



Adhésion thérapeutique et maladies chroniques : l'exemple de l'ostéoporose

Rev Med Suisse 2011 ; 7 : 1316-9

B. Aubry-Rozier
O. Lamy

Dr Olivier Lamy
Service de médecine interne
Département de médecine
Dr Bérengère Aubry-Rozier
Service de rhumatologie,
médecine physique et rééducation
et Centre des maladies osseuses
Hôpital orthopédique
CHUV, 1011 Lausanne
olivier.lamy@chuv.ch
berengere.aubry@chuv.ch

Adherence and chronic disease: what's about osteoporosis

Osteoporosis is a silent chronic disease. The human, medical and economic impacts, as well as the easy access to the screening and specific treatments incite us to introduce a treatment as soon as this one is justified. The maximal efficiency of treatments is possible only if the therapeutic adherence (which includes compliance and persistence) is good. Regrettably, as frequently in the chronic diseases, this one is often bad. It can be strengthened by a better patient's education and information, a better follow-up, but also by a today available variety of treatments.

L'ostéoporose est une maladie longtemps silencieuse. L'impact humain, médical et économique, ainsi que l'accès aisé aux examens de dépistage et aux traitements spécifiques de cette maladie nous incitent à introduire un traitement dès que celui-ci est justifié chez des patients qui ne se sentent pas malades. L'efficacité maximale des traitements n'est envisageable que si l'adhésion thérapeutique (qui regroupe compliance et persistance) est bonne. Malheureusement, comme fréquemment dans les maladies chroniques, celle-ci est souvent mauvaise. Elle peut être renforcée par une éducation, une information et un suivi meilleurs des patients, mais aussi par la diversité des traitements aujourd'hui disponibles pour traiter cette maladie.

VIGNETTE CLINIQUE

Une femme de 72 ans est connue pour une ostéoporose fracturaire (épaule gauche sur chute de sa hauteur). La densitométrie osseuse montre un T-score à -3,4 DS sur la colonne lombaire et -2,8 DS sur la hanche totale; la recherche de fracture vertébrale par ce même examen est négative de L5 à D4. La patiente est traitée par une supplémentation quotidienne en calcium (1000 mg/j) et vitamine D (800 UI)

et un bisphosphonate hebdomadaire. Elle revient pour un contrôle deux ans plus tard sans plainte particulière. Un nouveau contrôle densitométrique montre un T-score à -3,9 DS sur la colonne lombaire et -3,1 DS sur la hanche totale et l'apparition d'une fracture vertébrale en D12 de grade 2 (perte de hauteur entre 25 et 40%). Le bilan biologique montre une 25OH vitamine D à 23 nmol/l (valeur cible ≥ 75) et des *B-crosslaps* sanguins augmentés à 753 ng/l (valeur cible = norme pour la femme préménopausée: 16-584).

INTRODUCTION: DÉFINITIONS ET LIMITATIONS

La compliance (observance) est le reflet de la qualité de la prise d'un traitement. Elle s'exprime souvent en «Medication Possession rate» (MPR). Le MPR se calcule en divisant le nombre de comprimés pris sur une période donnée par le nombre qui aurait dû être pris. La période la plus souvent considérée est une année. Un MPR $\geq 80\%$ correspond à une bonne observance.

La persistance exprime le nombre de jours écoulés depuis la première prescription jusqu'à un délai sans renouvellement de la prescription. Ce délai est le plus souvent de trois mois. Il est également possible sur une période donnée (souvent une année) d'évaluer mois par mois les patients prenant leur traitement.

L'adhésion intègre à la fois la qualité (compliance) et la quantité (persistance) de la prise d'un traitement.

La grande majorité des études portant sur l'adhésion provient de bases de données issues des pharmacies. Il faut tenir compte de la limitation de cette façon de faire. Un emballage acheté ne signifie pas nécessairement que le médicament soit pris, ni qu'il soit pris en respectant les consignes (horaire, jeun, etc.).



