteoporosis in Italy: the ADEOST study. *Aging Clin Exp Res.* 2016;28(3):459-68.
25. Delmas PD, Vrijens B, Eastell R, Roux C, Pols HAP, Ringe JD, et al. Effect of monitoring bone turnover markers on persistence with risedronate treatment of postmenopausal osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007 Apr;92(4):1296-304.
26. Bryl N, Horst-Sikorska W, Ignaszak-Szczepaniak M, Marcinkowska M, Michalak M, Sewerynek E. Influence of social competence of physicians on patient compliance with osteoporosis medications--a study on Polish postmenopausal women. *Ginekol Pol.* 2012 Jul;83(7):511-6.
27. Gleeson T, Iversen MD, Avorn J, Brookhart AM, Katz JN, Losina E, et al. Interventions to improve adherence and persistence with osteoporosis medications: a systematic literature review. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA.* 2009 Dec;20(12):2127-34.
28. Alvaro R, D'Agostino F, Cittadini N, Zannetti EB, Rao C, Feola M, et al. Can Educational Interventions Improve Osteoporotic Women's Adherence to Treatment? A Literature Review. *Orthop Nurs.* 2015 Dec;34(6):340-353; quiz 354-355.
29. Lee S, Glendenning P, Inderjeeth CA. Efficacy, side effects and route of administration are more important than frequency of dosing of anti-osteoporosis treatments in determining patient adherence: a critical review of published articles from 1970 to 2009. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA.* 2011 Mar;22(3):741-53.
30. Cotté F-E, Fardellone P, Mercier F, Gaudin A-F, Roux C. Adherence to monthly and weekly oral bisphosphonates in women with osteoporosis. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA.* 2010 Jan;21(1):145-55.

## **LISTE DES FIGURES**

**Figure 1 ----- 6**

## **LISTE DES TABLEAUX**

<b>Tableau 1</b> -----	<b>4</b>
<b>Tableau 2</b> -----	<b>10</b>

# TABLES DES MATIERES

<b>INTRODUCTION -----</b>	<b>1</b>
<b>MATERIELS ET METHODE -----</b>	<b>3</b>
<b>RESULTATS -----</b>	<b>6</b>
<b>DISCUSSION ET CONCLUSION-----</b>	<b>24</b>
<b>REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES -----</b>	<b>29</b>
<b>LISTE DES FIGURES -----</b>	<b>32</b>
<b>LISTE DES TABLEAUX -----</b>	<b>33</b>



## LAMACHE Timothée

**Interventions et pratiques visant l'amélioration de l'adhésion thérapeutique aux traitements antiostéoporotiques : revue de la littérature**

### RÉSUMÉ

**Introduction** : L'ostéoporose est une maladie générale diffuse du squelette conduisant à une fragilité osseuse et un risque accru de fracture. L'observance et la persistance des traitements antiostéoporotiques est très faible et en partie responsable d'un déclin de prise en charge. L'objectif de cette étude est d'identifier les pratiques efficaces pour l'amélioration de l'adhésion thérapeutique dans l'ostéoporose.

**Méthode** : une revue de la littérature a été réalisée. Les bases de données de Pubmed, science direct et Cochrane ont été consultées en employant les mots-clés suivants : adhésion, persistance, observance, ostéoporose et interventions. Les données de chaque article ont été extraites. La qualité du rapport et méthodologique de chaque article ont été évaluées au moyen d'échelles appropriées à chaque type d'étude.

**Résultats** : 21 articles ont été inclus dans l'étude sur 1296 recensés. Les interventions comprenaient des comparaisons de stratégies médicamenteuses pour 4 études et des actions éducatives pour 14 autres. Enfin, les 3 dernières études étaient des revues de la littérature. Une diminution de la fréquence d'administration des traitements était associée à une adhésion plus importante dans 3 études comparatives sur 4. Quant aux actions éducatives, leur efficacité n'intéressait qu'une partie d'entre elles.

**Discussion** : la simplification des dosages médicamenteux et certains schémas éducatifs s'avèrent globalement efficaces pour améliorer l'adhésion thérapeutique. Néanmoins, le manque de données sur l'adhésion thérapeutique des traitements plus récents appelle à la poursuite des études comparatives.

**Mots-clés : interventions, adhésion thérapeutique, observance, persistance, ostéoporose**

**Interventions to improve adherence to osteoporosis medication : a literature review**

### ABSTRACT

**Introduction** : Osteoporosis is a general bone disease responsible for a bone fragility and an increased fracture risk. Compliance and persistence in osteoporosis medication is very low and explain a decrease in osteoporosis prescriptions. This study aims to identify the interventions that improve adherence in osteoporosis medications.

**Methods** : A literature review was done by consulting the Pubmed, Science Direct and Cochrane basis. The following key-words were employed : adherence, persistence, osteoporosis and interventions. The data of each article were extracted. The quality of the report and the methodology of each article were evaluated by a specific score according to the type of study.

**Results** : 21 articles were included on 1296 identified. The interventions were either comparisons of treatments for 4 studies or educative actions for 14 others. The 3 remaining studies were literature reviews. A less frequent administration in the drug regimens was associated with a better adherence in 3 comparative studies among 4. Concerning the educational actions, their efficiency interested just one part of the studies.

**Discussion** : The simplification of dosing regimens and some educative patterns might improve adherence in osteoporosis medications. However, more studies are needed in order to elaborate a precision among the different treatments, particularly the latest ones because of a lack of data.

**Keywords : interventions, adherence, compliance, persistence, osteoporosis**

