

UNIVERSITÉ DE STRASBOURG
FACULTÉ DE MÉDECINE, MAÏEUTIQUE ET SCIENCES DE LA SANTÉ

ANNÉE : 2024

N° : 214

THÈSE
PRÉSENTÉE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Diplôme d'État
Mention Rhumatologie

PAR
Diane Loredana LAURENT
Née le 05/10/1997 à STRASBOURG

EPIDEMIOLOGIE DES FRACTURES CHEZ LES PATIENTS TRAITES PAR DENOSUMAB :
ÉTUDE DE 271 295 CAS A PARTIR DU SYSTEME NATIONAL DES DONNEES DE SANTE

Président de thèse : Professeur Jacques-Éric GOTTENBERG (PU-PH)

Directeur de thèse : Dr Eden SEBBAG (CCU-AH)

- **Président de l'Université** M. DENEKEN Michel
- **Doyen de la Faculté** M. SIBILIA Jean
- **Première Vice Doyenne de la Faculté** Mme CHARLOUX Anne
- **Doyens honoraires :** (1989-1994) M. VINCENDON Guy
- (1994-2001) M. GERLINGER Pierre
- (2001-2011) M. LUIDES Bertrand
- **Chargé de mission auprès du Doyen** M. VICENTE Gilbert
- **Responsable Administratif** M. STEEGMANN Geoffroy



HOPITAUX UNIVERSITAIRES
DE STRASBOURG (HUS)
Directeur général : M. HENNI Samir

A1 - PROFESSEUR TITULAIRE DU COLLEGE DE FRANCE

MANDEL Jean-Louis Chaire "Génétique humaine" (à compter du 01.11.2003)

A2 - MEMBRE SENIOR A L'INSTITUT UNIVERSITAIRE DE FRANCE (I.U.F.)

BAHRAM Sélamak Immunologie biologique
DOLLFUS Hélène Génétique clinique

A3 - PROFESSEUR(E)S DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS (PU-PH)

| NOM et Prénoms | CS* | Services Hospitaliers ou Institut / Localisation | Sous-section du Conseil National des Universités |
|--------------------------|-------------|--|---|
| ADAM Philippe | NRP0 CS | + Pôle de l'Appareil locomoteur - Service d'Hospitalisation des Urgences de Traumatologie / HP | 50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique |
| ADDEO Pietro | NRP0 CS | + Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Serv. de chirurgie générale, hépatique et endocrinienne et Transplantation/HP | 53.02 Chirurgie générale |
| AKLADIOS Cherif | NRP0 CS | + Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / HP | 54.03 Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale Option : Gynécologie-Obstétrique |
| ANDRES Emmanuel | RP0 CS | + Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine Interne, Diabète et Maladies métaboliques/HC | 53.01 Option : médecine interne |
| ANHEIM Mathieu | NRP0 NCS | + Pôle Tête et Cou-CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre | 49.01 Neurologie |
| Mme ANTAL Maria Cristina | NRP0 CS | + Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre + Institut d'Histologie / Faculté de Médecine | 42.02 Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique) |
| Mme ANTONI Delphine | NRP0 | + Pôle d'Imagerie - Service de Radiothérapie / ICANS | 47.02 Cancérologie ; Radiothérapie |
| ARNAUD Laurent | NRP0 NCS | + Pôle MIRNED - Service de Rhumatologie / Hôpital de Hautepierre | 50.01 Rhumatologie |
| BACHELLIER Philippe | RP0 CS | + Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Serv. de chirurgie générale, hépatique et endocrinienne et Transplantation/HP | 53.02 Chirurgie générale |
| BAHRAM Selamak | NRP0 CS | + Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil - Institut d'Hématologie et d'Immunologie / Hôpital Civil / Faculté | 47.03 Immunologie (option biologique) |
| BAUMERT Thomas | NRP0 CS | + Pôle Hépatodigestif de l'Hôpital Civil - Institut de Recherche sur les Maladies virales et hépatiques/Fac | 52.01 Gastro-entérologie ; hépatologie Option : hépatologie |
| Mme BEAU-FALLER Michèle | NRP0 NCS | + Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP | 44.03 Biologie cellulaire (option biologique) |
| BEAUJEUX Rémy | NRP0 CS | + Pôle d'Imagerie - CME / Activités transversales + Unité de Neuroradiologie interventionnelle / Hôpital de Hautepierre | 43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique) |
| BERNA Fabrice | NRP0 CS | + Pôle de Psychiatrie, Santé mentale et Addictologie - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil | 49.03 Psychiatrie d'adultes ; Addictologie Option : Psychiatrie d'Adultes |
| BERTSCHY Gilles | RP0 CS | + Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie II / Hôpital Civil | 49.03 Psychiatrie d'adultes |
| BIERRY Guillaume | NRP0 NCS | + Pôle d'Imagerie - Service d'imagerie II - Neuroradiologie-imagerie ostéoarticulaire-Pédiatrie/HP | 43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique) |
| BILBAULT Pascal | RP0 CS | + Pôle d'Urgences / Réanimations médicales / CAP - Service des Urgences médico-chirurgicales Adultes / HP | 48.02 Réanimation ; Médecine d'urgence Option : médecine d'urgence |
| BLANC Frédéric | NRP0 NCS | - Pôle de Gériatrie - Service Evaluation - Gériatrie - Hôpital de la Robertsau | 53.01 Médecine interne ; addictologie Option : gériatrie et biologie du vieillissement |
| BODIN Frédéric | NRP0 NCS | + Pôle de Chirurgie Maxillo-faciale, morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Plastique et maxillo-faciale / Hôpital Civil | 50.04 Chirurgie Plastique, Reconstructrice et Esthétique ; Brûlologie |
| BONNEMAINS Laurent | NRP0 NCS | + Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie 1 - Hôpital de Hautepierre | 54.01 Pédiatrie |
| BONNOMET François | NRP0 CS | + Pôle de l'Appareil locomoteur - Service d'Orthopédie-Traumatologie du Membre inférieur / HP | 50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique |
| BOURCIER Tristan | NRP0 NCS | + Pôle de Spécialités médicales-Ophthalmologie / SMO - Service d'Ophthalmologie / Nouvel Hôpital Civil | 55.02 Ophtalmologie |

| NOM et Prénoms | CS* | Services Hospitaliers ou Institut / Localisation | Sous-section du Conseil National des Universités |
|------------------------------|-------------|---|---|
| BOURGIN Patrice | NRPô CS | • Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie - Unité du Sommeil / Hôpital Civil | 49.01 Neurologie |
| Mme BRIGAND Cécile | NRPô NCS | • Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP | 53.02 Chirurgie générale |
| BRUANT-RODIER Catherine | NRPô CS | • Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie Plastique et Maxillo-faciale / HP | 50.04 Option : chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique |
| Mme CAILLARD-OHLMANN Sophie | NRPô NCS | • Pôle de Spécialités médicales-Ophtalmologie / SMO - Service de Néphrologie-Dialyse et Transplantation / NHC | 52.03 Néphrologie |
| CASTELAIN Vincent | NRPô NCS | • Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Hôpital de Haute-pierre | 48.02 Réanimation |
| Mme CEBULA Hélène | NRPô NCS | • Pôle Tête-Cou - Service de Neurochirurgie / HP | 49.02 Neurochirurgie |
| CHAKFE Nabil | NRPô CS | • Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Serv. de Chirurgie vasculaire et de transplantation rénale NHC | 51.04 Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire Option : chirurgie vasculaire |
| CHARLES Yann-Philippe | NRPô NCS | • Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie du rachis / Chirurgie B / HC | 50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique |
| Mme CHARLOUX Anne | NRPô NCS | • Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC | 44.02 Physiologie (option biologique) |
| Mme CHARPIOT Anne | NRPô NCS | • Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP | 55.01 Oto-rhino-laryngologie |
| Mme CHENARD-NEU Marie-Pierre | NRPô CS | • Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Haute-pierre | 42.03 Anatomie et cytologie pathologiques (option biologique) |
| CLAVERT Philippe | NRPô CS | • Pôle de l'Appareil locomoteur - Service d'Orthopédie-Traumatologie du Membre supérieur / HP | 42.01 Anatomie (option clinique, orthopédie traumatologique) |
| COLLANGE Olivier | NRPô NCS | • Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésiologie-Réanimation Chirurgicale / NHC | 48.01 Anesthésiologie-Réanimation ; Méd. d'urgence (opt. Anesthésiologie-Réanimation - Type clinique) |
| COLLONGUES Nicolas | NRPô NCS | • Pôle Tête et Cou-CETD - Centre d'Investigation Clinique / NHC et HP | 49.01 Neurologie |
| CRIBIER Bernard | NRPô CS | • Pôle d'Urologie, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil | 50.03 Dermato-Vénérologie |
| de BLAY de GAIX Frédéric | RPô CS | • Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil | 51.01 Pneumologie |
| de SEZE Jérôme | NRPô CS | • Pôle Tête et Cou - CETD - Centre d'investigation Clinique (CIC) - AXS / Hôpital de Haute-pierre | 49.01 Neurologie |
| DEBRY Christian | RPô CS | • Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP | 55.01 Oto-rhino-laryngologie |
| DERUELLE Philippe | RPô NCS | • Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / Hôpital de Haute-pierre | 54.03 Gynécologie-Obstétrique; gynécologie médicale: option gynécologie-obstétrique |
| Mme DOLLFUS-WALTMANN Hélène | NRPô CS | • Pôle de Biologie - Service de Génétique Médicale / Hôpital de Haute-pierre | 47.04 Génétique (type clinique) |
| EHLINGER Matfhieu | NRPô NCS | • Pôle de l'Appareil Locomoteur - Service d'Orthopédie-Traumatologie du membre inférieur / HP | 50.02 Chirurgie Orthopédique et Traumatologique |
| Mme ENTZ-WERLE Natacha | NRPô NCS | • Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie III / Hôpital de Haute-pierre | 54.01 Pédiatrie |
| Mme FACCA Sybille | NRPô CS | • Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie de la Main - SOS Main / Hôpital de Haute-pierre | 50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique |
| Mme FAFI-KREMER Samira | NRPô CS | • Pôle de Biologie - Laboratoire (Institut) de Virologie / PTM HUS et Faculté | 45.01 Bactériologie- Virologie ; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie- Virologie biologique |
| FAITOT François | NRPô NCS | • Pôle de Pathologie digestives, hépatiques et de la transplantation - Serv. de chirurgie générale, hépatique et endocrinienne et Transplantation / HP | 53.02 Chirurgie générale |
| FALCOZ Pierre-Emmanuel | NRPô NCS | • Pôle de Pathologie thoracique - Service de Chirurgie Thoracique / Nouvel Hôpital Civil | 51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire |
| FORNECKER Luc-Matthieu | NRPô NCS | • Pôle d'Onco-Hématologie - Service d'hématologie / ICANS | 47.01 Hématologie ; Transfusion Option : Hématologie |
| FOUCHER Jack | NRPô NCS | • Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil | 49.03 Psychiatrie d'adultes |
| GALLIX Benoit | NCS | • IHU - Institut Hospitalo-Universitaire - Hôpital Civil | 43.02 Radiologie et imagerie médicale |
| GANGI Afshin | RPô CS | • Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie A interventionnelle / Nouvel Hôpital Civil | 43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique) |
| GARNON Julien | NRPô NCS | • Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie A interventionnelle / Nouvel Hôpital Civil | 43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique) |
| GAUCHER David | NRPô NCS | • Pôle des Spécialités Médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil | 55.02 Ophtalmologie |
| GENY Bernard | NRPô CS | • Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC | 44.02 Physiologie (option biologique) |
| GEORG Yannick | NRPô NCS | • Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Serv. de Chirurgie Vasculaire et de transplantation rénale / NHC | 51.04 Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire/ Option : chirurgie vasculaire |
| GICQUEL Philippe | NRPô CS | • Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital de Haute-pierre | 54.02 Chirurgie infantile |
| GOICHOT Bernard | NRPô CS | • Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine interne et de nutrition / HP | 54.04 Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques |
| Mme GONZALEZ Maria | NRPô CS | • Pôle de Santé publique et santé au travail - Service de Pathologie Professionnelle et Médecine du Travail/HC | 46.02 Médecine et santé au travail |

| NOM et Prénoms | CS* | Services Hospitaliers ou Institut / Localisation | Sous-section du Conseil National des Universités |
|--------------------------|-------------|---|--|
| GOTTENBERG Jacques-Eric | NRPô CS | • Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital Hautepierre | 50.01 Rhumatologie |
| HANSMANN Yves | RPô NCS | • Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service des Maladies infectieuses et tropicales / NHC | 45.03 Option : Maladies infectieuses |
| Mme HELMS Julie | NRPô NCS | • Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation Médicale / Nouvel Hôpital Civil | 48.02 Médecine Intensive-Réanimation |
| HIRSCH Edouard | NRPô NCS | • Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre | 49.01 Neurologie |
| IMPERIALE Alessio | NRPô NCS | • Pôle d'Imagerie - Service de Médecine Nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS | 43.01 Biophysique et médecine nucléaire |
| ISNER-HOROBETI Marie-Eve | RPô CS | • Pôle de Médecine Physique et de Réadaptation - Institut Universitaire de Réadaptation / Clémenceau | 49.05 Médecine Physique et Réadaptation |
| JAULHAC Benoît | NRPô CS | • Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté | 45.01 Option : Bactériologie -virologie (biologique) |
| Mme JEANDIER Nathalie | NRPô CS | • Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service d'Endocrinologie, diabète et nutrition / HC | 54.04 Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques |
| Mme JESEL-MOREL Laurence | NRPô NCS | • Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil | 51.02 Cardiologie |
| KALTENBACH Georges | RPô CS | • Pôle de Gériatrie - Service de Médecine Interne - Gériatrie / Hôpital de la Robertsau - Secteur Evaluation - Gériatrie / Hôpital de la Robertsau | 53.01 Option : gériatrie et biologie du vieillissement |
| Mme KESSLER Laurence | NRPô NCS | • Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service d'Endocrinologie, Diabète, Nutrition et Addictologie/ Méd. B / HC | 54.04 Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques |
| KESSLER Romain | NRPô NCS | • Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil | 51.01 Pneumologie |
| KINDO Michel | NRPô NCS | • Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Cardio-vasculaire / Nouvel Hôpital Civil | 51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire |
| Mme KORGANOW Anne-Sophie | NRPô CS | • Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique / NHC | 47.03 Immunologie (option clinique) |
| KREMER Stéphane | NRPô CS | • Pôle d'Imagerie - Service Imagerie II - Neuroradio Ostéoarticulaire - Pédiatrie / HP | 43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique) |
| KUHN Pierre | NRPô CS | • Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Néonatalogie et Réanimation néonatale (Pédiatrie II)/HP | 54.01 Pédiatrie |
| KURTZ Jean-Emmanuel | RPô NCS | • Pôle d'Onco-Hématologie - Service d'hématologie / ICANS | 47.02 Option : Cancérologie (clinique) |
| Mme LALANNE Laurence | NRPô CS | • Pôle de Psychiatrie, Santé mentale et Addictologie - Service d'Addictologie / Hôpital Civil | 49.03 Psychiatrie d'adultes ; Addictologie (Option : Addictologie) |
| LANG Hervé | NRPô NCS | • Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Urologique / Nouvel Hôpital Civil | 52.04 Urologie |
| LAUGEL Vincent | RPô CS | • Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie 1 / Hôpital de Hautepierre | 54.01 Pédiatrie |
| Mme LEJAY Anne | NRPô NCS | • Pôle d'activité médico-chirurgicale cardiovasculaire - Service de Chirurgie vasculaire et de Transplantation rénale / NHC | 51.04 Option : Chirurgie vasculaire |
| LE MINOR Jean-Marie | NRPô NCS | • Pôle d'Imagerie - Institut d'Anatomie Normale / Faculté de Médecine - Service de Neuroradiologie, d'imagerie Ostéoarticulaire et interventionnelle/HP | 42.01 Anatomie |
| LESSINGER Jean-Marc | RPô CS | • Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie générale et spécialisée / LBGS / NHC - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / Hautepierre | 82.00 Sciences Biologiques de Pharmacie |
| LIPSKER Dan | NRPô NCS | • Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil | 50.03 Dermato-vénérologie |
| LIVERNEAUX Philippe | RPô NCS | • Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie de la Main - SOS Main / Hôpital de Hautepierre | 50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique |
| MALOUF Gabriel | NRPô NCS | • Pôle d'Onco-hématologie - Service d'Oncologie médicale / ICANS | 47.02 Cancérologie ; Radiothérapie Option : Cancérologie |
| MARTIN Thierry | NRPô NCS | • Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique / NHC | 47.03 Immunologie (option clinique) |
| Mme MASCAUX Céline | NRPô NCS | • Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil | 51.01 Pneumologie ; Addictologie |
| Mme MATHELIN Carole | NRPô CS | • Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Unité de Sénologie / ICANS | 54.03 Gynécologie-Obstétrique ; Gynécologie Médicale |
| MAUVIEUX Laurent | NRPô CS | • Pôle d'Onco-Hématologie - Laboratoire d'Hématologie Biologique - Hôpital de Hautepierre - Institut d'Hématologie / Faculté de Médecine | 47.01 Hématologie ; Transfusion Option Hématologie Biologique |

| NOM et Prénoms | CS ^o | Services Hospitaliers ou Institut / Localisation | Sous-section du Conseil National des Universités |
|------------------------------|-----------------|---|---|
| MAZZUCOTELLI Jean-Philippe | NRPô CS | • Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Cardio-vasculaire / Nouvel Hôpital Civil | 51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire |
| MENARD Didier | NRPô NCS | • Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale/PTM HUS | 45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique) |
| MERTES Paul-Michel | RPô CS | • Pôle d'Anesthésiologie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésiologie-Réanimation chirurgicale / NHC | 48.01 Option : Anesthésiologie-Réanimation (type mixte) |
| MEYER Alain | NRPô NCS | • Institut de Physiologie / Faculté de Médecine • Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC | 44.02 Physiologie (option biologique) |
| MEYER Nicolas | NRPô NCS | • Pôle de Santé publique et Santé au travail - Laboratoire de Biostatistiques / Hôpital Civil • Biostatistiques et Informatique / Faculté de médecine / Hôpital Civil | 46.04 Biostatistiques, Informatique Médicale et Technologies de Communication (option biologique) |
| MEZIANI Ferhat | NRPô CS | • Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation Médicale / Nouvel Hôpital Civil | 48.02 Réanimation |
| MONASSIER Laurent | NRPô CS | • Pôle de Pharmacie-pharmacologie - Labo. de Neurobiologie et Pharmacologie cardio-vasculaire- EA7295/ Fac | 48.03 Option : Pharmacologie fondamentale |
| MOREL Olivier | NRPô NCS | • Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil | 51.02 Cardiologie |
| MUTTER Didier | RPô NCS | • Pôle Hépatodigestif de l'Hôpital Civil - Service de Chirurgie Viscérale et Digestive / NHC | 52.02 Chirurgie digestive |
| NAMER Izzie Jacques | NRPô CS | • Pôle d'Imagerie - Service de Médecine Nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS | 43.01 Biophysique et médecine nucléaire |
| NOEL Georges | NRPô NCS | • Pôle d'Imagerie - Service de radiothérapie / ICANS | 47.02 Cancérologie ; Radiothérapie Option Radiothérapie biologique |
| NOLL Eric | NRPô NCS | • Pôle d'Anesthésie Réanimation Chirurgicale SAMU-SMUR - Service Anesthésiologie et de Réanimation Chirurgicale - HP | 48.01 Anesthésiologie-Réanimation |
| OHANA Mickael | NRPô NCS | • Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie B - Imagerie viscérale et cardio-vasculaire / NHC | 43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique) |
| OHLMANN Patrick | RPô CS | • Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil | 51.02 Cardiologie |
| Mme OLLAND Anne | NRPô NCS | • Pôle de Pathologie Thoracique - Service de Chirurgie thoracique / Nouvel Hôpital Civil | 51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire |
| Mme PAILLARD Catherine | NRPô CS | • Pôle médico-chirurgicale de Pédiatrie - Service de Pédiatrie III / Hôpital de Haute-pierre | 54.01 Pédiatrie |
| PELACCIA Thierry | NRPô NCS | • Pôle d'Anesthésie / Réanimation chirurgicales / SAMU-SMUR - Centre de formation et de recherche en pédagogie des sciences de la santé/ Faculté | 48.05 Réanimation ; Médecine d'urgence Option : Médecine d'urgences |
| Mme PERRETTA Silvana | NRPô NCS | • Pôle Hépatodigestif de l'Hôpital Civil - Service de Chirurgie Viscérale et Digestive / Nouvel Hôpital Civil | 52.02 Chirurgie digestive |
| PESSAUX Patrick | NRPô CS | • Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie Viscérale et Digestive / Nouvel Hôpital Civil | 52.02 Chirurgie Digestive |
| PETIT Thierry | CDp | • ICANS - Département de médecine oncologique | 47.02 Cancérologie ; Radiothérapie Option : Cancérologie Clinique |
| PIVOT Xavier | NRPô NCS | • ICANS - Département de médecine oncologique | 47.02 Cancérologie ; Radiothérapie Option : Cancérologie Clinique |
| POTTECHER Julien | NRPô CS | • Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésie et de Réanimation Chirurgicale / Haute-pierre | 48.01 Anesthésiologie-réanimation ; Médecine d'urgence (option clinique) |
| PRADIGNAC Alain | NRPô NCS | • Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine interne et nutrition / Hôpital de Haute-pierre | 44.04 Nutrition |
| PROUST François | NRPô CS | • Pôle Tête et Cou - Service de Neurochirurgie / Hôpital de Haute-pierre | 49.02 Neurochirurgie |
| RAUL Jean-Sébastien | NRPô CS | • Pôle de Biologie - Service de Médecine Légale, Consultation d'Urgences médico-judiciaires et Laboratoire de Toxicologie / Faculté et NHC • Institut de Médecine Légale / Faculté de Médecine | 46.03 Médecine Légale et droit de la santé |
| REIMUND Jean-Marie | NRPô NCS | • Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Hépatodigestif et d'Assistance Nutritive / HP | 52.01 Option : Gastro-entérologie |
| RICCI Roméo | NRPô NCS | • Pôle de Biologie - Département Biologie du développement et cellules souches / IGBMC | 44.01 Biochimie et biologie moléculaire |
| ROHR Serge | NRPô CS | • Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP | 53.02 Chirurgie générale |
| ROMAIN Benoît | NRPô NCS | • Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP | 53.02 Chirurgie générale |
| Mme ROSSIGNOL-BERNARD Sylvie | NRPô NCS | • Pôle médico-chirurgicale de Pédiatrie - Service de Pédiatrie I / Hôpital de Haute-pierre | 54.01 Pédiatrie |
| Mme ROY Catherine | NRPô CS | • Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie B - Imagerie viscérale et cardio-vasculaire / NHC | 43.02 Radiologie et imagerie médicale (opt. clinique) |
| SANANES Nicolas | NRPô NCS | • Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / HP | 54.03 Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale Option : Gynécologie-Obstétrique |