Par ailleurs, les définitions mentionnées ci-dessus varient d'une étude à l'autre. Par exemple, pour la persistance, les délais de non-prescription utilisés vont d'un à six mois. Ces aspects méthodologiques sont importants pour la comparaison des études et apportent une nuance aux résultats ci-dessous.

PARTICULARITÉS DE L'OSTÉOPOROSE ET DE SON TRAITEMENT

Par rapport à d'autres maladies, l'ostéoporose est une maladie souvent asymptomatique et les variations de mesure de son évolution (densitométrie osseuse, marqueurs du remodelage) ne sont pas aussi simples et rapides que pour d'autres pathologies (hypertension artérielle, hypercholestérolémie, etc.). Elle offre par contre une variété unique dans les traitements : hormonaux ; quotidiens, hebdomadaires, mensuels, trimestriels, semestriels, annuels ; par voie orale, intraveineuse, sous-cutanée, intranasale.

ADHÉSION AUX TRAITEMENTS LORS DE MALADIES CHRONIQUES : EXEMPLE DE L'OSTÉOPOROSE

Dans les maladies chroniques, l'adhésion est relativement mauvaise, particulièrement si les traitements ont des effets secondaires. L'adhésion moyenne sur douze mois est de : médicaments pour la vessie hyperactive 35%, analogues des prostaglandines 37%, statines 61%, bisphosphonates oraux 60%, antagonistes de l'angiotensine II 66%, antidiabétiques oraux 72%.¹ La persistance diminue avec la durée des traitements.

Une étude a analysé l'adhésion et la persistance sur trois ans chez près de 17500 femmes avec ostéoporose et traitées par bisphosphonate oral quotidien ou hebdomadaire, hormonothérapie substitutive ou raloxifène.² L'adhésion à trois mois se situait entre 51 et 61%, à une année entre 30 et 34%, à trois ans entre 14 et 21% ; la persistance était de 53% à une année et de 23% à trois ans, à chaque fois sans différence entre les classes thérapeutiques. Bien qu'il y ait moins d'études portant sur les suppléments de calcium et de vitamine D, les quelques données retrouvées sont les mêmes qu'avec les traitements oraux quotidiens de l'ostéoporose.

Une revue systématique portant sur quatorze études et plus de 140000 femmes décrit un MPR entre 58 et 81% pour les bisphosphonates oraux, l'hormonothérapie substitutive et le raloxifène, avec une persistance se situant entre 173 et 292 jours.³ Le MPR était meilleur pour les bisphosphonates hebdomadaires, entre 58 et 76%, que pour les bisphosphonates quotidiens, entre 46 à 64%. Les chiffres respectifs pour la persistance se situaient entre 194 et 269 jours versus 134 à 208 jours. Si l'on peut comprendre intuitivement le relatif succès de la forme galénique hebdomadaire, à quoi devait-on s'attendre avec la forme orale mensuelle ? Les études ayant comparé la persistance entre les bisphosphonates oraux hebdomadaires et mensuels donnent des résultats contradictoires. L'espacement des doses orales semble donc avoir des limites et dépend également des messages donnés aux patientes en termes d'efficacité.⁴

Les principales causes de mauvaise adhésion retrouvées sont : les effets secondaires, être à jeun, se rappeler de prendre le traitement, la fréquence de la prise, ne pas avoir l'impression que le traitement soit efficace. Il existe très peu d'études sur l'adhésion aux bisphosphonates intraveineux trimestriels ou annuels ou au dénosumab par voie sous-cutanée tous les six mois. Lorsqu'on interroge les patients, globalement 65 à 80% d'entre eux disent préférer ces modalités d'administration aux formes orales.⁴ On retrouve ainsi une adhésion supérieure à 80% à un an avec l'ibandronate intraveineux trimestriel ou le dénosumab sous-cutané semestriel.

Le cas du téraparatide qui s'administre par voie sous-cutanée quotidienne est particulier. Dans les trois études observationnelles publiées (durée : 12 à 18 mois), on retrouve soit une bonne persistance supérieure à 80%, soit une bonne compliance (MPR \geq 80%) chez plus de 80% des patients. Il faut rappeler qu'il s'agit de patients souffrant d'une ostéoporose extrêmement sévère avec, en principe, plusieurs fractures vertébrales et qui peuvent être douloureuses.