| NOM et Prénoms | CS ^o | Services Hospitaliers ou Institut / Localisation | Sous-section du Conseil National des Universités |
|------------------------------|-----------------|--|---|
| SAUER Arnaud | NRPô NCS | + Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil | 55.02 Ophtalmologie |
| SAULEAU Erik-André | NRPô NCS | + Pôle de Santé publique et Santé au travail - Service de Santé Publique / Hôpital Civil + Biostatistiques et Informatique / Faculté de médecine / HC | 46.04 Biostatistiques, Informatique médicale et Technologies de Communication (option biologique) |
| SAUSSINE Christian | RPô CS | + Pôle d'Urologie, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Urologique / Nouvel Hôpital Civil | 52.04 Urologie |
| Mme SCHATZ Claude | NRPô CS | + Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil | 55.02 Ophtalmologie |
| Mme SCHLUTH-BOLARD Caroline | NRPô NCS | + Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic Génétique / Nouvel Hôpital Civil | 47.04 Génétique (option biologique) |
| SCHNEIDER Francis | NRPô CS | + Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Hôpital de Hautepierre | 48.02 Réanimation |
| Mme SCHRÖDER Carmen | NRPô CS | + Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychothérapie pour Enfants et Adolescents / HC | 49.04 Pédopsychiatrie ; Addictologie |
| SCHULTZ Philippe | NRPô NCS | + Pôle Tête et Cou - CETD - Service d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP | 55.01 Oto-rhino-laryngologie |
| SERFATY Lawrence | NRPô CS | + Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Hépatogastro-Entérologie et d'Assistance Nutritive/HP | 52.01 Gastro-entérologie ; Hépatologie ; Addictologie Option : Hépatologie |
| SIBILIA Jean | NRPô NCS | + Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital de Hautepierre | 50.01 Rhumatologie |
| STEPHAN Dominique | NRPô CS | + Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service des Maladies vasculaires-HTA-Pharmacologie clinique/NHC | 51.04 Option : Médecine vasculaire |
| Mme TALON Isabelle | NRPô NCS | + Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital de Hautepierre | 54.02 Chirurgie infantile |
| TELETIN Marius | NRPô NCS | + Pôle de Biologie - Service de Biologie de la Reproduction / CMCD Schiltigheim | 54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique) |
| Mme TRANCHANT Christine | NRPô CS | + Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre | 49.01 Neurologie |
| VEILLON Francis | NRPô CS | + Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie 1 - Imagerie viscérale, ORL et mammaire / HP | 43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique) |
| VELTEN Michel | NRPô NCS | + Pôle de Santé publique et Santé au travail - Département de Santé Publique / Secteur 3 - Epidémiologie et Economie de la Santé / Hôpital Civil + Laboratoire d'Epidémiologie et de santé publique / HC / Faculté | 46.01 Epidémiologie, économie de la santé et prévention (option biologique) |
| VIDALHET Pierre | NRPô CS | + Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie d'Urgences, de liaison et de Psychotraumatologie / Hôpital Civil | 49.03 Psychiatrie d'adultes |
| VIVILLE Stéphane | NRPô NCS | + Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Pathologies tropicales / Faculté | 54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique) |
| VOGEL Thomas | NRPô CS | + Pôle de Gériatrie - Service de soins de suite et réadaptation gériatrique/Hôpital de la Robertsau | 51.01 Option : Gériatrie et biologie du vieillissement |
| WEBER Jean-Christophe Pierre | NRPô CS | + Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne / Nouvel Hôpital Civil | 53.01 Option : Médecine Interne |
| WOLF Philippe | NRPô NCS | + Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie Générale et de Transplantations multiorganes / HP - Coordonnateur des activités de prélèvements et transplantations des HU | 53.02 Chirurgie générale |
| Mme WOLFF Valérie | NRPô CS | + Pôle Tête et Cou - Unité Neurovasculaire / Hôpital de Hautepierre | 49.01 Neurologie |

HC : Hôpital Civil - HP : Hôpital de Hautepierre - NHC : Nouvel Hôpital Civil - PTM = Plateau technique de microbiologie

^o : CS (Chef de service) ou NCS (Non Chef de service hospitalier) - Cspi : Chef de service par intérim - CSp : Chef de service provisoire (un an)

CU : Chef d'unité fonctionnelle

Pô : Pôle RPô (Responsable de Pôle) ou NRPô (Non Responsable de Pôle)

Cons. : Consultanat hospitalier (poursuite des fonctions hospitalières sans chefferie de service)

Dir : Directeur

A4 – PROFESSEUR ASSOCIÉ DES UNIVERSITÉS

| NOM et Prénoms | CS ^o | Services Hospitaliers ou Institut / Localisation | Sous-section du Conseil National des Universités |
|----------------------|-----------------|---|---|
| CALVEL Laurent | NRPô CS | + Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Soins palliatifs / NHC | 46.05 Médecine palliative |
| HABERSETZER François | CS | + Pôle Hépatogastro-digestif - Service de Gastro-Entérologie - NHC | 52.02 Gastro-Entérologie |
| SALVAT Eric | CS | + Pôle Tête-Cou - Centre d'Evaluation et de Traitement de la Douleur / HP | 48.04 Thérapeutique, Médecine de la douleur, Addictologie |

B1 - MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS (MCU-PH)

| NOM et Prénoms | CS ^o | Services Hospitaliers ou Institut / Localisation | Sous-section du Conseil National des Universités |
|-----------------------------|-----------------|---|--|
| AGIN Arnaud | | • Pôle d'Imagerie - Service de Médecine nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS | 43.01 Biophysique et Médecine nucléaire |
| Mme AYMÉ-DIETRICH Estelle | | • Pôle de Pharmacologie - Unité de Pharmacologie clinique / Faculté de Médecine | 48.03 Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie Option : pharmacologie fondamentale |
| BAHOUGNE Thibault | | • Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service d'Endocrinologie, Diabète et Maladies métaboliques / HC | 53.01 Option : médecine interne |
| BECKER Guillaume | | • Pôle de Pharmacologie - Unité de Pharmacologie clinique / Faculté de Médecine | 48.03 Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie |
| BENOTMANE Ilias | | • Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Néphrologie-Transplantation / NHC | 52.03 Néphrologie |
| Mme BIANCALANA Valérie | | • Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic Génétique / Nouvel Hôpital Civil | 47.04 Génétique (option biologique) |
| BLONDET Cyrille | | • Pôle d'Imagerie - Service de Médecine nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS | 43.01 Biophysique et médecine nucléaire (option clinique) |
| Mme BOICHARD Amélie | | • Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP | 44.01 Biochimie et biologie moléculaire |
| BOUSIGES Olivier | | • Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP | 44.01 Biochimie et biologie moléculaire |
| BOYER Pierre | | • Pôle de Biologie - Institut de Bactériologie / Faculté de Médecine | 45.01 Bactériologie- Virologie ; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie- Virologie biologique |
| Mme BRU Valérie | | • Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale/PTM HUS • Institut de Parasitologie / Faculté de Médecine | 45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique) |
| Mme BUND Caroline | | • Pôle d'Imagerie - Service de médecine nucléaire et imagerie moléculaire / ICANS | 43.01 Biophysique et médecine nucléaire |
| CARAPITO Raphaël | | • Pôle de Biologie - Laboratoire d'immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil | 47.03 Immunologie |
| CAZZATO Roberto | | • Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie A interventionnelle / NHC | 43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique) |
| CERLINE Jocelyn | | • Pôle de Biologie - Département de Biologie structurale Intégrative / IGBMC | 47.02 Cancérologie ; Radiothérapie (option biologique) |
| CHERRIER Thomas | | • Pôle de Biologie - Laboratoire d'immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil | 47.03 Immunologie (option biologique) |
| CHOQUET Philippe | | • Pôle d'Imagerie - UF6237 - Imagerie Préclinique / HP | 43.01 Biophysique et médecine nucléaire |
| CLERE-JEHL Raphaël | | • Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Hôpital de Haute-pierre | 48.02 Réanimation |
| Mme GORDFANI Flana Mihaela | | • Pôle d'activité médicale-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service des Maladies vasculaires-HTA-Pharmacologie clinique / NHC | 51.04 Option : Médecine vasculaire |
| DALI-YOUCHEF Ahmed Nassim | | • Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et Biologie moléculaire / NHC | 44.01 Biochimie et biologie moléculaire |
| DANION François | | • Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service des Maladies infectieuses et tropicales / NHC | 45.03 Option : Maladies infectieuses |
| DEVYS Didier | | • Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil | 47.04 Génétique (option biologique) |
| Mme DINKELACKER Vera | | • Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Haute-pierre | 49.01 Neurologie |
| DOLLÉ Pascal | | • Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et biologie moléculaire / NHC | 44.01 Biochimie et biologie moléculaire |
| Mme ENACHE Irina | | • Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / IGBMC | 44.02 Physiologie |
| Mme FARRUGIA-JACAMON Audrey | | • Pôle de Biologie - Service de Médecine Légale, Consultation d'Urgences médico-judiciaires et Laboratoire de Toxicologie / Faculté et HC • Institut de Médecine Légale / Faculté de Médecine | 46.03 Médecine Légale et droit de la santé |
| FELTEN Renaud | | • Pôle Tête et Cou - CETD - Centre d'Investigation Clinique (CIC) - AX5 / Hôpital de Haute-pierre | 48.04 Thérapeutique, Médecine de la douleur, Addictologie |
| FILISSETTI Denis | CS | • Pôle de Biologie - Labo. de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS et Faculté | 45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique) |
| GANTNER Pierre | | • Pôle de Biologie - Laboratoire (Institut) de Virologie / PTM HUS et Faculté | 45.01 Bactériologie- Virologie ; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie- Virologie biologique |
| GIANNINI Margherita | | • Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC | 44.02 Physiologie (option biologique) |
| GIES Vincent | | • Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique / NHC | 47.03 Immunologie (option clinique) |
| GRILLON Antoine | | • Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté | 45.01 Option : Bactériologie -virologie (biologique) |

| NOM et Prénoms | CS ^o | Services Hospitaliers ou Institut / Localisation | Sous-section du Conseil National des Universités |
|----------------------------------|-----------------|--|--|
| GUERIN Eric | | • Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP | 44.03 Biologie cellulaire (option biologique) |
| GUFFROY Aurélien | | • Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine interne et d'Immunologie clinique / NHC | 47.03 Immunologie (option clinique) |
| Mme HARSAN-RASTEI Laura | | • Pôle d'Imagerie - Service de Médecine Nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS | 43.01 Biophysique et médecine nucléaire |
| HUBELE Fabrice | | • Pôle d'Imagerie - Service de Médecine nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS - Service de Biophysique et de Médecine Nucléaire / NHC | 43.01 Biophysique et médecine nucléaire |
| KASTNER Philippe | | • Pôle de Biologie - Département Génomique fonctionnelle et cancer / IGBC | 47.04 Génétique (option biologique) |
| Mme KEMMEL Véronique | | • Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP | 44.01 Biochimie et biologie moléculaire |
| KOCH Guillaume | | • Institut d'Anatomie Normale / Faculté de Médecine | 42.01 Anatomie (Option clinique) |
| Mme KRASNY-PACINI Agata | | • Pôle de Médecine Physique et de Réadaptation - Institut Universitaire de Réadaptation / Clémenceau | 49.05 Médecine Physique et Réadaptation |
| Mme LAMOUR Valérie | | • Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP | 44.01 Biochimie et biologie moléculaire |
| Mme LANNES Béatrice | | • Institut d'Histologie / Faculté de Médecine • Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre | 42.02 Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique) |
| LAVAUX Thomas | | • Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP | 44.03 Biologie cellulaire |
| LECOINTRE Lise | | • Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / Hôpital de Hautepierre | 54.03 Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale Option : Gynécologie-obstétrique |
| LENORMAND Cédric | | • Pôle de Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil | 50.03 Dermato-Vénérologie |
| LHERMITTE Benoît | | • Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre | 42.03 Anatomie et cytologie pathologiques |
| LUTZ Jean-Christophe | | • Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Plastique et Maxillo-faciale / Hôpital Civil | 55.03 Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie |
| MIGUET Laurent | | • Pôle de Biologie - Laboratoire d'Hématologie biologique / Hôpital de Hautepierre et NHC | 44.03 Biologie cellulaire (type mixte : biologique) |
| Mme MOUTOU Céline ép. GUNTNER | CS | • Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic préimplantatoire / CMCO Schiltigheim | 54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique) |
| MULLER Jean | | • Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil | 47.04 Génétique (option biologique) |
| Mme NICOLAE Alina | | • Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre | 42.03 Anatomie et Cytologie Pathologiques (Option Clinique) |
| Mme NOURRY Nathalie | | • Pôle de Santé publique et Santé au travail - Service de Pathologie professionnelle et de Médecine du travail / HC | 46.02 Médecine et Santé au Travail (option clinique) |
| PAFFA Alexander | | • Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale /PTM HUS | 45.02 Parasitologie et mycologie |
| Mme PITON Amélie | | • Pôle de Biologie | 47.04 Génétique (option biologique) |
| POP Raoul | | • Pôle d'Imagerie - Unité de Neuroradiologie interventionnelle / Hôpital de Hautepierre | 43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique) |
| PREVOST Gilles | | • Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté | 45.01 Option : Bactériologie -virologie (biologique) |
| Mme RADOSAVLJEVIC Mirjana | | • Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil | 47.03 Immunologie (option biologique) |
| Mme REIX Nathalie | | • Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et Biologie moléculaire / NHC - Service de Chirurgie / ICANS | 43.01 Biophysique et médecine nucléaire |
| Mme RIOU Marianne | | • Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et explorations fonctionnelles / NHC | 44.02 Physiologie (option clinique) |
| Mme ROLLAND Delphine | | • Pôle de Biologie - Laboratoire d'Hématologie biologique / Hôpital de Hautepierre | 47.01 Hématologie ; transfusion (type mixte : Hématologie) |
| Mme ROLLING Julie | | • Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service Psychothérapeutique pour Enfants et Adolescents / HC | 49.04 Pédopsychiatrie ; Addictologie |
| Mme RUPPERT Elisabeth | | • Pôle Tête et Cou - Service de Neurologie - Unité de Pathologie du Sommeil / HC | 49.01 Neurologie |
| Mme SABOU Alina | | • Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale/PTM HUS - Institut de Parasitologie / Faculté de Médecine | 45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique) |
| SAVIANO Antonio | | • Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Hépatogastro-Entérologie /HP | 52.01 Gastro-entérologie ; Hépatologie ; Addictologie |
| Mme SCHEIDECKER Sophie | | • Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil | 47.04 Génétique |

| NOM et Prénoms | CS ⁰ | Services Hospitaliers ou Institut / Localisation | Sous-section du Conseil National des Universités |
|---------------------------------------|-----------------|--|---|
| SCHRAMM Frédéric | | • Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté | 45.01 Option : Bactériologie -virologie (biologique) |
| Mme SOLIS Morgane | | • Pôle de Biologie - Laboratoire de Virologie / Hôpital de Hautepierre | 45.01 Bactériologie-Virologie ; hygiène hospitalière Option : Bactériologie-Virologie |
| Mme SORDET Christelle | | • Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital de Hautepierre | 50.01 Rhumatologie |
| Mme TALAGRAND-REBOUL Emilie | | • Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté | 45.01 Option : Bactériologie -virologie (biologique) |
| VALLAT Laurent | | • Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie Biologique - Hôpital de Hautepierre | 47.01 Hématologie ; Transfusion Option Hématologie Biologique |
| Mme VELAY-RUSCH Aurélie | | • Pôle de Biologie - Laboratoire de Virologie / Hôpital Civil | 45.01 Bactériologie- Virologie ; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie- Virologie biologique |
| Mme VILLARD Odile | | • Pôle de Biologie - Labo. de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS et Fac | 45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique) |
| Mme ZALOSZYC Ariane ép. MARCANTONI | | • Pôle Médico-Chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie I / Hôpital de Hautepierre | 54.01 Pédiatrie |
| ZOLL Joffrey | | • Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / HC | 44.02 Physiologie (option clinique) |

B2 – PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS (monoappartenant)

| | | | |
|---------------------------|---|-----|---|
| Pr BONAHE Christian P0166 | Laboratoire d'Epistémologie des Sciences de la Vie et de la Santé (LESVS) Institut d'Anatomie Pathologique | 72. | Epistémologie - Histoire des sciences et des Techniques |
|---------------------------|---|-----|---|

B3 - MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS (monoappartenant)

| | | | |
|-----------------------------|---|-----|---|
| Mme CHABRAN Elena | ICUBE-UMR 7357 - Equipe IMIS / Faculté de Médecine | 69. | Neurosciences |
| M. DILLESEGER Jean-Philippe | ICUBE-UMR 7357 - Equipe IMIS / Faculté de Médecine | 69. | Neurosciences |
| Mr KESSEL Nils | Laboratoire d'Epistémologie des Sciences de la Vie et de la Santé (LESVS) Institut d'Anatomie Pathologique | 72. | Epistémologie - Histoire des sciences et des Techniques |
| Mr LANDRE Lionel | ICUBE-UMR 7357 - Equipe IMIS / Faculté de Médecine | 69. | Neurosciences |
| Mme MIRALLES Célia | Laboratoire d'Epistémologie des Sciences de la Vie et de la Santé (LESVS) Institut d'Anatomie Pathologique | 72. | Epistémologie - Histoire des sciences et des Techniques |
| Mme SCARFONE Marianna | Laboratoire d'Epistémologie des Sciences de la Vie et de la Santé (LESVS) Institut d'Anatomie Pathologique | 72. | Epistémologie - Histoire des sciences et des Techniques |
| Mme THOMAS Marion | Laboratoire d'Epistémologie des Sciences de la Vie et de la Santé (LESVS) Institut d'Anatomie Pathologique | 72. | Epistémologie - Histoire des sciences et des Techniques |
| Mr VAGNERON Frédéric | Laboratoire d'Epistémologie des Sciences de la Vie et de la Santé (LESVS) Institut d'Anatomie Pathologique | 72. | Epistémologie - Histoire des sciences et des Techniques |
| Mr ZIMMER Alexis | Laboratoire d'Epistémologie des Sciences de la Vie et de la Santé (LESVS) Institut d'Anatomie Pathologique | 72. | Epistémologie - Histoire des sciences et des Techniques |

C - ENSEIGNANTS ASSOCIÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

C1 - PROFESSEURS ASSOCIÉS DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE (mi-temps)

Pre Ass. DUMAS Claire
Pre Ass. GROB-BERTHOU Anne
Pr Ass. GUILLOU Philippe
Pr Ass. HILD Philippe
Pr Ass. ROUGERIE Fabien

C2 - MAITRE DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE - TITULAIRE

Dre CHAMBE Juliette
Dr LORENZO Mathieu

C3 - MAITRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE (mi-temps)

Dre DELACOUR Chloé
Dr GIACOMINI Antoine
Dr HERZOG Florent
Dr HOLLANDER David
Dre SANSELME Anne-Elisabeth
Dr SCHMITT Yannick

E - PRATICIENS HOSPITALIERS - CHEFS DE SERVICE NON UNIVERSITAIRES

| | |
|-------------------------------|--|
| Mme la Dre DARIUS Sophie | - Permanence d'accès aux soins de santé - La Boussole (PASS) / Hôpital Civil |
| Mme Dre GOURIEUX Bénédicte | • Pôle de Pharmacie-pharmacologie - Service de Pharmacie-Stérilisation / Nouvel Hôpital Civil |
| Dre GUILBERT Anne-Sophie | • Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Réanimation pédiatrique spécialisée et de surveillance continue / HP |
| Dr LEFEBVRE Nicolas | • Pôle de Spécialités Médicales - Ophtalmologie - Hygiène (SMO) - Service des Maladies Infectieuses et Tropicales / Nouvel Hôpital Civil |
| Dr LEPAGE Tristan | - USN1 (UF9317) - Unité Médicale de la Maison d'arrêt de Strasbourg |
| Mme la Dre LICHTBLAU Isabelle | • Pôle de Gynécologie et d'Obstétrique - Laboratoire de Biologie de la Reproduction |
| Dr NISAND Gabriel | • Pôle de Santé Publique et Santé au travail - Service de Santé Publique - DIM / Hôpital Civil |
| Dr PIRRELLO Olivier | • Pôle de Gynécologie et d'Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / CMCO |
| Dr REY David | • Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - «Le trait d'union» - Centre de soins de l'infection par le VIH / Nouvel Hôpital Civil |
| Mme Dre RONDE OUSTEAU Cécile | • Pôle Locomax - Service de Chirurgie Séptique / Hôpital de Hautepierre |
| Mme Dre RONGIERES Catherine | • Pôle de Gynécologie et d'Obstétrique - Centre Clinico Biologique d'Assistance Médicale à la Procréation / CMCO |
| Dr TCHOMAKOV Dimitar | • Pôle Médico-Chirurgical de Pédiatrie - Service des Urgences Médico-Chirurgicales pédiatriques / Hôpital de Hautepierre |
| Dr WAECHTER Cédric | • Pôle de Gériatrie - Service de Soins de suite de Longue Durée et d'hébergement gériatrique / EHPAD / Robertsau |
| Mme Dre WEISS Anne | • Pôle Urgences - SAMU67 - Médecine Intensive et Réanimation - SAMU |

F1 - PROFESSEURS ÉMÉRITES

- o **de droit et à vie** (membre de l'Institut)
CHAMBON Pierre (Biochimie et biologie moléculaire)
MANDEL Jean-Louis (Génétique et biologie moléculaire et cellulaire)
- o **pour trois ans (1er septembre 2020 au 31 août 2023)**
BELLOCQ Jean-Pierre (Service de Pathologie)
DANION Jean-Marie (Psychiatrie)
KOPFERSCHMITT Jacques (Urgences médico-chirurgicales Adultes)
MULLER André (Centre d'Evaluation et de Traitement de la Douleur)
- o **pour trois ans (1er septembre 2021 au 31 août 2024)**
DANION Anne (Pédopsychiatrie, addictologie)
DIEMUNSCH Pierre (Anesthésiologie et Réanimation chirurgicale)
HERBRECHT Raoul (Hématologie)
STEIB Jean-Paul (Chirurgie du rachis)
- o **pour trois ans (1er septembre 2022 au 31 août 2025)**
Mme QUOIX Elisabeth (Pneumologie)
- o **pour cinq ans (1er septembre 2023 au 31 août 2028)**
CHRISTMANN Daniel (Maladies infectieuses et tropicales)
GRUCKER Daniel (Physique biologique)
HANNEDOUCHE Thierry (Néphrologie)
KEMPF Jean-François (Chirurgie orthopédique et de la main)
MOULIN Bruno (Néphrologie)
PINGET Michel (Endocrinologie)
ROGUE Patrick (Biochimie et Biologie moléculaire)
ROUL Gérald (Cardiologie)

F2 - PROFESSEUR des UNIVERSITÉS ASSOCIÉ (mi-temps)

M. SOLER Luc CNU-31 IRCAD

F3 - PROFESSEURS CONVENTIONNÉS DE L'UNIVERSITÉ

| | |
|-----------------------------------|-------|
| Pr DETAPPE Alexandre | 47-02 |
| Pre LAMOUILLE-CHEVALIER Catherine | 46-05 |
| Pr LECOCQ Jehan | 49-05 |
| Pr MASTELLI Antoine | 49-03 |
| Pr MATSUSHITA Kensuke | 51-02 |
| Pr REIS Jacques | 49-01 |
| Pre RONGIERES Catherine | 54-03 |
| Pre SEELIGER Barbara | 52-02 |

G1 - PROFESSEURS HONORAIRES

| | |
|---|---|
| ADLOFF Michel (Chirurgie digestive) / 01.09.94 | KUNTZMANN Francis (Gériatrie) / 01.09.07 |
| BALDAUF Jean-Jacques (Gynécologie obstétrique) / 01.09.21 | KURTZ Daniel (Neurologie) / 01.09.98 |
| BAREISS Pierre (Cardiologie) / 01.09.12 | LANG Gabriel (Orthopédie et traumatologie) / 01.10.98 |
| BATZENSCHLAGER André (Anatomie Pathologique) / 01.10.95 | LANGER Bruno (Gynécologie) / 01.11.19 |
| BAUMANN René (Hépatogastro-entérologie) / 01.09.10 | LEVY Jean-Marc (Pédiatrie) / 01.10.95 |
| BECMEUR François (Chirurgie Pédiatrique) / 01.09.23 | LONSDORFER Jean (Physiologie) / 01.09.10 |
| BERGERAT Jean-Pierre (Cancérologie) / 01.01.16 | LUTZ Patrick (Pédiatrie) / 01.09.16 |
| BERTHEL Marc (Gériatrie) / 01.09.18 | MAILLLOT Claude (Anatomie normale) / 01.09.03 |
| BIENTZ Michel (Hygiène Hospitalière) / 01.09.04 | MAITRE Michel (Biochimie et biol. moléculaire) / 01.09.13 |
| BLICKLE Jean-Frédéric (Médecine Interne) / 15.10.17 | MANDEL Jean-Louis (Génétique) / 01.09.16 |
| BLOCH Pierre (Radiologie) / 01.10.95 | MANGIN Patrice (Médecine Légale) / 01.12.14 |
| BOEHM-BURGER Nelly (Histologie) / 01.09.20 | MARESCAUX Christian (Neurologie) / 01.09.19 |
| BOURJAT Pierre (Radiologie) / 01.09.03 | MARESCAUX Jacques (Chirurgie digestive) / 01.09.16 |
| BOUSQUET Pascal (Pharmacologie) / 01.09.19 | MARK Jean-Joseph (Biochimie et biologie cellulaire) / 01.09.99 |
| BRECHENMACHER Claude (Cardiologie) / 01.07.99 | MARK Manuel (Génomique fonctionnelle et cancer-IGBMC) / 01.07.23 |
| BRETTE Jean-Philippe (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.10 | MESSER Jean (Pédiatrie) / 01.09.07 |
| BURSZEJN Claude (Pédopsychiatrie) / 01.09.18 | MEYER Christian (Chirurgie générale) / 01.09.13 |
| CANTINEAU Alain (Médecine et Santé au travail) / 01.09.15 | MEYER Pierre (Biostatistiques, Informatique méd.) / 01.09.10 |
| CAZENAVE Jean-Pierre (Hématologie) / 01.09.15 | MONTEIL Henri (Bactériologie) / 01.09.11 |
| CHAMPVY Maxime (Stomatologie) / 01.10.95 | NISAND Israël (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.19 |
| CHAUVIN Michel (Cardiologie) / 01.09.18 | OUDET Pierre (Biologie cellulaire) / 01.09.13 |
| CHELLY Jameleddine (Diagnostic génétique) / 01.09.20 | PASQUALI Jean-Louis (Immunologie clinique) / 01.09.15 |
| CINQUALBRE Jacques (Chirurgie générale) / 01.10.12 | PATRIS Michel (Psychiatrie) / 01.09.15 |
| CLAVERT Jean-Michel (Chirurgie infantile) / 31.10.16 | Mme PAULI Gabrielle (Pneumologie) / 01.09.11 |
| COLLARD Maurice (Neurologie) / 01.09.00 | POTTECHER Thierry (Anesthésie-Réanimation) / 01.09.18 |
| CONSTANTINESCO André (Biophysique et médecine nucléaire) / 01.09.11 | REYS Philippe (Chirurgie générale) / 01.09.98 |
| DIETEMANN Jean-Louis (Radiologie) / 01.09.17 | RITTER Jean (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.02 |
| DOFFOEL Michel (Gastroentérologie) / 01.09.17 | RUMPLER Yves (Biol. développement) / 01.09.10 |
| DUCLOS Bernard (Hépatogastro-Hépatologie) / 01.09.19 | SANDNER Guy (Physiologie) / 01.09.14 |
| DUFOUR Patrick (Centre Paul Strauss) / 01.09.19 | SAUDER Philippe (Réanimation médicale) / 01.09.20 |
| DUPEYRON Jean-Pierre (Anesthésiologie-Réa. Chir.) / 01.09.13 | SAUVAGE Paul (Chirurgie infantile) / 01.09.04 |
| EISENMANN Bernard (Chirurgie cardio-vasculaire) / 01.04.10 | SCHLAEDER Guy (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.01 |
| FABRE Michel (Cytologie et histologie) / 01.09.02 | SCHLIENGER Jean-Louis (Médecine Interne) / 01.08.11 |
| FISCHBACH Michel (Pédiatrie) / 01.10.16 | SCHRAUB Simon (Radiothérapie) / 01.09.12 |
| FLAMENT Jacques (Ophtalmologie) / 01.09.09 | SICK Henri (Anatomie Normale) / 01.09.06 |
| GAY Gérard (Hépatogastro-entérologie) / 01.09.13 | STEIB Annick (Anesthésiologie) / 01.04.19 |
| GUT Jean-Pierre (Virologie) / 01.09.14 | STIERLE Jean-Luc (ORL) / 01.09.10 |
| HASSELMANN Michel (Réanimation médicale) / 01.09.18 | STOLL Claude (Génétique) / 01.09.09 |
| HAUPTMANN Georges (Hématologie biologique) / 01.09.06 | STOLL-KELLER Françoise (Virologie) / 01.09.15 |
| HEID Ernest (Dermatologie) / 01.09.04 | STORCK Daniel (Médecine interne) / 01.09.03 |
| IMLER Marc (Médecine interne) / 01.09.98 | TEMPE Jean-Daniel (Réanimation médicale) / 01.09.06 |
| JACQMIN Didier (Urologie) / 09.08.17 | TONGIO Jean (Radiologie) / 01.09.02 |
| JAECK Daniel (Chirurgie générale) / 01.09.11 | VAUTRAVERS Philippe (Médecine physique et réadaptation) / 01.09.16 |
| JESEL Michel (Médecine physique et réadaptation) / 01.09.04 | VEILLON Francis (Imagerie viscérale, ORL et mammaire) / 01.09.23 |
| KAHN Jean-Luc (Anatomie) / 01.09.18 | VETTER Denis (Méd. interne, Diabète et mal. métabolique) / 01.01.23 |
| KEHR Pierre (Chirurgie orthopédique) / 01.09.06 | VETTER Jean-Marie (Anatomie pathologique) / 01.09.13 |
| KREMER Michel / 01.05.98 | WALTER Paul (Anatomie Pathologique) / 01.09.09 |
| KRETZ Jean-Georges (Chirurgie vasculaire) / 01.09.18 | WILHM Jean-Marie (Chirurgie thoracique) / 01.09.13 |
| KRIEGER Jean (Neurologie) / 01.01.07 | WILK Astrid (Chirurgie maxillo-faciale) / 01.09.15 |
| KUNTZ Jean-Louis (Rhumatologie) / 01.09.08 | WOLFRAM-GABEL Renée (Anatomie) / 01.09.96 |

Légende des adresses :

FAC : Faculté de Médecine : 4, rue Kirschleger - F - 67085 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.68.85.35.20 - Fax : 03.68.85.35.18 ou 03.68.85.34.67

HOPITAUX UNIVERSITAIRES DE STRASBOURG (HUS) :

- NHC : **Nouvel Hôpital Civil** : 1, place de l'Hôpital - BP 426 - F - 67091 Strasbourg Cedex - Tél. : 03 69 55 07 08
- HC : **Hôpital Civil** : 1, Place de l'Hôpital - B.P. 426 - F - 67091 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.11.67.68
- HP : **Hôpital de Hautepierre** : Avenue Molière - B.P. 49 - F - 67098 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.12.80.00
- **Hôpital de La Robertsau** : 83, rue Himmerich - F - 67015 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.11.55.11
- **Hôpital de l'Elsau** : 15, rue Cranach - 67200 Strasbourg - Tél. : 03.88.11.67.68

ICANS - Institut de Cancérologie Strasbourg : 17 rue Albert Calmette - 67200 Strasbourg - Tél. : 03 68 76 67 67

CMCO - Centre Médico-Chirurgical et Obstétrical : 19, rue Louis Pasteur - BP 120 - Schiltigheim - F - 67303 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.62.83.00

C.C.O.M. - Centre de Chirurgie Orthopédique et de la Main : 10, avenue Baumann - B.P. 96 - F - 67403 Illkirch Graffenstaden Cedex - Tél. : 03.88.55.20.00

E.F.S. : Etablissement Français du Sang - Alsace : 10, rue Spielmann - BP N°36 - 67065 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.21.25.25

IURC - Institut Universitaire de Réadaptation Clemenceau - CHU de Strasbourg et UGECAM (Union pour la Gestion des Etablissements des Caisses d'Assurance Maladie) - 45 boulevard Clemenceau - 67082 Strasbourg Cedex

RESPONSABLE DE LA BIBLIOTHÈQUE DE MÉDECINE ET ODONTOLOGIE ET DU DÉPARTEMENT SCIENCES, TECHNIQUES ET SANTÉ DU SERVICE COMMUN DE DOCUMENTATION DE L'UNIVERSITÉ DE STRASBOURG

Monsieur Olivier DIVE, Conservateur

**LA FACULTÉ A ARRÊTÉ QUE LES OPINIONS ÉMISES DANS LES DISSERTATIONS QUI LUI SONT PRÉSENTÉES
DOIVENT ÊTRE CONSIDÉRÉES COMME PROPRES A LEURS AUTEURS ET QU'ELLE N'ENTEND NI LES APPROUVER, NI LES IMPROUVER**

Serment d'Hippocrate

En présence des maîtres de cette école, de mes chers condisciples, je promets et je jure au nom de l'Être suprême d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admise à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe.

Ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Respectueuse et reconnaissante envers mes maîtres je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis restée fidèle à mes promesses. Que je sois couverte d'opprobre et méprisée de mes confrères si j'y manque.

Remerciements

Aux membres du jury

Au Professeur Gottenberg,

Je vous remercie de l'honneur que vous me faites en présidant mon jury. Merci d'avoir étoffé ce projet grâce à vos suggestions pertinentes. Merci de tout l'enrichissement rhumatologique que j'ai pu tirer à vos côtés, merci de votre encadrement tout au long de mon parcours, merci également de votre accueil chaleureux depuis mes tous débuts de rhumatologue, alors encore jeune externe, et de l'atmosphère bienveillante que vous insufflez à notre service ce qui m'a permis de m'épanouir en rhumatologie.

Au Docteur Javier,

Veuillez trouver par ces quelques lignes l'expression de ma plus sincère gratitude. Merci pour la transmission d'une petite fraction de votre incommensurable savoir. Merci de m'avoir donné le goût de la pathologie osseuse. J'espère avoir encore la chance d'apprendre à vos côtés.

Au Docteur Spielmann,

Merci Lionel pour tes enseignements dans la bienveillance et la rigueur. Merci pour ta sympathie et ta disponibilité. J'ai beaucoup apprécié travailler à tes côtés pendant mes derniers mois à Colmar.

Au Docteur Sebbag,

Je te suis profondément reconnaissante pour ta présence infallible tout au long de ce travail mais également lors de mes stages. En tant que directeur de thèse, tu m'as guidée avec une sérénité et un optimisme qui m'ont donné confiance en moi. Tu as su écouter mes doutes et trouver les mots justes pour me rassérer. Avec ton aide, ce parcours m'a paru moins difficile. Il est certain que ton soutien m'a été essentiel. Merci pour ta patience et tes précieux conseils. Eden, je me sens très chanceuse d'avoir été la première à être encadrée par toi.

A toutes les équipes qui m'ont accueillie

A l'équipe de rhumatologie de Strasbourg,

Merci Laurent, Manu et Christelle, merci Marc, Leïla, Marina, Jérémy, Luc pour la transmission de vos connaissances en rhumatologie et pour votre encadrement tout au long de mon internat.

Merci à toute l'équipe soignante et paramédicale, tout particulièrement à Soso, Lulu, Nana et Pépinou : c'est grâce à vous que ces 6 mois en hôpital de jour sont passés à une vitesse folle.

A l'équipe de neurologie de Haguenau,

Merci pour la formation neurologique que vous m'avez apportée.

A l'équipe de radiologie ostéo-articulaire,

Merci à Thibault, Claire, Florian, Victor, Yassine, Ruxie et Guillaume. Ce stage m'a profondément enrichie et cela grâce à vous. Merci pour votre pédagogie et votre patience.

A l'équipe de rhumatologie de Colmar,

Merci Laurent, Pierre-Marie, Laura et Aurélien ! Merci pour votre accueil chaleureux, votre disponibilité et votre enseignement bienveillant. Merci de m'avoir fait découvrir une autre facette de la rhumatologie !

A tous les jeunes rhumatologues de mon cœur qui m'ont entourée et épaulée

A Philou, merci de nous avoir montré la voie (de l'IL-18 !), c'était un honneur de travailler à tes côtés. C'est ta présence et ton humour qui m'ont permis de tenir lors de mon rude premier semestre.

A Jojo, mon exemple ! Je me rappellerai toujours de cette première astreinte de bébé interne avec toi.

A Charline et Hugo qui m'avez guidée durant mes premiers pas de rhumatologues.

A Lou, Agathe et Cédric les meilleurs DJ (difficile de marcher sur vos pas !).

A Toto notre mono de la colo-rhumato.

A Tuteur, t'es gigagérial comme tu le dirais toi-même ! Merci de me pousser à faire plein de nouvelles choses grâce à ton dynamisme.

A Timtim ma référence à Colmar et le futur de l'ossologie alsacienne.

A Elo mon binôme de l'enfer *since* janvier 2023.

A mes ami.e.s, à mes ami.e.s devenu.e.s collègues et à mes collègues devenu.e.s ami.e.s

A Camille et Lisa, merci pour votre soutien infailible depuis toutes ces années. Depuis nos 11 ans vous aviez prédit que je serai docteur, vous aviez vu juste !

A Mathilde et Jeanne, merci d'avoir été à mes côtés du début de nos études de médecine à ma thèse ! Nous arrivons enfin au bout de nos peines (je crois) ! Merci pour votre amitié qui m'est si précieuse.

A Zaza, mon petit rayon de soleil, je n'y serais pas arrivée sans toi et ton éternelle bonne humeur. Quel bonheur de t'avoir rencontrée ! Encore mille mercis.

A Amin, merci pour tous nos fous rires et l'enrichissement que tu m'apportes médicalement et en dehors. Merci de m'avoir permis de tenir durant ce semestre de neurologie.

A Zouzou, merci d'avoir rempli ma panse de tes délicieux mets et mon cœur avec ta gentillesse.

A mes internistes préférés : merci à Yves-Jean, Léa et Xav, vous êtes des modèles médicaux.

Aux dermatologues de mon cœur : merci Clara et Léa pour votre douceur.

A la team os, merci pour votre accueil chaleureux dans cette belle spécialité qu'est la vôtre, vous avez failli me convaincre : merci Val, William, Adri, Baptiste et Nathan. Je n'oublierai pas cette soirée de folie !

A Séraphin, merci pour toutes ces rigolades au 34.2

A ma famille

A mes parents, je vous remercie du fond du cœur pour le soutien inconditionnel que vous m'avez offert tout au long de ma vie. Vos encouragements et votre amour indéfectible m'ont permis de surmonter tous les obstacles. Merci d'avoir toujours cru en moi. Je suis si reconnaissante d'avoir des parents aussi formidables à mes côtés. Cette réussite, je la partage avec vous. Je vous aime plus que tout.