CONSÉQUENCES DE LA MAUVAISE ADHÉSION

Une mauvaise adhésion est associée à un surcoût. Une méta-analyse de quinze études randomisées contrôlées sur le bénéfice antifracturaire du calcium/calcium et vitamine D versus placebo a montré un RR à 0,76 (0,67-0,86) pour un MPR \geq 80%.⁵ Il n'y avait plus de différence avec un RR à 0,96 (0,91-1,01) entre les groupes traité et placebo pour un MPR inférieur à 80%. Pour les bisphosphonates administrés par voie orale, un MPR inférieur à 50% est associé à une absence d'efficacité antifracturaire.⁶ Une méta-analyse sur quinze études observationnelles, portant sur 704 134 patientes suivies pendant un à deux ans et demi, montre un risque fracturaire à 1,44 (1,34-1,60) chez les patientes avec une mauvaise adhésion, et ceci après de multiples ajustements.⁷ Ce manque d'efficacité semblait plus marqué pour les bisphosphonates que pour l'hormonothérapie substitutive. L'évaluation économique d'une mauvaise adhésion, sur la base d'un modèle de Markov pour une population à risque donné, montre pour un MPR à 100% un coût par QALY gagné se situant entre 17000 et 19000 €, pour un MPR à 80%, un coût entre 24000 et 32000 € et pour un MPR à 60% un coût entre 52000 et 64000 €. Le surcoût lié à la mauvaise adhésion tient au risque fracturaire plus élevé, aux hospitalisations plus fréquentes, y compris celles n'étant pas en lien avec l'ostéoporose. Le surcoût de la mauvaise adhésion aux traitements de l'ostéoporose est évalué, pour l'ostéoporose uniquement, à 1 milliard de dollars canadiens/an et à 349 millions de dollars australiens/an.⁴

QUELS MOYENS POUR AMÉLIORER L'ADHÉSION ?

Informier le patient sur la sévérité de la maladie

Informier le patient de la sévérité de sa maladie permet d'améliorer l'adhésion.⁹ L'aide de la densitométrie osseuse et des marqueurs du remodelage osseux est précieuse. Un patient qui aura compris les raisons de son risque fracturaire élevé (facteurs de risque clinique, masse osseuse



basse, remodelage osseux élevé) adhèrera mieux au traitement. Le calcul du FRAX,¹⁰ qui exprime un risque de fracture ostéoporotique majeure à dix ans (en %), ainsi que la visualisation d'une fracture vertébrale préexistante (sur l'analyse vertébrale obtenue lors de la densitométrie osseuse ou sur une radiographie de la colonne dorso-lombaire), peuvent aussi contribuer à cette prise de conscience. Inversement, il est montré que les patients qui n'ont pas pu bénéficier de ces examens sont moins adhérents au traitement spécifique mis en place pour leur ostéoporose.⁹

Dans les suites d'une fracture ostéoporotique, une consultation rapide par un spécialiste de l'ostéoporose augmente l'adhésion.¹¹ Cette consultation est plus efficace qu'une simple information.^{12,13} Dans l'étude suisse «Osteocare», une information orale était donnée au patient lors de son hospitalisation, une information écrite sur les possibilités de dépistage et de traitement de l'ostéoporose envoyée à son médecin traitant. A un an, moins de 20% des patients bénéficiaient d'une prise en charge adéquate. Dans une étude québécoise, des femmes souffrant d'une fracture ostéoporotique recevaient soit une notice explicative sur la maladie, soit une cassette vidéo, soit aucune information. A un an, moins de 20% des patientes avaient un traitement adéquat, quel que fut le mode d'information (ou l'absence d'information) donné.

Finalement, c'est le patient souffrant d'une ostéoporose plus sévère, c'est-à-dire avec des fractures présentes et des valeurs densitométriques basses, qui est le plus adhérent au traitement (fait notable dans les études d'adhésion avec le téraparatide (Forsteo)).