A ma petite sœur d'amour, ta présence inébranlable tout au long de ma scolarité a été essentielle pour moi. Dans les moments de doute et de fatigue, tu es toujours là. Je me sens si chanceuse d'avoir une sœur comme toi, toujours prête à me soutenir et à croire en moi. Je t'aime Adèle.

A mes oncles et tantes, à mes cousins et cousines, merci pour vos encouragements et vos paroles réconfortantes tout au long de mon long parcours.

A ma Cloclo, merci d'être ma confidente et ma *partner in crime*. Je suis ravie qu'on puisse célébrer ensemble ce moment si important pour moi. Je suis si heureuse de t'avoir dans ma vie. Merci pour tout.

A Mamie, ton soutien et tes encouragements ont été précieux pour moi. Savoir que je réalise un rêve qui te rend heureuse m'a donné du courage et de la force.

A mes trois anges gardiens

A Papy, c'est aussi pour suivre ton exemple et pour te rendre fier que j'ai choisi cette voie qui a été la tienne. Je pense bien à toi.

Al Nonno so quanto saresti stato orgoglioso della tua nipotina dottoressa. Mi hai insegnato l'importanza del lavoro duro e della determinazione.

A Nonninu, questa tesi è anche un omaggio a tutto ciò che hai rappresentato per me. Mi hai insegnato a credere in me stessa e a perseguire i miei sogni. Spero renderti orgogliosa. Grazie per essere stata una nonna così eccezionale, ti voglio bene e ti porto nel mio cuore in ogni istante, anche se non sei qui fisicamente.

Table des matières

| | |
|--|----|
| Introduction | 20 |
| 1. Ostéoporose | 20 |
| 2. Epidémiologie des fractures ostéoporotiques | 22 |
| 3. Traitements anti-ostéoporotiques | 23 |
| 4. Bisphosphonates | 26 |
| 5. Tériparatide | 26 |
| 6. Déno-sumab | 27 |
| 7. AMM du déno-sumab | 29 |
| 8. Effet rebond à l'arrêt du déno-sumab | 30 |
| 9. Signal de fractures vertébrales à l'arrêt du déno-sumab | 32 |
| 10. Etude de 271 295 cas à partir du système national des données de santé | 36 |
| Matériel et méthodes | 38 |
| 1. La base de données SNDS (Système National des Données de Santé) | 38 |
| 2. Population, données recueillies et critères de jugement | 40 |
| 3. Analyses statistiques | 42 |
| Résultats | 43 |
| 1. Population étudiée | 43 |
| 2. Evènements fracturaires lors du traitement par déno-sumab | 45 |
| 3. Arrêt du traitement par déno-sumab | 47 |
| 4. Relais à l'arrêt du déno-sumab | 48 |
| 5. Evènements fracturaires à l'arrêt du déno-sumab | 50 |
| Discussion | 53 |
| A. Sous-groupe PROLIA® | 53 |
| 1. Critère de jugement principal et critères de jugement secondaires | 53 |
| 2. Antécédents fracturaires | 57 |
| 3. Traitements préalables | 58 |
| 4. Effets indésirables | 60 |
| B. Sous-groupe XGEVA® | 61 |
| C. Forces et limites de l'étude | 63 |
| Conclusion | 65 |
| Bibliographie | 68 |

Table des figures

| | |
|---|----|
| Figure 1 : Classification de la densitométrie osseuse selon l'OMS | 21 |
| Figure 2 : Recommandations de la Haute Autorité de Santé : Stratégies dans l'ostéoporose post-ménopausique, Les médicaments de l'ostéoporose, 24 janvier 2023 (10) | 25 |
| Figure 3 : Mécanisme d'action sur le système RANK-RANKL du dénosumab | 28 |
| Figure 4 : Schéma de l'étude | 41 |
| Figure 5 : Flow chart..... | 44 |
| Figure 6 : Relais par traitements anti-ostéoporotique chez les patients ayant interrompu le PROLIA® | 49 |
| Figure 7 : Traitements préalables et relais chez les patients traités par PROLIA® | 59 |
| | |
| Table 1 : Profils des patients initiateurs de dénosumab entre 2015 et 2021 | 45 |
| Table 2 : Caractéristiques des patients sous dénosumab | 46 |
| Table 3 : Caractéristiques des patients selon leur profil persistent users ou discontinuers du PROLIA® | 48 |
| Table 4 : Relais à l'arrêt du dénosumab..... | 49 |
| Table 5 : Evènements fracturaires à l'arrêt du dénosumab chez les discontinuers | 51 |
| Table 6 : Caractéristiques des discontinuers selon la présence ou l'absence de relais par un traitement anti-ostéoporotique à l'arrêt du PROLIA® | 52 |

Introduction

1. Ostéoporose

Selon la définition de l'Organisation Mondiale de la Santé (1994) (1), l'ostéoporose est une « *affection généralisée du squelette caractérisée par une **masse osseuse basse** et une **détérioration de la microarchitecture** du tissu osseux conduisant à une fragilisation de l'os et à une susceptibilité accrue aux fractures* ».

L'ostéoporose est divisée en ostéoporose primaire et secondaire : d'une part l'ostéoporose primaire, la plus courante, attribuée au processus normal de vieillissement et d'autre part l'ostéoporose secondaire causée par des traitements médicamenteux ou des pathologies médicales sous-jacentes comme l'hyperparathyroïdie, l'hypercorticisme ou encore les syndromes de malabsorption.

La résistance osseuse est la résultante de facteurs quantitatifs, représentés par la **densité osseuse**, et de facteurs qualitatifs, correspondant à la **qualité osseuse** qui comprend notamment la macroarchitecture et la géométrie osseuses, la microarchitecture des os trabéculaires et corticaux, le degré de minéralisation osseuse ou la qualité du collagène. Des études biomécaniques ont montré qu'in vitro, la densité osseuse explique la majeure partie de la variance de la résistance vertébrale, jugée par la force de résistance à la rupture en compression. Il existe donc un gradient entre la diminution de la densité osseuse et le risque de survenue de fracture. La densité osseuse peut être estimée de manière non-invasive par une mesure de la densité minérale osseuse (DMO) par absorptiométrie biphotonique à rayons X. Elle est réalisée habituellement sur deux sites osseux : le rachis lombaire et l'extrémité supérieure du fémur.

L'OMS distingue ainsi quatre catégories diagnostiques chez les femmes ménopausées caucasiennes, le T-score équivalant au nombre d'écart-types entre la valeur du sujet et la valeur moyenne des adultes jeunes de même sexe au même site osseux. Tout d'abord une valeur de DMO se situant à moins d'un écart-type en dessous de la valeur moyenne chez la femme adulte jeune (T-score ≥ -1) est considérée comme normale, ensuite une valeur de DMO comprise entre 1 et 2,5 écart-types en dessous de la valeur moyenne chez la femme adulte jeune (T-score entre -1 et -2,5) correspond à une ostéopénie, et enfin une valeur de DMO à plus de 2,5 écart-types en dessous de la valeur moyenne chez la femme adulte jeune (T-score $\leq -2,5$) correspond à la définition densitométrique de l'ostéoporose. Une ostéoporose est dite sévère lorsqu'elle est associée à la présence d'une ou de plusieurs fractures de fragilité.

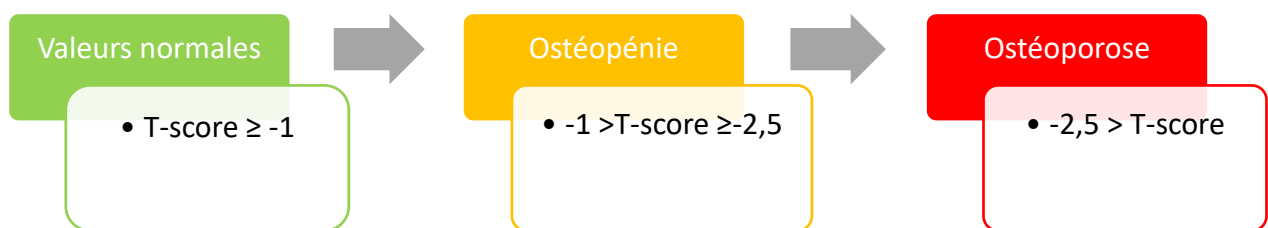


Figure 1 : Classification de la densitométrie osseuse selon l'OMS

Cependant, bien que la densité osseuse soit un des déterminants majeurs du risque fracturaire, elle ne reflète pas directement la résistance osseuse puisqu'elle ne prend pas en compte les facteurs osseux qualitatifs d'une part, et les facteurs extra-osseux d'autre part. Or, l'importance de l'ostéoporose, sur le plan clinique comme sur le plan de la santé publique, est liée à la survenue de **fractures**.

2. Epidémiologie des fractures ostéoporotiques

Les fractures ostéoporotiques les plus fréquentes sont celles des vertèbres, du poignet, et de l'extrémité supérieure du fémur. Des différences importantes d'évolution de l'incidence de ces différentes fractures sont néanmoins observées en fonction de l'âge, du fait que la cinétique de la perte osseuse selon la localisation osseuse et la biomécanique des chutes sont étroitement liées à l'âge (2).

Selon l'*International Osteoporosis Foundation*, plus de trente-sept millions de fractures ostéoporotiques surviennent chaque année dont plus de dix millions de fractures de l'extrémité supérieure du fémur (3). Cependant les taux d'incidence de fractures de l'extrémité supérieure du fémur, standardisés sur l'âge et le sexe, fluctuent selon les zones géographiques : ils varient de 95,1/100 000 au Brésil (intervalle de confiance à 95% [94,8-95,4/100 000]) à 315,9/100 000 au Danemark (IC 95% [314,0-317,7/100 000]) (4). En Europe, en 2019, on estimait à trente-deux millions le nombre d'individus souffrant d'ostéoporose soit 5,6% de la population européenne, dont 25,5 millions de femmes et 6,5 millions d'hommes (3).

En France, 484 000 nouvelles fractures de fragilité ont été dénombrées en 2019, soit l'équivalent de 1325 fractures par jour (5). Plus de 60 000 fractures de l'extrémité supérieure du fémur (FESF), de 35 000 fractures du poignet (fracture de Pouteau-Colles) et de 70 000 fractures vertébrales sont donc diagnostiquées chaque année et sont ainsi les fractures ostéoporotiques les plus fréquentes, bien que sous-diagnostiquées. En effet, selon des séries rétrospectives, 29% des fractures vertébrales restent méconnues en Europe (6).

Sur la base de projections démographiques le nombre annuel de fractures de l'extrémité supérieure du fémur chez les patients de plus de 50 ans au niveau international doublera entre 2018 et 2050, en passant de 983 056 à 1 873 078 fractures par an (4). L'augmentation entre

2018 et 2050 sera plus nette chez les hommes avec un nombre total annuel multiplié par 2,4 alors que chez les femmes il ne sera multiplié que par 1,7 (4).

Certaines fractures dites **sévères** sont associées à un excès de **mortalité** dans l'année suivant ces fractures : ce sont les fractures de l'extrémité supérieure du fémur, de l'extrémité supérieure de l'humérus (FESH), des vertèbres, du pelvis, du bassin ou sacrum, de la diaphyse fémorale et du fémur distal, de trois côtes simultanées et du tibia proximal. En France, 23,5 % des patients de 55 ans ou plus meurent dans l'année qui suit une fracture de l'extrémité supérieure du fémur (7). L'excès précoce de mortalité est surtout observé chez les sujets âgés de moins de 70 ans et est plus important chez l'homme que chez la femme.

Les études montrent aussi que ces fractures ont un **coût** non négligeable. En 2013, 177 000 patients de plus de 50 ans ont été hospitalisés pour une fracture ostéoporotique (tous sites anatomiques confondus). Le coût annuel des fractures ostéoporotiques est estimé en France à près de 1,26 milliards d'euros en 2014 (8), comparable au coût annuel de l'insuffisance cardiaque et supérieur au coût des maladies coronariennes. Le coût moyen d'une fracture de hanche en France est estimé à 23 926 euros, celui d'une fracture vertébrale clinique à 14 561 euros (9) en prenant en compte les hospitalisations et ré-hospitalisations, les prises en charge chirurgicales et médicamenteuses ainsi que la rééducation.

3. Traitements anti-ostéoporotiques

L'objectif des traitements médicamenteux anti-ostéoporotiques est de **prévenir la survenue de fractures** notamment via l'augmentation de la résistance osseuse. Une prise en charge hygiéno-diététique sera systématiquement associée comprenant des apports calciques

et en vitamine D suffisants, la prévention des chutes et l'éviction des facteurs de risque modifiables tels que le tabagisme et la sédentarité.

Les traitements anti-ostéoporotiques freinent la résorption osseuse ou stimulent la formation osseuse. Les traitements inhibant la résorption osseuse comprennent les bisphosphonates, le raloxifène et le dénosumab. Les traitements stimulant la formation osseuse comprennent le tériparatide et le romosozumab (ce dernier réduit également l'ostéoresorption).

Selon les dernières recommandations françaises du traitement de l'ostéoporose, en cas de fracture sévère, un traitement est recommandé quel que soit l'âge si le T-score est inférieur ou égal à -1 . En première intention, un traitement par bisphosphonates, par raloxifène (à réserver aux patientes avec un risque de fracture périphérique peu élevé), par romosozumab ou par tériparatide (si présence d'au moins deux fractures vertébrales) pourra être proposé en cas de fracture vertébrale. En cas de fracture périphérique un traitement par bisphosphonates ou par romosozumab pourra être proposé (10). Le dénosumab est un traitement de deuxième intention en relais des bisphosphonates chez les patientes ménopausées à risque élevé de fracture.

Stratégies dans l'ostéoporose post-ménopausique

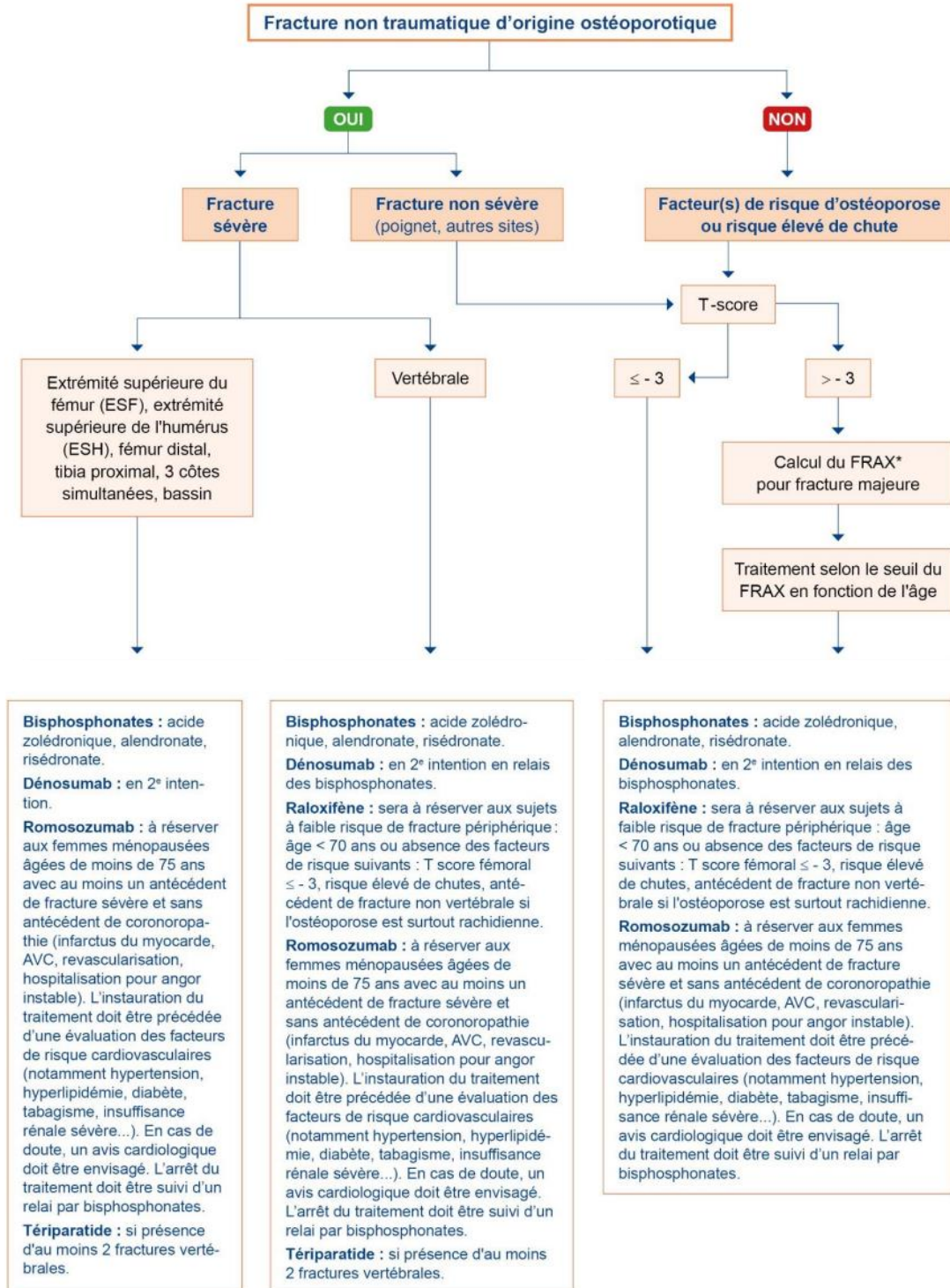


Figure 2 : Recommandations de la Haute Autorité de Santé : Stratégies dans l'ostéoporose post-ménopausique, Les médicaments de l'ostéoporose, 24 janvier 2023 (10)

4. Bisphosphonates

Les bisphosphonates sont des composés synthétiques, analogues structuraux du pyrophosphate inorganique. Ils inhibent le remodelage osseux notamment via une activité anti-ostéoclastique : ils diminuent au niveau tissulaire à la fois la résorption et dans un deuxième temps, la formation osseuse, mais sans diminution de l'activité ostéoblastique à l'échelon de chaque unité de remodelage.

Les amino-bisphosphonates (alendronate, risédronate et acide zolédronique) entraînent une **augmentation de la densité minérale osseuse** (11–13) et des études sur le suivi prolongé de ces traitements ont montré la persistance de leur efficacité sur le gain de densité minérale osseuse (14). Ils ont fait la preuve d'un **effet antifracturaire** contre placebo à trois ans pour l'acide zolédronique (13,15), à quatre ans pour l'alendronate (16,17) et à cinq ans pour le risédronate (18,19).

Les deux événements indésirables rares particulièrement décrits lors de l'utilisation des bisphosphonates sont les fractures fémorales atypiques et les ostéonécroses de mâchoire. Bien qu'il s'agisse d'événements potentiellement graves, du fait de l'incidence très faible (20,21) de ces événements dans l'indication de traitement de l'ostéoporose post-ménopausique, le rapport bénéfices/risques des bisphosphonates demeure très favorable.

5. Tériparatide

Le tériparatide est un agent anabolique osseux. Il correspond à la séquence active *rhPTH[1-34]* de la parathormone humaine endogène *PTH[1-84]*. Ce peptide se lie ainsi aux récepteurs spécifiques de la parathormone avec la même affinité que la PTH. Son administration quotidienne sous-cutanée favorise le recrutement et l'activité des ostéoblastes et permet une

amélioration de l'architecture osseuse avec un épaissement des travées et des corticales, bien qu'une augmentation de la résorption osseuse à certains sites osseux soit possible (22).

L'étude de Neer (23) a montré que le téraparatide 20 µg par jour réduit de 65% le risque de fractures vertébrales (RR=0,35, IC 95% [0,22-0,55]), de 77% le risque de fractures vertébrales multiples (RR=0,23, IC 95% [0,09-0,60]) et de 90% celui de fracture vertébrale de grade radiologique modéré ou sévère (RR=0,10, IC 95% [0,04-0,27]), par comparaison au placebo.

6. Dénozumab

Le traitement par dénozumab est un anticorps monoclonal humain d'isotype IgG2 avec une forte affinité et spécificité pour le *Receptor Activator of Nuclear factor Kappa-B Ligand (RANK-L)* humain.

En situation physiologique, le RANK-L est exprimé et sécrété par les ostéoblastes et ostéocytes, puis se fixe sur le récepteur RANK présent sur la membrane des précurseurs ostéoclastiques et des ostéoclastes matures. Cette interaction, en présence du Macrophage-Colony Stimulating Factor (M-CSF), active la différenciation ostéoclastique et l'activité de résorption des ostéoclastes matures.

Le dénozumab peut neutraliser l'effet du RANKL en empêchant sa liaison à RANK à la surface des ostéoclastes. Il inhibe donc **le recrutement, la prolifération, la maturation et la survie ostéoclastiques** mais affecte également le **réseau lacuno-canaliculaire** en diminuant le nombre d'ostéocytes viables et en augmentant le nombre de lacunes ostéocytaires vides (24). Il diminue drastiquement la résorption osseuse comme le témoigne la nette **réduction des marqueurs biochimiques du remodelage osseux** : il est en effet responsable d'une diminution dose-dépendante, rapide (dès la 12ème heure), profonde (jusqu'à 84%) et durable (jusqu'à 6

mois) des N-télopeptides urinaires dès la première injection (25), et de 80 à 90% d'inhibition des C-télopeptides (CTx) sanguins (26). Plus de 75% des femmes traitées par dénosumab ont, un mois après la 1ère injection, un taux inférieur à la limite de quantification par la méthode de dosage des CTx sanguins (27). Le dénosumab est aussi responsable d'une **diminution relative de l'ostéof ormation** avec une diminution des propeptides N-terminal du procollagène de type 1 (P1NP) et des phosphatases alcalines spécifiques osseuses, mais de façon plus retardée, témoignant de la prépondérance de son action anti-résorptive (28).

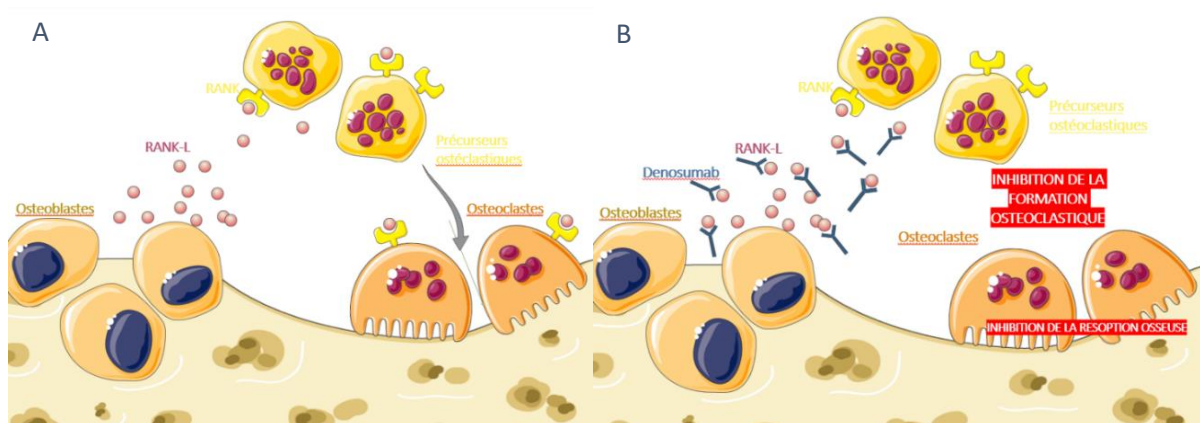


Figure 3 : Mécanisme d'action sur le système RANK-RANKL du dénosumab.

A : En situation physiologique, le RANK-L est exprimé et sécrété par les ostéoblastes et ostéocytes, puis se fixe sur le récepteur RANK présent sur la membrane des précurseurs ostéoclastiques et des ostéoclastes matures
B : Le dénosumab neutralise l'effet du RANKL en empêchant sa liaison à RANK à la surface des précurseurs ostéoclastiques et des ostéoclastes

Le dénosumab poursuivi pendant 6 ans est associé à une **augmentation linéaire de la DMO** à la fois sur les sites trabéculaires et corticaux : on constate en effet un gain en 6 ans au rachis lombaire de 13,3% par comparaison à l'inclusion et un gain à la hanche totale en 6 ans de 6,1% (28). Il a aussi un effet bénéfique sur la microarchitecture osseuse : le *trabecular bone score* (TBS), paramètre densitométrique d'évaluation indirecte de la microarchitecture osseuse, augmente progressivement par rapport aux valeurs initiales de 1,4%, 1,9% et 2,4% respectivement à 12, 24 et 36 mois (29).

Enfin, le dénosumab est à l'origine d'une **réduction du risque fracturaire**. L'étude multicentrique randomisée internationale en double insu versus placebo de phase 3 FREEDOM a révélé une réduction de 70% des fractures vertébrales (RR=0,32, IC 95% [0,26-0,41] ; $p < 0,001$), de 40% des fractures de l'extrémité supérieure du fémur (RR=0,60 IC 95% [0,37-0,97] ; $p = 0,04$) et de 20% des fractures non vertébrales (RR=0,80 IC 95% [0,67-0,95] ; $p = 0,01$) lors de l'administration semestrielle sous-cutanée de dénosumab pendant 36 mois chez 7868 femmes ostéoporotiques entre 60 et 90 ans (26).

7. AMM du dénosumab

Le dénosumab est actuellement commercialisé sous la forme de deux spécialités. D'une part le **PROLIA®** est un traitement semestriel ayant une autorisation de mise sur le marché (AMM) depuis mai 2010 dans le cadre du traitement de l'ostéoporose post-ménopausique chez les femmes à risque élevé de fractures. Ce traitement est réservé uniquement en 2^e intention, en l'absence d'étude de supériorité par comparaison directe aux bisphosphonates en termes d'efficacité anti-fracturaire. Le remboursement est acquis en France depuis fin septembre 2013. Le traitement par PROLIA® a ensuite bénéficié d'une extension d'indication dans l'ostéoporose masculine en juin 2014 et dans la prévention de la perte osseuse chez les patients traités à long terme par glucocorticoïdes en juin 2018. Il est depuis 2019 proposé comme traitement adjuvant chez les femmes recevant un inhibiteur de l'aromatase dans le cadre de cancer du sein non métastatique et chez les hommes atteints d'un cancer de la prostate non métastatique qui reçoivent un traitement antiandrogénique et qui sont à risque élevé de fractures (30).

D'autre part **l'XGEVA®** est un traitement mensuel ayant l'AMM dans la prévention des complications osseuses (fractures pathologiques, irradiation osseuse, compression médullaire ou chirurgie osseuse) des tumeurs solides avec métastases osseuses dont la supériorité par rapport à l'acide zolédronique a été démontrée quant au délai de survenue des complications osseuses de métastases liées à un cancer du sein ou de la prostate.

8. Effet rebond à l'arrêt du dénosumab

Au cours du traitement par dénosumab, en raison de l'inhibition de RANKL, des préostéoclastes immatures quiescents, incapables de résorber l'os, s'accumulent dans le tissu osseux et le nombre de lacunes ostéocytaires vides augmente.

Le dénosumab est éliminé de par le système réticuloendothélial, avec une demi-vie très courte d'environ 26 jours. Ainsi, très rapidement après l'arrêt du dénosumab, notamment via une modification du ratio RANKL/ostéoprotégérine (31) et de l'arrêt de l'inhibition de la lignée ostéoclastique, une activation massive de ces pools d'ostéoclastes est à l'origine d'une augmentation nette de l'ostéoclastogenèse et d'un **effet rebond** comme en témoigne l'augmentation des taux de phosphatase acide tartrate-résistante 5b (32).

De plus une augmentation de l'expression des ARN messagers de la cathepsine K participe à cet effet rebond, ainsi qu'une diminution des taux circulants des micro-ARN miR-503 et miR-222-2, qui ont habituellement un effet inhibiteur sur l'ostéoclastogenèse et l'activation des ostéoclastes (33).

Des travaux font également l'hypothèse d'une augmentation de la sécrétion de Dkk1 et de sclérostine, à l'origine d'une majoration de l'inhibition de l'ostéoformation.

Enfin, histologiquement, l'os non minéralisé s'accumule, en lien avec un taux de remodelage important tandis que le nombre de lacune ostéocytaire vide reste plus important que chez les patients naïfs de traitement (24).

L'interruption du traitement est ainsi à l'origine d'une rapide augmentation des marqueurs biochimiques du remodelage osseux au-delà des taux à l'initiation du traitement, dès 3 mois pour les CTx sériques et phosphatases alcalines osseuses et dès 6 mois pour le P1NP. Dès 2008, l'équipe de Miller a en effet montré dans son étude de phase 2 une variation rapide des CTx sériques de près de 150% suite à l'interruption pendant 1 an du traitement par dénosumab qui avait été administré pendant 2 ans : le taux obtenu sous traitement était de 75% inférieur à la valeur d'inclusion et le taux observé après l'arrêt était de 75% supérieur à la valeur d'inclusion (34).

L'arrêt du traitement se répercute également à la fois sur la densité minérale osseuse et sur la qualité osseuse. Une rapide chute de la DMO lombaire et de la hanche totale est observée : dans l'étude de phase 2 de Miler et al, la DMO lombaire revient à la valeur d'inclusion après 12 mois d'arrêt et la DMO à la hanche est inférieure de près de 2% à la valeur d'inclusion après 12 mois d'arrêt (34). En histomorphométrie il est possible d'observer des altérations des paramètres morphologiques osseux à l'arrêt du traitement avec d'une part des anomalies corticales avec une épaisseur corticale (Ct. Th.) plus faible mais également des anomalies trabéculaires avec une diminution de l'épaisseur trabéculaire (Tb. Th.) à l'origine d'une augmentation de l'espace entre les travées (séparation trabéculaire Tb. Sp.) et une fraction volumique de l'os (BV/TV) significativement plus faible sans altération du rapport surface osseuse/volume osseux (BS/TV) (24).

9. Signal de fractures vertébrales à l'arrêt du dénosumab

Le dénosumab fait l'objet d'un suivi national de pharmacovigilance depuis décembre 2011 via un plan de gestion des risques et d'une enquête spécifique portant sur les fractures vertébrales multiples.

En effet plusieurs séries de cas ont rapporté une **augmentation du risque de fractures vertébrales** notamment multiples (FVM) à l'arrêt du dénosumab.

En octobre 2015 un premier case-report de l'équipe du Dr Aubry-Rozier de la *Lausanne University Bone Unit* rapporte trois patientes ayant présenté des fractures vertébrales à l'arrêt du dénosumab (35). En octobre 2016 un deuxième case-report est publié par la même équipe car six nouveaux cas de fractures vertébrales à l'arrêt du dénosumab ont été constatés (36). Les patientes avaient présenté entre une et huit fractures vertébrales spontanées dans les neuf à seize mois après la dernière injection de dénosumab. Au total cinquante fractures chez ces neuf patientes étaient décomptées. Or, la plupart de ces patientes avaient initialement un risque fracturaire bas : deux tiers des patientes avaient moins de 65 ans et n'avaient jamais fracturé. Deux patientes sur neuf avaient arrêté leur traitement car elles arrivaient à la fin de leur séquence thérapeutique de 4 ans, deux patientes car leur gain densitométrique était significatif avec disparition d'une ostéoporose densitométrique et une patiente car son traitement par inhibiteur de l'aromatase arrivait à terme. Le bilan biologique avait permis d'éliminer une cause secondaire de fractures. Les marqueurs de résorption osseuse ont été mesurés chez quatre patientes dix à seize mois après la dernière injection de dénosumab et se sont révélés augmentés dans tous les cas (moyenne de 1147ng/L, minimum à 840ng/L et maximum à 1352ng/L pour une norme chez les femmes ménopausées inférieure à 573ng/L) . Suite aux événements fracturaires post-arrêt du dénosumab, deux patientes avaient bénéficié

d'une biopsie vertébrale et d'une mesure de la densité osseuse qui montrait respectivement une décroissance de 6 et 8 % au site cortical et de 8 et 11% au site trabéculaire. D'autres équipes rapportent par la suite des cas similaires de fractures suite à l'arrêt du dénosumab, dès décembre 2015 (37,38).

En juillet 2018 la synthèse d'avis de la Commission de la Transparence évoque ainsi les « *préoccupations et les incertitudes relatives au signal de fractures vertébrales survenant à l'arrêt du traitement (effet rebond), [relatives] au profil de tolérance exposant comme celui des bisphosphonates aux ostéonécroses de la mâchoire et fractures fémorales atypiques* », ainsi que **relatives aux « inconnues sur l'observance en vie réelle avec la nécessité d'un suivi et d'une observance stricte pour limiter les risques d'interruption de traitement et d'effet rebond »** (39). Pour évaluer le risque de fractures vertébrales multiples à l'arrêt du dénosumab, la Commission de la Transparence demande donc au laboratoire de lui fournir l'ensemble des données disponibles en 2018 concernant ces signaux. Elle s'est ainsi basée sur une analyse post-hoc de l'étude FREEDOM et de son extension et sur les résultats de l'évaluation de l'Agence Européenne des Médicaments (EMA) de juin 2017.

L'analyse post-hoc publiée en 2017 de l'étude FREEDOM combinée à son extension FREEDOM EXT avait été réalisée afin d'évaluer le risque de fractures vertébrales et notamment de fractures vertébrales multiples à l'arrêt du dénosumab (39). Des données de suivi post-traitement étaient disponibles pour 470 patients sur les 3906 (12%) sous placebo et 1001 patients sur les 3902 (26%) traités par dénosumab au cours de l'étude FREEDOM ou de sa phase d'extension à 10 ans. La durée moyenne de suivi par patient pendant la période post-traitement (au moins 7 mois suite à la dernière dose de dénosumab) était courte : 0,8 an dans le groupe placebo et 0,84 an dans le groupe combiné dénosumab. Lors de la période de suivi

post-traitement, des fractures avaient été rapportées chez 31 patients (6,5%) après avoir interrompu le traitement par placebo parmi lesquels 12 patients avaient présenté des FVM et chez 56 patients (5,6%) après avoir arrêté le traitement par dénosumab parmi lesquels 34 avaient présenté des FVM. Le taux de fractures vertébrales ne semblait pas ainsi différer mais le taux de fractures vertébrales multiples était plus élevé à l'arrêt du dénosumab qu'à l'arrêt du placebo (4,2 ; IC 95% [2,8-5,7] contre 3,2 ; IC 95% [1,4-5,1] pour 100 participants-années). Par ailleurs les modèles de régression logistique avaient montré que la présence de fractures vertébrales antérieures, avant ou pendant le traitement, était le facteur le plus prédictif de la survenue des FVM. Cependant, comme le signalait le Comité de la Transparence, les résultats de cette analyse se devaient d'être interprétés avec précaution du fait du faible nombre de patients inclus dans l'analyse, de la durée de suivi courte (en moyenne 9 mois), de la durée d'exposition faible au dénosumab (plus de la moitié des patients avaient bénéficié de moins de 4 injections de dénosumab) et de l'absence d'évaluation radiographique systématique.

En juin 2017 le Comité des Médicaments à Usage Humain (CMUH) de l'EMA avait rejeté la demande du titulaire de l'AMM d'ajouter le signal de fractures vertébrales multiples à l'arrêt du dénosumab car « *Les données disponibles ne [soutenaient] pas l'ajout d'une précaution relative à l'augmentation du risque de fracture vertébrale multiple (FVM) après l'arrêt de PROLIA®, basé sur les données d'arrêt des études 20030216 et 2006028912* ». Le CMUH argumentait que « *le nombre total de patientes avec nouvelles fractures vertébrales était inférieur dans le groupe de patientes ayant arrêté PROLIA®* », qu'« *il n'y avait pas de mécanisme biologique plausible pouvant expliquer que l'augmentation concerne uniquement les FVM et pas les fractures vertébrales simples* » et enfin qu'« *il y avait de nombreux déséquilibres des paramètres entre les sujets qui [avaient] arrêté et ceux qui [avaient] continué l'étude* » (40).

La Commission de la Transparence recommandait ainsi dans sa synthèse d'avis de juillet 2018 de réserver le PROLIA® à la deuxième intention en relais d'un traitement par bisphosphonates, cette recommandation étant confortée par des publications suggérant que l'exposition préalable aux bisphosphonates limiterait l'effet rebond, et conseillait de prévoir un traitement anti-résorbeur de relais visant à éviter le rebond du remodelage osseux.

En parallèle, l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM) a publié en juin 2018 un point de situation relatif au risque potentiel de FVM à l'arrêt du traitement, qui concluait que de rares cas de FVM à l'arrêt du traitement par PROLIA® avaient été rapportés en France. A cette date, 11 cas de fractures vertébrales avaient été déclarés en France depuis la commercialisation du PROLIA®. L'ANSM concluait que le lien de causalité avec le traitement par PROLIA® n'était pas établi à ce stade et que le rapport bénéfices/risques de ce traitement n'était pas remis en cause, d'autant plus que ces analyses étaient concordantes avec celles de l'EMA qui avait conclu en 2017 que les données disponibles n'étaient pas suffisantes et ne permettaient pas d'établir un lien de cause à effet.

Une réévaluation par la Commission de la Transparence a été réalisée en septembre 2020 (41). Les données qu'elle collige révèlent 19 cas graves de FVM suite à l'arrêt du PROLIA® au niveau national (10 cas issus de la base nationale de pharmacovigilance et 9 cas rapportés par le laboratoire) et 263 cas de FVM au niveau international du début de la commercialisation au 29/06/2018, avec un délai moyen entre la dernière dose et la survenue des effets indésirables de 338,6 jours. Concernant l'XGEVA®, un unique cas de FVM avait été rapporté au niveau national et 2 cas de FVM avaient été rapportés au niveau international. Sur la base de ces résultats la Commission conclut à nouveau à la difficulté d'établir un lien entre les FVM et l'arrêt du dénosumab mais décide au vu de la gravité des effets et de la pharmacocinétique

du dénosumab de mentionner le risque de FVM à l'arrêt du traitement et la nécessité d'envisager la **poursuite d'un traitement anti-ostéoporotique de relais** au sein de la section «Mises en garde et précautions d'emploi» du résumé des caractéristiques du produit, uniquement pour la spécialité PROLIA®.

Depuis le 29 janvier 2022, la Commission de la Transparence a proposé que la prescription initiale du dénosumab soit réservée aux médecins spécialistes dans la prise en charge de l'ostéoporose, compte tenu de la mise en évidence par l'étude post-inscription PILOTE d'une non-conformité importante de la prescription du dénosumab au périmètre de remboursement établi (42).

10. Etude de 271 295 cas à partir du système national des données de santé

Les recommandations actuelles de la HAS alertent donc sur le risque de fracture vertébrale à l'arrêt et encouragent les prescripteurs à prévoir un **traitement antirésorbeur en relais** lorsque l'arrêt du dénosumab est envisagé pour « limiter l'effet rebond ».

Il existe cependant un écart entre les recommandations et la pratique réelle lors de l'interruption du traitement par dénosumab. Ainsi, malgré les précautions d'emplois, de multiples cas de fractures vertébrales à l'arrêt du dénosumab ont continué à être recensés par différentes équipes dans la continuité des travaux de l'équipe du Dr Aubry-Rozier. L'étude rétrospective par questionnaire parue en 2021 de l'équipe du Dr Lamy qui décompte 797 cas de fractures vertébrales, rapportés par 22 praticiens suisses en est un exemple (43). L'étude de l'équipe de Tripto-Shkolnik, parue en 2020, recense à partir d'une base de données sur 2,3 millions de patients, 1500 patients ayant interrompu leur traitement par dénosumab (soit un retard de délivrance de plus de 3 mois) parmi lesquels 12 avaient un diagnostic de fractures

vertébrales multiples et 1610 patients ayant poursuivi le traitement parmi lesquels 2 avaient eu des fractures vertébrales multiples.

Dans cette continuité, nous avons réalisé une étude observationnelle rétrospective de registre réalisée à partir de la base de données nationale de santé française SNDS. L'objectif principal de l'étude était de déterminer l'incidence des fractures vertébrales et des fractures vertébrales multiples en vie réelle et à échelle nationale chez les patients qui interrompent le traitement par dénosumab, comparativement aux patients qui poursuivent le traitement.

Matériel et méthodes

Cette étude est une étude observationnelle de registre rétrospective réalisée à partir de la base de données nationale de santé française SNDS (Système National des Données de Santé).

L'objectif de l'étude est de déterminer **l'incidence en vie réelle des fractures vertébrales** dont les fractures vertébrales multiples mais aussi l'incidence des autres fractures sévères chez les patients qui arrêtent le traitement par dénosumab comparativement aux patients qui poursuivent le traitement, en caractérisant la **temporalité** de ces fractures suite à l'arrêt. L'objectif est également de quantifier la proportion de patients qui bénéficient d'un **relais par antirésorbeur** selon les recommandations officielles actuelles et si ce dernier influence l'incidence fracturaire. Enfin l'objectif est de mesurer la proportion de patients qui souffrent d'effets indésirables musculo-squelettiques graves tels que les ostéonécroses de mâchoire ou les fractures atypiques.