Changer le mode d'administration des traitements

Lorsque le patient présente une intolérance ou une démotivation concernant le mode d'administration du traitement, il ne faut pas hésiter à lui proposer une alternative thérapeutique. Aujourd'hui, entre les voies d'administration qui se diversifient (orale, intraveineuse, sous-cutanée) et les classes médicamenteuses qui se développent, une telle solution est envisageable.

Organiser le suivi

L'information donnée au patient sur l'importance de sa maladie et sur l'importance de son adhésion thérapeutique est primordiale. Néanmoins, si elle n'est pas suivie ou répétée, cette information se perd et l'adhésion diminue. Des programmes spécifiques d'information et de suivi ont montré leurs preuves notamment avec le traitement par téraparatide.¹⁴

Ce suivi est primordial pour dépister un début de perte d'adhésion, une intolérance et créer un climat de confiance. Il est tout d'abord clinique, comportant un entretien sur les motivations et peurs du patient. Les preuves de l'efficacité doivent être recherchées et expliquées au patient pour l'encourager. Celles-ci comportent la surveillance des marqueurs du remodelage osseux et la surveillance de la densitométrie osseuse. Pour rappel, la variation entre deux mesures de densitométrie osseuse (à deux ans d'intervalle) doit être d'au moins 3%. La variation doit être d'au moins 25% entre deux mesures des marqueurs du remode-

lage osseux (souvent à trois mois d'intervalle) pour parler de variation significative.

Il faut également s'assurer de la bonne tolérance des traitements et favoriser la collaboration avec les spécialistes impliqués (dentistes, néphrologues, gastro-entérologues, etc.). Certains travaux notent le bénéfice d'un avis occasionnel auprès d'un spécialiste des maladies osseuses pour améliorer cette adhésion⁹ en plus du suivi par le médecin généraliste.

Informé le patient qu'une fracture sous traitement spécifique n'est pas une fatalité

Il est malgré tout possible qu'une fracture ostéoporotique survienne sous traitement bien conduit, ou que les indicateurs biologiques et densitométriques ne s'améliorent pas malgré un traitement correctement pris. Après avoir éliminé une malabsorption en ce qui concerne les traitements oraux, il faut rappeler au patient que les traitements de l'ostéoporose sont très efficaces, mais pas infaillibles, et qu'un changement de traitement est alors envisageable. Si la preuve d'une malabsorption est faite, un traitement par voie systémique sera proposé. Si les marqueurs de la résorption osseuse sont bas sous antirésorptif et que malgré tout une fracture survient, un ostéofortifiant sera proposé.

RETOUR À LA VIGNETTE CLINIQUE

Malgré un traitement adéquat permettant souvent d'atteindre des valeurs proches de la cible pour la 25OH vitamine D et une inhibition marquée du remodelage osseux, les valeurs sanguines basses de la 25OH vitamine D et élevées des *B-crosslaps* témoignent d'une mauvaise compliance, ou d'une malabsorption, ou des deux. La survenue d'une nouvelle fracture vertébrale dans ce contexte densitométrique et biologique défavorable ressemble à un échec thérapeutique. Dans ce cas, nous proposons d'administrer une haute dose de vitamine D par voie orale ou intramusculaire, d'insister sur la compliance à des doses quotidiennes de vitamine D (et de calcium selon l'enquête alimentaire). Quant au traitement spécifique, nous avons le choix de considérer que le traitement hebdomadaire n'a pas été pris et de passer à un antirésorpteur par voie intraveineuse (trimestriel, annuel) ou sous-cutanée (semestriel) ou qu'il s'agit d'un échec et de passer à un traitement anabolisant. Une évaluation clinique et biologique trois mois après l'introduction du traitement initial ainsi qu'un suivi régulier aurait peut-être permis d'éviter cette évolution défavorable.