1. La base de données SNDS (Système National des Données de Santé)

La base de données SNDS a été créée par la *loi de modernisation de notre système de santé* (loi n° 2016-41 du 26 janvier 2016). Elle collecte les données de santé de l'ensemble des assurés du système national d'Assurance maladie français. Elle s'appuie sur la base de **données sur les causes médicales de décès** (base du Centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès de l'Institut national de santé et de la recherche médicale – CépiDc de l'Inserm), sur les **données relatives au handicap** de la Caisse nationale de solidarité pour l'autonomie (CNSA) en provenance des Maisons Départementales pour les Personnes Handicapées

(MDPH) et sur le Système national d'information interrégimes de l'Assurance maladie (Sniiram) (44). Ce dernier contient les **données de remboursement des régimes d'Assurance maladie** obligatoires et les **données des hôpitaux** (base du Programme de médicalisation des systèmes d'information – PMSI).

La base de données couvre ainsi les dépenses de santé remboursées dans les secteurs public et privé pour plus de 99% de la population française depuis le 1er janvier 2006 pour les hospitalisations et depuis le 1er janvier 2008 pour les soins de proximité.

Elle a pour finalité la mise à disposition des données de santé afin d'encourager les études avec un intérêt public concernant notamment l'offre de soins française et sa qualité, la connaissance des dépenses de santé, la mise en œuvre des politiques de santé ainsi que la surveillance, la veille et la sécurité sanitaires.

La **cotation** dans ce système fait référence à la classification et au codage des actes médicaux, des hospitalisations, des prescriptions, ainsi que des dépenses associées. Les actes médicaux et chirurgicaux sont codés selon une nomenclature standard, principalement selon la **Classification Commune des Actes Médicaux** (CCAM) pour les actes techniques, la **Classification Internationale des Maladies** (CIM-10) pour les diagnostics, la **Nomenclature Générale des Actes Professionnels** (NGAP) pour certains actes encore non intégrés dans la CCAM, la **Classification des Groupes Homogènes de Malades** (GHM) pour la tarification des séjours hospitaliers, et les **Codes Identifiant de Présentation** (CIP) pour les médicaments et produits de santé.

2. Population, données recueillies et critères de jugement

Tous les patients de plus de 18 ans ayant débuté un traitement par dénosumab entre le 1^{er} janvier 2015 et le 31 décembre 2022 ont été inclus dans l'étude.

Les disparités d'indication de prescription, de schéma d'administration et de populations cibles du PROLIA® ou de l'XGEVA® nous ont amenés à diviser la population en deux groupes selon la spécialité prescrite.

Le **critère de jugement principal** était défini par la présence d'une ou plusieurs fractures vertébrales sur la période d'intérêt (2015-2021) avec la durée en mois depuis la dernière injection de dénosumab (*time-to-event*).

Les **critères de jugement secondaires** comprenaient la présence d'une fracture sévère autre que vertébrale (fractures de l'extrémité supérieure du fémur, de l'extrémité supérieure de l'humérus, du fémur distal, de 3 côtes simultanées et du tibia proximal) ou d'effets indésirables lors du traitement avant arrêt : ostéonécrose de la mâchoire et fracture atypique. La présence d'un relais par un autre médicament ostéoprotecteur constituait un autre critère de jugement secondaire.

Les patients étaient ensuite décrits comme ***persistent users*** s'ils poursuivaient leur traitement par dénosumab sur toute la durée d'intérêt ou comme ***discontinuers*** s'ils l'interrompaient. Les patients sous PROLIA® étaient considérés comme ***discontinuers*** s'ils ne retiraient pas en pharmacie leur médicament dans les trois mois suivant la date théorique de l'injection (période appelée *période de grâce*) soit dans les neuf mois suivant la dernière dispensation. Les patients sous XGEVA® étaient considérés comme ***discontinuers*** s'ils ne retiraient pas en pharmacie leur médicament dans les quatre mois suivant la date théorique de l'injection (*période de grâce*) soit dans les quatre mois suivant la dernière dispensation.

La définition de la période de grâce se base notamment sur les données de l'étude de Lyu qui a étudié le risque de fracture chez les utilisateurs de dénosumab qui ont retardé leur traitement à partir des données d'observation de 2594 sujets ostéoporotiques de 45 ans ou plus débutant un traitement par dénosumab (45). Par comparaison aux injections ponctuelles (injection suivante dans les 4 semaines après la date recommandée), un faible retard n'augmentait pas le risque de FV (HR 1,48 ; IC95% [0,58-3,79]) contrairement à un retard significatif (HR 3,91 IC95% [1,62- 9,45]). La détermination de la période de grâce à 3 mois est également concordante avec celle de plusieurs études dont celle de Tripto-Shkolni (45).

L'antécédent de prise d'un autre traitement anti-ostéoporotique (par bisphosphonates ou tériparatide) était observé dans les 5 ans avant l'introduction du dénosumab.

Les relais par un autre traitement anti ostéoporotique ont été recherchés à partir du septième mois après la dernière injection de dénosumab. Un relais antiostéoporotique était défini comme une injection de bisphosphonates intraveineux ou une prise de bisphosphonates per os ou de tériparatide sous-cutané pendant 6 mois.

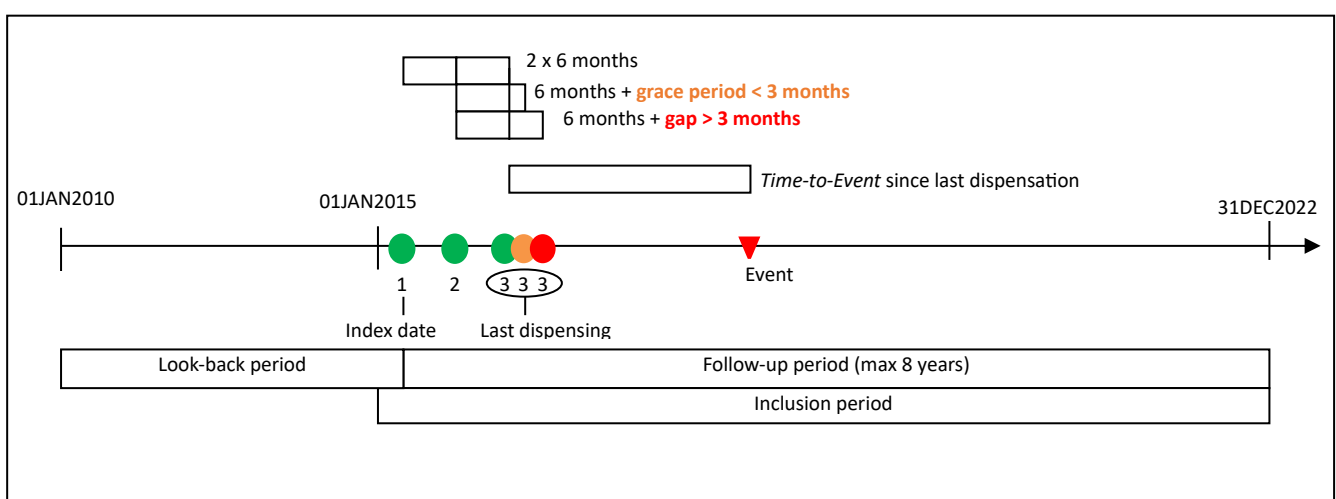


Figure 4 : Schéma de l'étude

3. Analyses statistiques

Le test de Student ou le test de Kruskal Wallis ont été utilisés pour comparer les variables quantitatives et le test du χ^2 ou le test exact de Fisher ont été utilisés pour comparer les variables qualitatives en fonction des conditions d'application des tests. La limite de significativité des tests était fixée à un $p < 0,05$ (test bilatéral). Les moyennes ont été comparées par des tests ANOVA estimés par des modèles linéaires tandis que le test de Kruskal Wallis a été appliqué pour tester l'égalité des médianes.

Résultats

1. Population étudiée

Dans la base de données du SNDS, **271 295** patients ont été identifiés comme initiateurs de dénosumab entre 2015 et 2021 dont 181 275 ont reçu du PROLIA® et 90 020 de l'XGEVA®. Les patients de moins de 18 ans ont été exclus. Les caractéristiques des patients sont présentées dans le tableau 1.

Le **groupe PROLIA®** est composé de 93,8 % de femmes dont l'âge médian est de 73 ans et avec un score de Charlson en moyenne à 0,4. 17,9% des patients ont un antécédent fracturaire dont 7,7% un antécédent de fracture vertébrale et 13,2% un antécédent de fracture périphérique. 1,1% sont insuffisants rénaux chroniques. 36% des patients ont bénéficié d'une première ligne thérapeutique par bisphosphonates per os ou intraveineux et 6% par téraparatide sous-cutané.

Le **groupe XGEVA®** est composé à 52,4 % de femmes dont l'âge médian est de 68 ans avec un score de Charlson en moyenne à 4,3, témoignant de plus nombreuses comorbidités, le plus souvent en lien avec un antécédent néoplasique. En effet, 30,7 % des patients ont un antécédent de cancer du sein. 6,3% des patients ont un antécédent fracturaire dont 2,8% un antécédent de fracture vertébrale et 4,4% un antécédent de fracture périphérique. 5,1% des patients avaient préalablement été traités par bisphosphonates (5%) ou téraparatide (0,1%).

Figure 5 : Flow chart

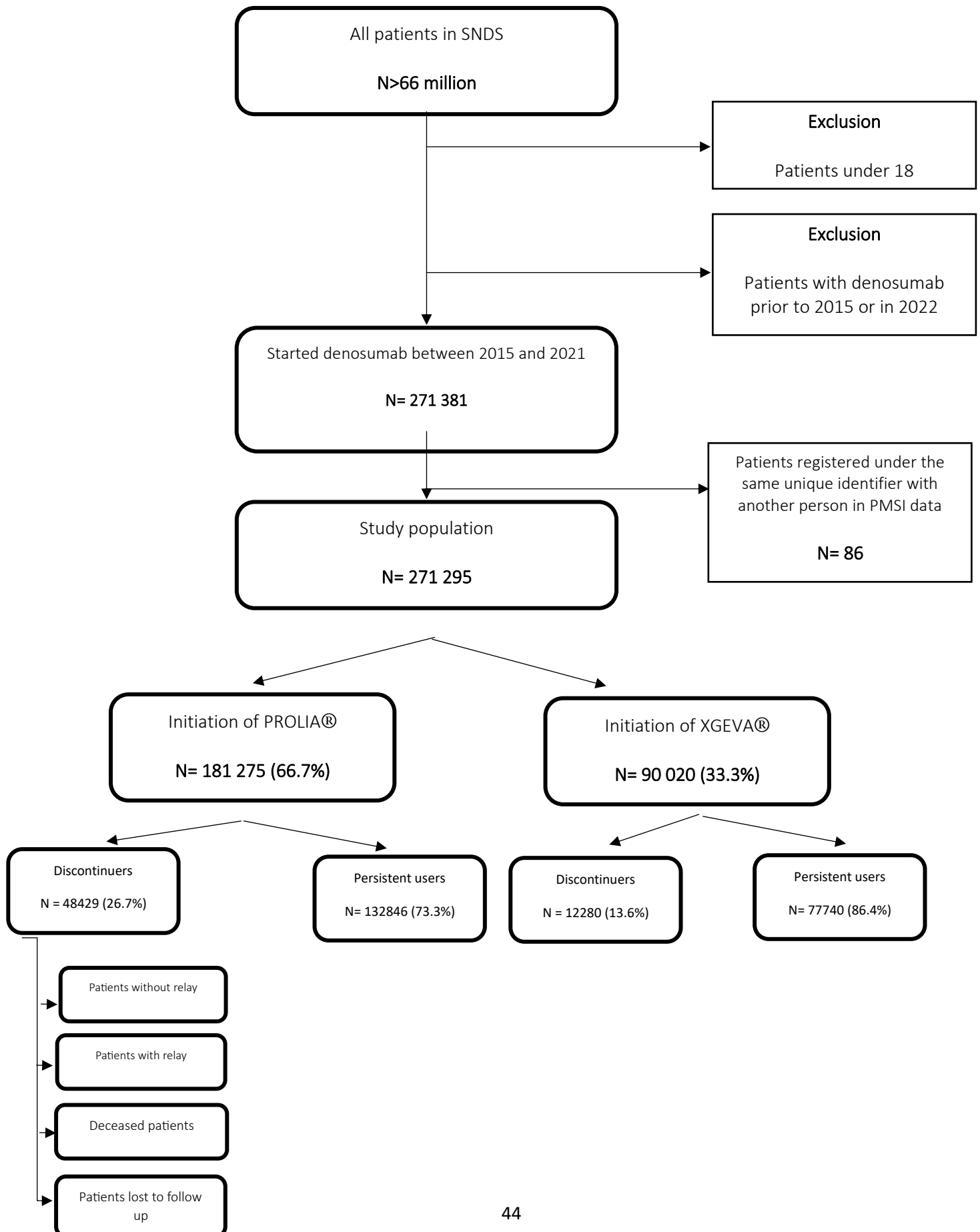


Table 1 : Profils des patients initiateurs de dénosumab entre 2015 et 2021

| Variabiles | Catégories | Total | PROLIA | XGEVA |
|---|----------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| Population | | 271295 | 181275 | 90020 |
| Sexe | Hommes | 54059 (19.9%) | 11248 (6.2%) | 42811 (47.6%) |
| | Femmes | 217236 (80.1%) | 170027 (93.8%) | 47209 (52.4%) |
| Age (années) | Médiane [Q1;Q3] | 71.5[63.8 ; 79.7] | 73.2[65.8 ; 80.8] | 68.2[59.2 ; 76.3] |
| Année d'inclusion | 2015 | 47301 (17.4%) | 32883 (18.1%) | 14418 (16%) |
| | 2016 | 44881 (16.5%) | 31311 (17.3%) | 13570 (15.1%) |
| | 2017 | 42975 (15.8%) | 29828 (16.5%) | 13147 (14.6%) |
| | 2018 | 37084 (13.7%) | 24429 (13.5%) | 12655 (14.1%) |
| | 2019 | 35824 (13.2%) | 23098 (12.7%) | 12726 (14.1%) |
| | 2020 | 30702 (11.3%) | 19034 (10.5%) | 11668 (13%) |
| | 2021 | 32528 (12%) | 20692 (11.4%) | 11836 (13.1%) |
| Insuffisance rénale chronique (5 ans avant l'initiation) | | 2732 (1%) | 1914 (1.1%) | 818 (0.9%) |
| Cancer du sein (5 ans avant l'initiation) | | 35770 (13.2%) | 8103 (4.5%) | 27667 (30.7%) |
| Score de Charlson (1 an avant l'initiation) | Moyenne +/- σ | 1.7 +/- 2.7 | | 4.3 +/- 3.0 |
| Cimentoplasties | | | | |
| Cimentoplasties 5 ans avant l'initiation | | 5472 (2%) | 3078 (1.7%) | 2394 (2.7%) |
| Cimentoplasties après l'initiation | | 4750 (1.8%) | 2110 (1.2%) | 2640 (2.9%) |
| Fractures et complications osseuses 5 ans avant l'introduction du denosumab | | | | |
| Atcd de fracture | | 38066 (14%) | 32404 (17.9%) | 5662 (6.3%) |
| Atcd de fracture vertébrale | | 16462 (6.1%) | 13900 (7.7%) | 2562 (2.8%) |
| Atcd de fractures vertébrales multiples | | 332 (0.1%) | 302 (0.2%) | 30 (0%) |
| Atcd de fracture périphérique | | 27965 (10.3%) | 24002 (13.2%) | 3963 (4.4%) |
| Atcd de fracture sévère | | 28580 (10.5%) | 24274 (13.4%) | 4306 (4.8%) |
| Présence d'un autre traitement anti ostéoporotique dans les 5 ans avant l'introduction du PROLIA ou de l'XGEVA | | | | |
| Atcd de prise de bisphosphonates | | 69675 (25.7%) | 65184 (36%) | 4491 (5%) |
| Atcd de prise de bisphosphonates intraveineux | | 20420 (7.5%) | 19351 (10.7%) | 1069 (1.2%) |
| Atcd de prise de bisphosphonates per os | | 51408 (18.9%) | 47884 (26.4%) | 3524 (3.9%) |
| Atcd de prise de téraparatide | | 11027 (4.1%) | 10926 (6%) | 101 (0.1%) |

2. Evènements fracturaires lors du traitement par dénosumab

La durée médiane de suivi des patients traités par **PROLIA**[®] est de 57,2 mois soit 4 ans et demi parmi lesquels les patients bénéficiaient du traitement pendant une durée médiane de 21,2 mois, soit une délivrance moyenne du traitement semestriel de 4 injections. Lors du traitement, 9034 patients ont présenté un **nouvel évènement fracturaire soit 5% des patients**. 3987 patients (2,2%) ont eu le diagnostic d'au moins une fracture vertébrale clinique dont 359 patients (0,2%) de fractures vertébrales multiples (≥ 2 fractures). Le diagnostic de fracture

périphérique a été porté chez 6634 patients (3,7%) dont 1996 fractures de l'extrémité supérieure du fémur. 13,2% des patients sont décédés lors du suivi.

La durée médiane de suivi des patients traités par XGEVA® est de 21 mois parmi lesquels les patients bénéficiaient du traitement pendant une durée médiane de 11,4 mois, soit une délivrance moyenne du traitement mensuel de 12 injections. Lors du traitement **1295 patients ont présenté une fracture soit 1,4% des patients**. 587 patients (0,7%) ont eu le diagnostic d'au moins une nouvelle fracture vertébrale clinique. Un diagnostic de fracture périphérique a été porté chez 909 patients (1%) dont 319 (0,4%) fractures de l'extrémité supérieure du fémur. 65,6% des patients sont décédés lors du suivi.

Table 2 : Caractéristiques des patients sous dénosumab

| Variables | Catégories | Total | PROLIA | XGEVA |
|---|----------------------|--------------------|-------------------|--------------------|
| Fractures et complications osseuses pendant le traitement | | | | |
| Fracture | | 10329 (3.8%) | 9034 (5%) | 1295 (1.4%) |
| Fracture vertébrale | | 4574 (1.7%) | 3987 (2.2%) | 587 (0.7%) |
| Multiple fracture vertébrale | | 382 (0.1%) | 359 (0.2%) | 23 (0%) |
| Fracture périphérique | | 7543 (2.8%) | 6634 (3.7%) | 909 (1%) |
| Fracture d'extrémité supérieure du fémur | | 2315 (0.9%) | 1996 (1.1%) | 319 (0.4%) |
| Fracture atypique | | 343 (0.1%) | 284 (0.2%) | 59 (0.1%) |
| Fracture sévère | | 7909 (2.9%) | 6868 (3.8%) | 1041 (1.2%) |
| Ostéonécrose | | 425 (0.2%) | 231 (0.1%) | 194 (0.2%) |
| Discontinuers | | | | |
| | | 60709 (22.4%) | 48429 (26.7%) | 12280 (13.6%) |
| Persistent users | | | | |
| | | 210586 (77.6%) | 132846 (73.3%) | 77740 (86.4%) |
| Durée du traitement en mois | | | | |
| | Moyenne +/- σ | 23.8 +/- 19.5 | 27.9 +/- 21.0 | 15.6 +/- 12.5 |
| | Médiane [Q1;Q3] | 16.7[9.0 ; 32.6] | 21.2[9.0 ; 39.3] | 11.4[5.9 ; 22.0] |
| | Étendue [Min;Max] | 102.1[4.0 ; 106.1] | 97.1[9.0 ; 106.1] | 96.8[4.0 ; 100.8] |
| Durée du traitement total en mois si reprise du traitement | | | | |
| | Moyenne +/- σ | 29.1 +/- 22.4 | 34.9 +/- 23.5 | 17.5 +/- 13.9 |
| | Médiane [Q1;Q3] | 22.4[9.0 ; 41.2] | 28.9[15.0 ; 50.6] | 13.6[6.6 ; 24.8] |
| Durée du suivi en mois | | | | |
| | Moyenne +/- σ | 46.4 +/- 28.1 | 55.3 +/- 25.3 | 28.5 +/- 24.6 |
| | Médiane [Q1;Q3] | 44.9[21.5 ; 70.6] | 57.2[34.6 ; 76.7] | 21.0[8.7 ; 42.5] |
| Décès (2015-2022) | | | | |
| | | 83066 (30.6%) | 24001 (13.2%) | 59065 (65.6%) |
| Nombre de délivrance lors du 1er cycle | | | | |
| | Moyenne +/- σ | 6.8 +/- 8.5 | 4.2 +/- 3.5 | 12.2 +/- 12.2 |
| | Médiane [Q1;Q3] | 4.0[2.0 ; 8.0] | 3.0[1.0 ; 6.0] | 8.0[3.0 ; 18.0] |
| | Étendue [Min;Max] | 102.0[1.0 ; 103.0] | 58.0[1.0 ; 59.0] | 102.0[1.0 ; 103.0] |
| Nombre d'interruption(s) durant le suivi | | | | |
| | Moyenne +/- σ | 1.3 +/- 0.7 | 1.4 +/- 0.7 | 1.3 +/- 0.8 |
| | Médiane [Q1;Q3] | 1.0[1.0 ; 2.0] | 1.0[1.0 ; 2.0] | 1.0[1.0 ; 1.0] |
| | Étendue [Min;Max] | 12.0[1.0 ; 13.0] | 8.0[1.0 ; 9.0] | 12.0[1.0 ; 13.0] |

3. Arrêt du traitement par dénosumab

Entre 2015 et 2021, **60 709 discontinuers** (22,4%) ont arrêté leur traitement par dénosumab et 210 586 *persistent users* (77,6%) ont poursuivi leur traitement.

26,7% des patients ont arrêté le traitement dans le groupe PROLIA® contre 13,6% dans le groupe XGEVA®, à corrélérer à une durée médiane de suivi et de traitement qui est plus longue dans le sous-groupe PROLIA®.

Dans le groupe des patients ayant interrompu leur traitement comparativement aux patients l'ayant poursuivi, la proportion de femmes est significativement supérieure (93,3% vs 95,1%), les patients sont significativement plus jeunes (73,2 ans vs 72,3 ans) et ils ont davantage été traités par bisphosphonates per os ou intraveineux dans les 5 ans avant l'introduction du PROLIA® (35,2% vs 38,1%).

Dans le groupe ayant poursuivi le traitement par PROLIA®, les patients ont davantage d'antécédents fracturaires dans les 5 ans avant l'introduction du traitement que dans le groupe ayant interrompu le traitement (18,1% vs 17,4%) notamment davantage d'antécédent de fractures vertébrales (7,8% vs 7,3%). Les patients décèdent également davantage avec une mortalité à 14,6% contre 9,5% des patients ayant interrompu leur traitement. Il n'est pas mis en évidence de différences significatives entre les patients ayant poursuivi ou arrêté le PROLIA® en ce qui concerne la prévalence des effets indésirables graves osseux comprenant les ostéonécroses de mâchoire (0,1% dans les deux groupes) ou les fractures atypiques (0,1% dans les deux groupes).

Table 3 : Caractéristiques des patients selon leur profil persistent users ou discontinuers du PROLIA®

| Variables | Catégories | Total | Persistent users | Discontinuers | p-value (2 sided) |
|---|----------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| Population | | 181275 | 132846 | 48429 | |
| Sexe | Hommes | 11248 (6.2%) | 8888 (6.7%) | 2360 (4.9%) | <0.001 |
| | Femmes | 170027 (93.8%) | 123958 (93.3%) | 46069 (95.1%) | |
| Age (années) | Moyenne +/- σ | 73.0 +/- 10.3 | 73.2 +/- 10.4 | 72.3 +/- 10.1 | <0.001 |
| Présence d'un autre traitement anti ostéoporotique dans les 5 ans avant l'introduction du PROLIA® ou de l'XGEVA® | | | | | |
| Bisphosphonates | | 65184 (36%) | 46753 (35.2%) | 18431 (38.1%) | <0.001 |
| Bisphosphonates intraveineux | | 22389 (12.3%) | 15778 (11.9%) | 6611(13.6%) | <0.001 |
| Bisphosphonates per os | | 28657 (15.8%) | 20707(15.5%) | 7950(16.4%) | <0.001 |
| Tériparatide | | 10969 (6%) | 7992 (6%) | 2977 (6.1%) | 0.228 |
| Fractures et complications osseuses 5 ans avant l'introduction du dénosumab | | | | | |
| Fracture | | 32404 (17.9%) | 23986 (18.1%) | 8418 (17.4%) | <0.001 |
| Fracture vertébrale | | 13900 (7.7%) | 10359 (7.8%) | 3541 (7.3%) | <0.001 |
| Fractures vertébrales multiples | | 3039 (1.7%) | 2273 (1.7%) | 766 (1.6%) | 0.058 |
| Fracture périphérique | | 24002 (13.2%) | 17717 (13.3%) | 6285 (13%) | 0.046 |
| Incidence des fractures et complications osseuses pendant le traitement | | | | | |
| Fracture | | 5659 (3.1%) | 4472 (3.4%) | 1187 (2.5%) | <0.001 |
| Fracture vertébrale | | 2238 (1.2%) | 1729 (1.3%) | 509 (1.1%) | <0.001 |
| Fractures vertébrales multiples | | 302 (0.2%) | 228 (0.2%) | 74 (0.2%) | 0.384 |
| Fracture périphérique | | 4268 (2.4%) | 3407 (2.6%) | 861 (1.8%) | <0.001 |
| Fracture d'extrémité supérieure du fémur | | 1006 (0.6%) | 807 (0.6%) | 199 (0.4%) | <0.001 |
| Fracture atypique | | 124 (0.1%) | 98 (0.1%) | 26 (0.1%) | 0.148 |
| Fracture sévère | | 3770 (2.1%) | 2956 (2.2%) | 814 (1.7%) | <0.001 |
| Ostéonécrose | | 125 (0.1%) | 100 (0.1%) | 25 (0.1%) | 0.090 |
| Durée du suivi (en mois) | Moyenne +/- σ | 55.3 +/- 25.3 | 51.9 +/- 25.6 | 64.9 +/- 21.7 | <0.001 |
| | Médiane [Q1;Q3] | 57.2[34.6 ; 76.7] | 51.7[28.8 ; 73.6] | 67.9[48.3 ; 83.4] | <0.001 |
| Décès | | 24001 (13.2%) | 19394 (14.6%) | 4607 (9.5%) | <0.001 |
| Nombre de délivrance d'un traitement antiostéoporotique dans les 5 ans avant l'introduction du PROLIA® | | | | | |
| Bisphosphonates | Moyenne +/- σ | 2.8 +/- 6.9 | 2.8 +/- 6.9 | 2.8 +/- 6.7 | 0.825 |
| Tériparatide | Moyenne +/- σ | 0.8 +/- 3.5 | 0.8 +/- 3.6 | 0.8 +/- 3.5 | 0.68 |

4. Relais à l'arrêt du dénosumab

Parmi les patients *discontinuers*, 7910 (13%) ont bénéficié d'un traitement anti-ostéoporotique de relais : 1695 (soit 2,79 %) ont bénéficié d'un relais par tériparatide et 6215 (soit 10,2%) ont bénéficié d'un relais par bisphosphonates dont 2731 (4,5%) un relais par bisphosphonates per os et 3484 (5,7%) un relais par bisphosphonates intraveineux.

Dans le cas des patients ayant interrompu le PROLIA®, un relais par bisphosphonates intraveineux a été instauré à 3346 reprises (soit 6,9% des patients ayant arrêté le PROLIA®) et un relais par bisphosphonates per os 2295 fois (soit 4,7%). Ainsi 5641 patients, soit **11,6% des**

patients ayant interrompu le traitement par PROLIA®, ont bénéficié d'un relais correspondant aux recommandations des sociétés savantes, auxquels s'ajoutent 1693 (3,4%) patients relayés par téraparatide pour un total de 7334 (15,1%) ayant bénéficié d'un relais par traitement anti-ostéoporotique dans le sous-groupe PROLIA®.

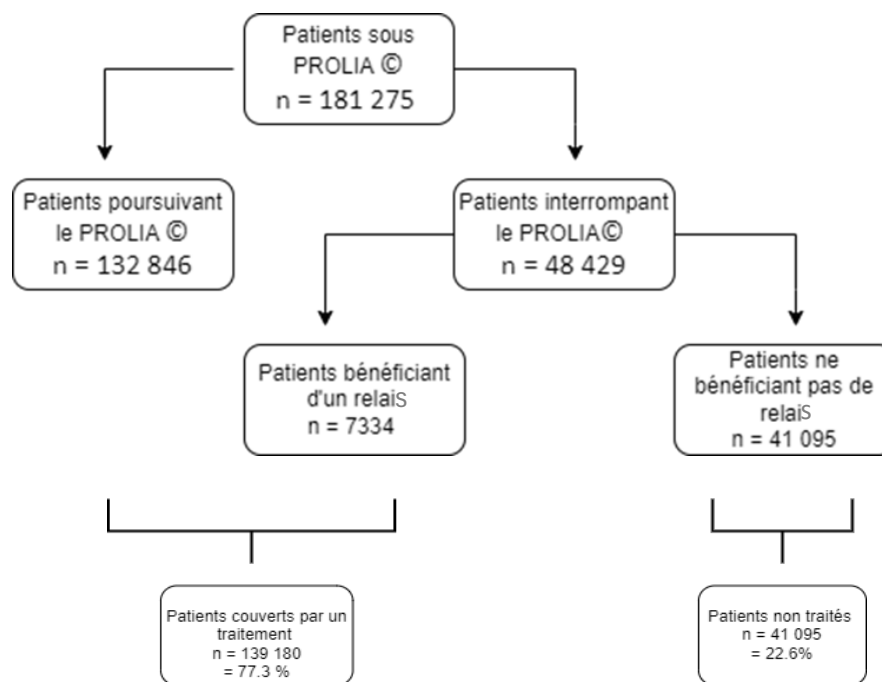


Figure 6 : Relais par traitements anti-ostéoporotique chez les patients ayant interrompu le PROLIA®

Au total 52 799 patients parmi les 271 295 patients de la cohorte, PROLIA® et XGEVA® confondus soit **19,46% des patients, ne sont couverts par aucun traitement.**

Table 4 : Relais à l'arrêt du dénosumab

| Variables | Catégories | Total | PROLIA | XGEVA |
|--|------------|--------------|--------------|------------|
| Population | | 60709 | 48429 | 12280 |
| Nombre de patients ayant bénéficié d'un relais par bisphosphonates ou téraparatide suite à l'arrêt du dénosumab | | | | |
| Bisphosphonates | | 6215 (10.2%) | 5641 (11.6%) | 521 (4.2%) |
| Bisphosphonates intraveineux | | 3484 (5.7%) | 3346 (6.9%) | 131 (1.1%) |
| Bisphosphonates per os | | 2731(4.5%) | 2295 (4.7%) | 398 (3.2%) |
| Téraparatide | | 1695 (2.79%) | 1693 (3.4%) | 2 (0%) |

5. Evènements fracturaires à l'arrêt du dénosumab

Tout traitement confondu, **7726 patients (soient 12,7% des discontinuers) ont présenté au moins une fracture à l'arrêt du dénosumab** : 3762 fractures vertébrales (6,2%) dont 1344 fractures vertébrales multiples (2,2%) et 5767 fractures périphériques (9,5%) dont 1904 fractures de l'extrémité supérieure du fémur (3,1%).

Des fractures ont été diagnostiquées chez 6,1% des patients ayant interrompu le traitement par XGEVA® : 2,7% ont souffert de fractures vertébrales dont 0,5% de fractures vertébrales multiples et 4,6 % fractures périphériques dont 1,6% de fracture de l'extrémité supérieure du fémur.

14,4% des patients ayant interrompu le PROLIA® ont présenté un événement fracturaire à l'arrêt parmi lesquels **7,1% une fracture vertébrale** (3427 patients) **et 2,6%** (1277 patients) **des fractures vertébrales multiples**. Le diagnostic de fracture vertébrale a été porté après une durée médiane de 25,5 mois après la dernière injection de dénosumab soit dans les 18 mois après la période d'efficacité du PROLIA®. Pour 25% des patients le diagnostic a été porté dans les 12,6 mois après la dernière injection de dénosumab soit dans les 6 mois après la période d'efficacité du PROLIA®.

Ainsi 5% des patients qui poursuivent le PROLIA® fracturent contre 14,4% de ceux qui interrompent leur traitement. Concernant les fractures vertébrales, 1,4% des patients qui poursuivent le PROLIA® souffrent d'une fracture vertébrale durant le traitement contre 7,1% à l'arrêt dont 50 % ont lieu dans les 18 mois suivant l'arrêt de la thérapeutique et 25% dans les 6 mois, pouvant correspondre aux fractures dites « de rebond ».

Le taux de fractures à l'arrêt du PROLIA®, toutes fractures confondues, rejoint celui avant traitement (14,4% vs 17,9%), tout comme le taux de fractures vertébrales (7,1% vs 7,7%). Le taux de fractures vertébrales multiples à l'arrêt dépasse celui avant traitement (2,6% vs 0,2%).

Table 5 : Evénements fracturaires à l'arrêt du dénosumab chez les discontinués

| Variables | Catégories | Total | PROLIA® | XGEVA |
|---|----------------------|-------------------|-------------------|------------------|
| Population | | 60709 | 48429 | 12280 |
| Fractures et complications osseuses post interruption | | | | |
| Fracture | | 7726 (12.7%) | 6972 (14.4%) | 754 (6.1%) |
| Fracture vertébrale | | 3762 (6.2%) | 3427 (7.1%) | 335 (2.7%) |
| Fractures vertébrales multiples | | 1344 (2.2%) | 1277 (2.6%) | 67 (0.5%) |
| Fracture périphérique | | 5767 (9.5%) | 5206 (10.7%) | 561 (4.6%) |
| Fracture d'extrémité supérieure du fémur | | 1904 (3.1%) | 1711 (3.5%) | 193 (1.6%) |
| Fracture atypique | | 230 (0.4%) | 181 (0.4%) | 49 (0.4%) |
| Fracture sévère | | 6127 (10.1%) | 5510 (11.4%) | 617 (5%) |
| Ostéonécrose | | 288 (0.5%) | 167 (0.3%) | 121 (1%) |
| Nombre de mois entre la dernière prise de dénosumab et la présence d'une fracture vertébrale | | | | |
| | N | 3762 | 3427 | 335 |
| | Moyenne +/- σ | 28.9 +/- 20.7 | 29.5 +/- 20.8 | 23.0 +/- 18.7 |
| | Médiane [Q1;Q3] | 24.8[12.2 ; 42.6] | 25.5[12.6 ; 43.9] | 19.2[8.3 ; 33.8] |
| | Etendue [Min;Max] | 95.6[0.0 ; 95.6] | 95.6[0.0 ; 95.6] | 90.9[0.0 ; 90.9] |

Un événement fracturaire à l'arrêt du PROLIA® a été diagnostiqué chez 21,9% des patients ayant bénéficié d'un relais contre 13,3% des patients n'ayant pas bénéficié de relais. 12,8% des patients avec relais ont eu un diagnostic de fracture vertébrale, dont 2,3% de fractures vertébrales multiples, contre 6,3% des patients sans relais, après une durée médiane de plus de deux ans (27,8 mois) soit un an et demi après la période d'efficacité du PROLIA®.

Par ailleurs les patients ayant bénéficié d'un relais ont également statistiquement davantage d'antécédents de cimentoplasties (2,4% vs 1,7%, p<0,001) que les patients qui n'ont pas eu de relais et ils ont statistiquement davantage fracturé pendant la période du traitement par PROLIA®.

Table 6 : Caractéristiques des discontinuers selon la présence ou l'absence de relais par un traitement anti-ostéoporotique à l'arrêt du PROLIA®

| Variables | Catégories | Total | Sans relais | Avec relais | p-value (2 sided) |
|---|----------------------|--------------------|--------------------|-------------------|-------------------|
| Sexe | Hommes | 2360 (4.9%) | 2100 (5%) | 260 (4.3%) | 0.017 |
| | Femmes | 46069 (95.1%) | 40221 (95%) | 5848 (95.7%) | |
| Age (années) | Moyenne +/- σ | 72.3 +/- 10.1 | 72.5 +/- 10.2 | 70.7 +/- 9.7 | <0.001 |
| | Médiane [Q1;Q3] | 72.5[65.3 ; 80.1] | 72.8[65.4 ; 80.3] | 70.8[64.1 ; 78.2] | <0.001 |
| | Etendue[Min;Max] | 83.1[19.9 ; 103.0] | 83.1[19.9 ; 103.0] | 76.2[22.8 ; 98.9] | |
| Cimentoplasties | | | | | |
| Cimentoplastie 5 ans avant l'initiation | | 862 (1.8%) | 717 (1.7%) | 145 (2.4%) | <0.001 |
| Cimentoplastie après l'initiation | | 783 (1.6%) | 525 (1.2%) | 258 (4.2%) | <0.001 |
| Fractures et complications osseuses post interruption | | | | | |
| Fracture | | 6972 (14.4%) | 5632 (13.3%) | 1340 (21.9%) | <0.001 |
| Fracture vertébrale | | 3427 (7.1%) | 2648 (6.3%) | 779 (12.8%) | <0.001 |
| Fractures vertébrales multiples | | 460 (0.9%) | 317 (0.7%) | 143 (2.3%) | <0.001 |
| Fracture périphérique | | 5206 (10.7%) | 4286 (10.1%) | 920 (15.1%) | <0.001 |
| Fracture d'extrémité supérieure du fémur | | 1711 (3.5%) | 1436 (3.4%) | 275 (4.5%) | <0.001 |
| Fracture atypique | | 181 (0.4%) | 153 (0.4%) | 28 (0.5%) | 0.246 |
| Fracture sévère | | 5510 (11.4%) | 4415 (10.4%) | 1095 (17.9%) | <0.001 |
| Ostéonécrose | | 167 (0.3%) | 125 (0.3%) | 42 (0.7%) | <0.001 |
| Nombre de mois entre la dernière prise de dénosumab et la présence d'une fracture vertébrale (CJP) | | | | | |
| | Moyenne +/- σ | 29.5 +/- 20.8 | 29.0 +/- 20.6 | 31.4 +/- 21.1 | 0.004 |
| | Médiane [Q1;Q3] | 25.5[12.6 ; 43.9] | 24.7[12.2 ; 42.8] | 27.8[13.7 ; 45.8] | 0.003 |
| | Etendue[Min;Max] | 95.6[0.0 ; 95.6] | 95.6[0.0 ; 95.6] | 93.7[0.2 ; 93.9] | |

Discussion

A. Sous-groupe PROLIA®

1. Critère de jugement principal et critères de jugement secondaires

Les résultats de cette étude confirment **l'augmentation du risque de fractures chez les patients qui arrêtent le PROLIA® comparativement aux patients qui poursuivent le traitement.**

5% des patients qui poursuivent le PROLIA® fracturent contre 14,4% de ceux qui interrompent leur traitement. Le **risque de fracture vertébrale est lui aussi augmenté** : 1,4% des patients qui poursuivent le PROLIA® ont un diagnostic de fracture vertébrale durant le traitement contre 7,1% à l'arrêt, après une durée médiane de 25,5 mois après la dernière injection. **50% des fractures ont lieu dans les 18 mois suivant l'arrêt du PROLIA et 25% dans les 6 mois.**

Ces fractures précoces semblent correspondre aux *fractures de rebond* décrites par les différentes équipes lors des premiers case-reports (35,36). Les fractures plus tardives peuvent s'inscrire dans le cadre du retour au risque fracturaire pré-traitement de ces patients ostéoporotiques à haut risque fracturaire.

Le risque fracturaire à l'arrêt rejoint en effet celui avant traitement en ce qui concerne le taux total de fracture (14,4% vs 17,9%) et le taux de fractures vertébrales (7,1% vs 7,7%). **Le risque de fractures vertébrales multiples à l'arrêt du traitement, quant à lui, dépasse nettement celui pré-traitement (2,6% à l'arrêt vs 0,2% avant traitement).**

Ces données abondent dans le sens des données de la littérature : les différentes études, dont notamment les analyses post-hoc de l'étude FREEDOM et de son extension, mettent en

évidence d'une part un risque fracturaire à l'arrêt **augmenté par rapport aux patients pendant le traitement par dénosumab**, et d'autre part un risque fracturaire total et vertébral unique **superposable à celui avant traitement** (39). Le **risque spécifique de fractures vertébrales multiples**, décrites comme des *cascades vertébrales*, est significativement augmenté comparativement au risque **pendant et avant traitement**. Dans l'étude de Cummings, le taux de fractures vertébrales pour 100 patients-années (/100pa) à l'arrêt du dénosumab est similaire au taux sous placebo : 7,1/100pa (IC 95% [5,2-9,0]) vs 7,0/100pa (IC 95% [5,2-8,7]) (39). Le taux de fractures vertébrales multiples est, quant à lui, plus élevé à l'arrêt du dénosumab : 4,2/100pa (IC 95% [2,8-5,7]) contre 3,2/100pa (IC 95% [1,4-5,1]) sous placebo. En effet, parmi les 56 participants ayant développé au moins une fracture vertébrale après l'arrêt du dénosumab, 60,7 % ont présenté des fractures vertébrales multiples, alors que parmi les 31 participants ayant développé au moins une fracture vertébrale après l'arrêt du placebo, seuls 38,7 % ont eu un diagnostic de fractures vertébrales multiples. Ces données concordent également avec celles de la large étude de Tripto-Shkolnik sur 3110 patients identifiés comme utilisateurs de dénosumab au sein d'une base de données comprenant 2,3 millions de patients (46). Parmi ces patients le taux global de fractures pour 100 patients-années de suivi était également significativement plus élevé chez les patients *discontinuers* que chez les *persistent users* (RR 3,2, IC 95 % [2,2-4,8]), ainsi que le taux de fractures vertébrales (RR 4,7, IC 95 % [2,3-9,6]) et de fractures vertébrales multiples (RR 14,6, IC 95 % [3,3-65,3]).