CONCLUSION

L'adhésion aux traitements anti-ostéoporotiques est, comme souvent dans les maladies chroniques longtemps silencieuses, mauvaise. Or une bonne adhésion permet une meilleure efficacité clinique avec une réduction du risque fracturaire et des coûts pour la santé. Il est possible aujourd'hui d'améliorer significativement l'adhésion aux traitements anti-ostéoporotiques. Celle-ci passe par une information claire sur la sévérité de la maladie et par un suivi rapproché et éclairé du patient. Le développement et la meilleure utilisation de méthodes d'évaluation (densito-



métrie osseuse, FRAX, recherche de fracture vertébrale par densitométrie osseuse, marqueurs du remodelage osseux) ainsi que le développement de nouvelles molécules et de nouveaux modes d'administration des traitements nous permettent aujourd'hui de proposer aux patients une prise en charge optimale et personnalisée. ■

Implications pratiques

- > L'adhésion thérapeutique lors de maladie chronique est d'environ 50% à une année, y compris pour des suppléments «naturels» comme le calcium et la vitamine D
- > Les traitements administrés par voie injectable de façon espacée (tous les trois mois à une fois par année) améliorent l'adhésion
- > Informer le patient, montrer les résultats des examens et les discuter, organiser le suivi, demander ponctuellement l'avis d'un spécialiste, parler régulièrement de l'adhésion thérapeutique permettent d'améliorer cette dernière
- > La mauvaise adhésion augmente le risque fracturaire et engendre un surcoût pour le budget de la santé publique

Bibliographie

- * Yeaw J, Benner JS, Walt JG, et al. Comparing adherence and persistence across 6 chronic medication classes. *J Manag Care Pharm* 2009;15:728-40.
- Weycker D, Macarios D, Edelsberg J, et al. Compliance with osteoporosis drug therapy and risk of fracture. *Osteoporos Int* 2006;18:271-7.
- Cramer JA, Gold DT, Silverman SL, et al. A systematic review of persistence and compliance with bisphosphonates for osteoporosis. *Osteoporos Int* 2007;18:1023-31.
- ** 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* 2011;22:741-53.
- Tang BM, Eslick GD, Nowson C, et al. Use of calcium or calcium in combination with vitamin D supplementation to prevent fractures and bone loss in people aged 50 years and older: A meta-analysis. *Lancet* 2007;370:657-66.
- Siris ES, Harris ST, Rosen CJ, et al. Adherence to bisphosphonate therapy and fracture rates in osteoporotic women: Relationship to vertebral and nonvertebral fractures from 2 US claims databases. *Mayo Clin Proc* 2006;81:1013-22.
- Imaz I, Zegarra P, González-Enríquez J, et al. Poor bisphosphonate adherence for treatment of osteoporosis increases fracture risk: Systematic review and meta-analysis. *Osteoporos Int* 2010;21:1943-51.
- Hilgsmann M, Rabenda V, Gathon HJ, et al. Potential clinical and economic impact of nonadherence with osteoporosis medications. *Calcif Tissue Int* 2010;86:202-10.
- ** Rossini M, Bianchi G, Di Munno O. Determinants of adherence to osteoporosis treatment in clinical practice. *Osteoporos Int* 2006;17:914-21.
- Lippuner K, Johansson H, Kanis JA, et al. FRAX assessment of osteoporotic fracture probability in Switzerland. *Osteoporos Int* 2010;21:381-9.
- Aubry-Rozier B, Stoll D, Hans D, et al. Comparison of two osteoporotic fracture management pathways: Experience at 1 year. *Swiss Med Wkly* 2010;140(Suppl. 182):23.
- * Suhm N, Lamy O, Lippuner K. Management of fragility fractures in Switzerland: Results of a nationwide survey. *Swiss Med Wkly* 2008;138:674-83.
- Bessette L, Davison KS, Jean S, et al. The impact of two educational interventions on osteoporosis diagnosis and treatment after fragility fracture: A population-based randomized controlled trial. *Osteoporos Int* 2011, epub ahead of print.
- Briot K, Ravaud P, Dargent-Molina P, et al. Persistence with teriparatide in postmenopausal osteoporosis: impact of a patient education and follow-up program: The French experience. *Osteoporos Int* 2009;20:625-30.

* à lire

** à lire absolument