Dans notre étude, parmi les 181 275 patients identifiés comme initiateurs de PROLIA® entre 2015 et 2021, 73,3% ont poursuivi leur traitement durant cette période alors que **26,7% ont interrompu leur traitement**. La **persistance** du traitement peut donc être considérée comme partiellement satisfaisante dans le cadre d'une maladie chronique comme l'ostéoporose, bien qu'une nette marge de progression persiste.

Seuls 15,1% des patients ayant interrompu le traitement par PROLIA® ont bénéficié d'un relais par un traitement anti-ostéoporotique, dont 11,6% correspondant aux recommandations des sociétés savantes. Ainsi la proportion de patients relayés à l'interruption reste très faible. Plusieurs hypothèses peuvent être avancées pour expliquer cette proportion de relais. D'une part un **défaut d'éducation thérapeutique** a pu être à l'origine d'une **mauvaise observance du traitement** par les patients, qui ont alors interrompu le dénosumab sans en avertir leur praticien. Le schéma d'administration semestriel peut en effet favoriser l'observance du fait du peu de délivrance nécessaire chaque année mais il peut également favoriser les oublis, notamment au sein de cette population âgée. D'autre part il persiste dans la communauté médicale de fausses croyances quant au possible **effet rémanent** du dénosumab, alors que les différentes études ont démontré son rapide effet on/off (34). De plus, les praticiens médicaux ont tendance à sous-estimer la gravité de l'ostéoporose bien que sa morbidité et son impact économique soient largement établis, et considèrent qu'après une séquence thérapeutique cette pathologie peut être considérée comme « guérie ». Enfin, les praticiens continuent d'avoir des réserves quant à la **sécurité d'emploi des bisphosphonates** qui devraient être prescrits en relais, probablement à cause du risque d'ostéonécroses de la mâchoire et de fractures atypiques, bien que la balance bénéfice-risque de ces traitements demeure nettement en leur faveur du fait de la très faible incidence de ces effets indésirables (47,48).

Par ailleurs le recueil de données via la base de données du SNDS est responsable d'un biais de classement, en raison d'une possible **sous-cotation des relais**. Par exemple l'administration de bisphosphonates intraveineux en hôpital de jour pourra ne pas être cotée selon le Code Identifiant de Présentation (CIP) de la spécialité administrée mais selon le Groupe Homogène

de Séjour (GHS) d'hospitalisation de jour. Ainsi certains patients ont pu être catégorisés comme « sans relais » à tort.

Les résultats de cette étude soulignent la nécessité de **planifier une stratégie de relais** lors de l'interruption du PROLIA® afin de minimiser le risque de fractures de rebond, en particulier de fractures vertébrales multiples. Les prescripteurs doivent être conscients de ce risque accru et doivent, lors d'un arrêt, systématiquement envisager l'introduction d'un traitement anti-ostéoporotique de relais tel qu'un bisphosphonate selon les recommandations officielles afin de garantir une transition thérapeutique sécurisée et efficace.

Il est également recommandé de renforcer **l'éducation des patients** sur l'importance de l'adhésion au traitement et d'une **observance optimale**, en expliquant les risques potentiels associés à l'arrêt abrupt du PROLIA® et en remettant au patient un carnet de suivi de ses injections. Il est aussi essentiel de lutter contre certaines idées reçues au sein de la communauté médicale et de renforcer l'éducation de l'ensemble des praticiens sur les traitements anti-ostéoporotiques ainsi que sur la maladie ostéoporotique, sa chronicité et ses conséquences.

Paradoxalement, des fractures à l'arrêt du PROLIA® ont été diagnostiquées chez 21,9% des patients ayant bénéficié d'un relais, dont 12,8% de fractures vertébrales, contre 13,3% des patients n'ayant pas bénéficié de relais, dont 6,3% de fractures vertébrales. Plusieurs hypothèses peuvent expliquer ces données. D'une part les patients ayant bénéficié d'un relais ont également statistiquement davantage d'antécédents de cimentoplasties (2,4% vs 1,7%, $p < 0,001$) donc davantage d'antécédents de fractures vertébrales que les patients qui n'ont pas eu de relais et ils ont statistiquement davantage fracturé pendant la période du traitement par PROLIA® : ces patients semblent ainsi avoir une **ostéoporose plus sévère** et un risque

fracturaire plus important que ceux non relayés. D'autre part le schéma d'étude basé sur le SNDS ne permet pas d'évaluer la **qualité du relais** : en effet il est possible que le relais ait été trop tardif suite à l'arrêt du PROLIA® ou que celui-ci ait été insuffisant. Certains patients n'ont peut-être pas eu une imprégnation en bisphosphonates suffisante, comme aurait pu en témoigner certaines données paracliniques comme l'augmentation des CTX sériques, non disponibles via le SNDS. En effet un monitoring des CTX sériques peut actuellement être recommandé afin d'adapter le traitement de relais, notamment en répétant la perfusion de bisphosphonates en cas de réascension des CTX sériques.

2. Antécédents fracturaires

Les 181 275 patients traités par PROLIA® sont très majoritairement des femmes de plus de 70 ans en bon état général global.

D'après les données récoltées **moins d'un patient sur cinq a un antécédent fracturaire dont moins d'un sur dix un antécédent** de fracture vertébrale. Deux explications principales à cette proportion très faible d'ostéoporose fracturaire peuvent être proposées : d'une part le PROLIA® a pu être introduit en **prévention primaire**, dans le cadre d'une ostéoporose strictement densitométrique chez des patients avec un T-score < -3 ou avec un score FRAX élevé. Le SNDS ne permet pas cependant d'obtenir ces données densitométriques afin d'étayer cette hypothèse. D'autre part, il existe une **nette sous-déclaration des fractures notamment vertébrales**. En effet les données de cette étude proviennent principalement du programme de médicalisation des systèmes d'information via les codes CIM-10 et les groupes homogènes de malades (GHM). Or, les fractures, particulièrement vertébrales, sont rarement cotées comme diagnostic principal ou diagnostic relié au sein des résumés de sortie standardisée (RSS). De plus, plusieurs études ont démontré le sous-diagnostic des fractures vertébrales. Par

exemple l'étude internationale multicentrique IMPACT qui comparait la lecture de radiographies du rachis dans des centres locaux d'Europe, d'Amérique du Nord, et d'Amérique latine et par un centre de référence, mettait en évidence une proportion de faux-négatif d'environ 34% (taux de faux négatif : Amérique du Nord : 45,2%; Amérique latine : 46,5%; Europe/Afrique du Sud/Australie : 29,5%), que les auteurs attribuent à un défaut de détection par les radiologues mais également à l'utilisation parfois ambiguë de la terminologie radiologique (6).

L'amélioration des outils de détection et de diagnostic des fractures vertébrales semble donc essentielle, car de nombreuses fractures restent sous-diagnostiquées, ce qui peut conduire à une sous-estimation de leur incidence réelle et à une prise en charge inadéquate. L'intégration de méthodes de dépistage systématiques et l'utilisation de technologies d'imagerie avancées pourraient contribuer à une meilleure identification et gestion de ces fractures.

3. Traitements préalables

Seuls 42% des patients traités par PROLIA entre 2015 et 2021 ont bénéficié d'une première ligne de traitement par un autre anti-ostéoporotique dont seulement 36% des bisphosphonates per os ou intraveineux. Or la HAS rappelle que le dénosumab est un traitement de deuxième intention en relais des bisphosphonates chez les patientes ménopausées à risque élevé de fracture. Le traitement par PROLIA® a donc souvent été prescrit en **première ligne hors indication**. Cette prescription n'est pas expliquée par une contre-indication aux bisphosphonates : seuls 1% des patients étaient insuffisants rénaux. Elle n'est pas non plus justifiée par l'indication du PROLIA® comme traitement adjuvant des cancers

du sein sans atteinte osseuse métastatique puisque seules 4,5% des patientes avaient un antécédent de cancer du sein dans les 5 ans précédant l'initiation du dénosumab.

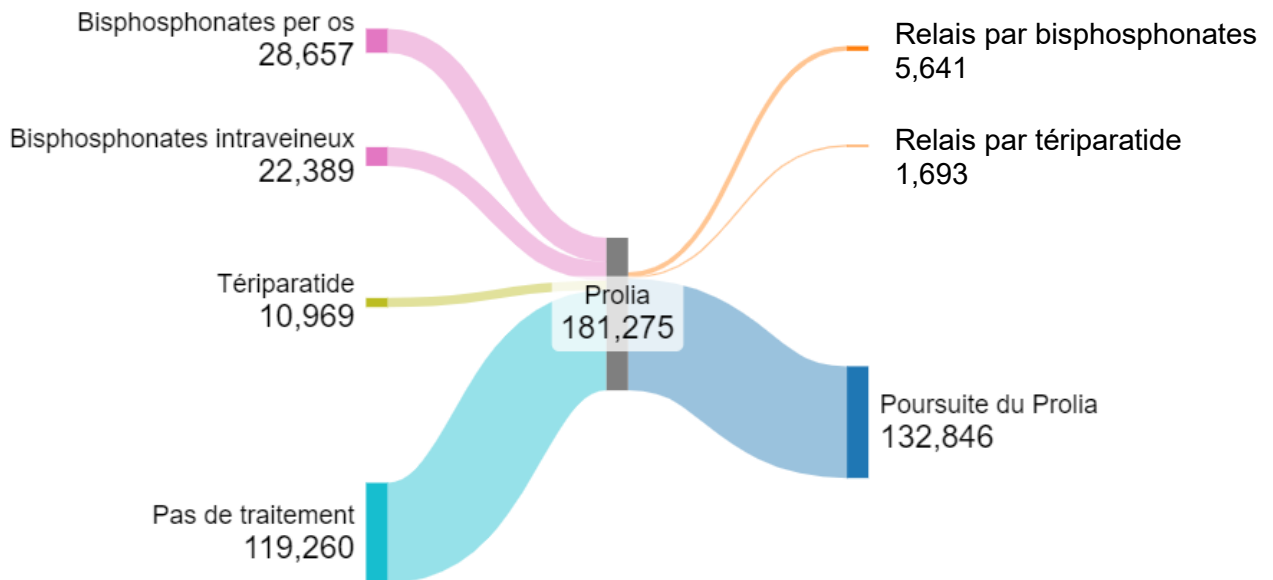


Figure 7 : Traitements préalables et relais chez les patients traités par PROLIA®

Ces données confirment ainsi celles de l'étude PILOTE qui mettait en évidence une non-conformité importante de la prescription du dénosumab, ayant motivé la restriction de prescription aux médecins spécialistes en 2022 (42). L'étude PILOTE est une étude observationnelle prospective multicentrique ayant évalué l'utilisation du PROLIA en pratique clinique en France. Dans cette étude 87% des 478 patientes avaient bénéficié d'un traitement préalable par bisphosphonates dont 83,1% un bisphosphonate oral et 15,5% un bisphosphonate intraveineux. La prescription a été considérée comme conforme dans 75,3 % des cas (conformité d'environ 83% chez les médecins rhumatologues et d'environ 58% chez les médecins généralistes).

De plus, plusieurs études supputent un rebond fracturaire moins important chez les patients préalablement traités par bisphosphonates, bien que cet effet n'ait pas été démontré et que

les données s'appuient sur des études post-hoc ou rétrospectives (46,49–51). En effet, chez les patients ostéoporotiques précédemment exposés aux bisphosphonates par rapport à ceux qui ne l'ont pas été, il a été conjecturé que l'arrêt du traitement par dénosumab est associé à des taux sériques de CTX plus faibles (52). Cette constatation peut hypothétiquement être liée aux effets persistants des bisphosphonates sur l'os qui empêchent l'activité de résorption des ostéoclastes nouvellement formés lorsque le RANK ligand n'est plus antagonisé.

Il paraît donc impératif de diffuser largement aux professionnels de santé les recommandations concernant le dénosumab et de prêter une attention particulière au respect de ses indications, notamment au fait de prescrire ce traitement en seconde intention après un traitement préalable par bisphosphonates.

Des études complémentaires pourraient être réalisées pour analyser la conformité de prescription suite à la restriction de prescriptions et l'inscription sur la liste des médicaments d'exception ainsi que les potentielles répercussions sur l'incidence fracturaire.

4. Effets indésirables

Les effets indésirables graves liés au PROLIA® semblent rester rares avec seulement 98 cas (0,1%) de fractures diaphysaires atypiques et 100 cas (0,1%) d'ostéonécrose de la mâchoire mis en évidence dans notre étude, ce qui est compatible avec les données actuellement disponibles dans la littérature scientifique. En effet les études mettent en évidence une incidence d'ostéonécrose de la mâchoire entre 0 et 30,2 pour 100 000 patients-années sous dénosumab (47,48). Dans son schéma semestriel, le dénosumab semble ainsi avoir une balance bénéfices-risques favorable en termes d'effets indésirables graves durant l'utilisation,

bien qu'un suivi attentif et une collaboration interdisciplinaire entre le chirurgien-dentiste et le rhumatologue demeurent cruciaux pour adapter les soins et limiter les risques.

L'outil du SNDS reste cependant sous-optimal pour la détection de ces effets indésirables rares du fait de la fréquente sous-cotation de ces pathologies et de l'absence de codes CIM-10 qui leur soient propres.

B. Sous-groupe XGEVA®

L'**XGEVA®** est utilisé dans la prévention des complications osseuses (fractures pathologiques, irradiation osseuse, compression médullaire ou chirurgie osseuse) dans les cancers métastatiques osseux notamment dans le cancer du sein avancé avec des métastases osseuses et dans le cancer de la prostate résistant à la castration avec des métastases osseuses.

Ainsi le sous-groupe traité par XGEVA® présente des caractéristiques différentes de la population traitée par PROLIA®. Il s'agit d'une population **plus masculine, plus jeune, plus altérée mais peu ostéoporotique** : elle est composée à 47,6% d'hommes dont l'âge médian est de 68 ans avec de nombreuses comorbidités et un antécédent néoplasique. Ces patients n'ont un antécédent fracturaire que dans 6,3% des cas et n'ont bénéficié d'un traitement anti-ostéoporotique préalable que dans 5,1% des cas.

La **persistance du traitement** chez ces patients est **très satisfaisante** : en effet 86,4% continuent leur traitement par XGEVA® durant la période de suivi, soit une persistance significativement supérieure à celle dans le cadre du PROLIA®, ce qui est probablement imputable au suivi plus étroit dont ces patients bénéficient dans le cadre de leur néoplasie métastatique. Cette persistance est peut-être également attribuable à l'âge plus jeune des

patients, au schéma d'administration mensuel plutôt que semestriel ainsi qu'à l'enjeu anti-carcinologique et non anti-ostéoporotique du traitement. Cette persistance est également à mettre en corrélation avec une durée médiane de traitement plus courte (11,4 mois) que chez les patients sous PROLIA® bien que dans l'indication thérapeutique de l'XGEVA, la durée de traitement est souvent discutée, et qu'il est admis une durée de traitement de 2 ans avant une suspension ou un arrêt du traitement (53). Il est ainsi probable que les patients aient été traités en continu lors de la période de suivi, et soient décédés avant les 2 ans de traitement.

En l'absence de recommandations officielles, une **très maigre proportion de patients a bénéficié de relais lors de l'arrêt du traitement** : seuls 4,2% des patients ayant interrompu l'XGEVA® ont été relayés par bisphosphonates. Du fait de la contre-indication liée aux métastases osseuses, 0% (2 sur 12280) des patients ont été relayés par téraparatide.

Les données de cette étude mettent en évidence que les patients traités par XGEVA® **fracturent peu pendant le traitement et après arrêt du traitement**. En effet lors du traitement seuls 0,7 % des patients ont eu un diagnostic de fracture vertébrale clinique et 1 % de fracture périphérique. A l'arrêt de l'XGEVA®, 6,1% des patients ont eu une fracture parmi lesquels 2,7% ont eu une fracture vertébrale clinique et 0,5% des fractures vertébrales multiples.

Il faut cependant rappeler que le suivi de ces patients sous XGEVA® a été beaucoup plus court avec une médiane de 28,5 mois contre 55,3 mois chez les patients traités par PROLIA®, principalement en raison de décès puisque 65,6% des patients sont morts lors du suivi.

De plus, le SNDS ne permet pas de faire la différence entre une fracture pathologique chez ces patients en cours de traitement pour un cancer métastatique osseux et une fracture ostéoporotique. Il est probable que le recueil de données via le SNDS soit responsable d'un biais de classement sous-estimant l'incidence fracturaire notamment vertébrale : certaines

fractures sont possiblement cotées à tort selon le code CIM-10 de « *tumeur maligne secondaire des os et de la moelle osseuse* » plutôt que comme fracture vertébrale.

Les données de cette étude chez les patients traités à visée oncologique objectivent donc très peu de rebond fracturaire, ce qui concorde avec les très rares données de la littérature, comme l'étude rétrospective du CHU de Toulouse sur l'incidence des fractures vertébrales à l'arrêt de l'XGEVA® administré pour métastases osseuses de cancer du sein au sein de laquelle 24 malades ont été étudiés (54). Parmi eux, un malade a présenté une cascade fracturaire vertébrale et 5 malades ont eu des fractures vertébrales sur métastases lytiques, sans évolution péjorative du cancer associé.

Cependant l'expérience du PROLIA® nous invite à la plus **grande prudence**, d'autant plus chez cette population souvent déjà fragilisée sur le plan osseux par les inhibiteurs de l'aromatase ou par la castration par agonistes et antagonistes de la GnRH. De plus, les diagnostics de cancer du sein avancé ou de cancer de la prostate résistant à la castration avec métastases osseuses restent actuellement grevés d'une lourde mortalité mais du fait de l'amélioration de l'espérance des cancers métastatiques osseux, la proportion de patients interrompant l'XGEVA® augmentera dans les années à venir. L'XGEVA® devra donc être l'objet d'une pharmacovigilance renforcée persistante.

C. Forces et limites de l'étude

Parmi les forces de cette étude figure la **taille importante de l'échantillon**, offrant une puissance statistique significative. Il s'agit de l'étude à plus grande échelle réalisée actuellement concernant les rebonds fracturaires à l'arrêt du dénosumab.

De plus, l'utilisation des données du SNDS permet une **représentation nationale complète** des patients traités par dénosumab en France entre 2015 et 2021 : en effet l'effectif de patients traités par dénosumab a été échantillonné au sein d'une population comprenant toute la population française, limitant les biais de sélection, et la cotation systématique via les CIP par les pharmacies de ville permet une détection fiable des patients sous dénosumab, évitant les biais de mémorisation.

Enfin l'obtention de données **en vie réelle** renforce également la pertinence, l'applicabilité des conclusions et donc la validité externe de l'étude.

Cependant, plusieurs limites doivent être reconnues. Des biais de classement sont inhérents au schéma rétrospectif de l'étude. L'utilisation du SDNS, qui est dépendant des cotations, peut introduire des **biais de mesure** liés à la qualité et à l'exhaustivité des informations disponibles, notamment en ce qui concerne la codification des fractures et des événements indésirables, que l'on sait souvent sous-cotés. Cela est d'autant plus manifeste en ce qui concerne les données hospitalières au sein desquelles il persiste des défauts de cotation plus importants, comme c'est notamment le cas pour les activités lors des hospitalisations de jour.

De plus, l'absence de **données cliniques et paracliniques précises**, telles que la densité minérale osseuse, les dosages de marqueurs biochimiques du remodelage osseux, l'historique détaillé des fractures, ou les facteurs de risque individuels limite la capacité à effectuer des analyses ajustées approfondies.

Conclusion

Le dénosumab est un traitement anti-ostéoporotique pour les patients à haut risque de fractures. Cependant, l'arrêt de ce traitement est associé à une augmentation rapide du remodelage osseux et à une perte de densité minérale osseuse, entraînant un risque accru de fractures, en particulier de fractures vertébrales.

Cette étude, basée sur les données de 271 295 patients issues du système national d'information de santé français (SNDS), avait pour objectif de déterminer **l'incidence en vie réelle des fractures vertébrales** dont les fractures vertébrales multiples mais aussi l'incidence des autres fractures sévères chez les patients qui arrêtent le traitement par dénosumab comparativement aux patients qui poursuivent le traitement entre 2015 et 2021, en caractérisant la **temporalité** de ces fractures suite à l'arrêt.

L'étude confirme que l'interruption du traitement par PROLIA® est associée à une **augmentation significative du risque de fractures**, en particulier de fractures vertébrales et de fractures vertébrales multiples. Les patients qui ont arrêté le traitement sans suivi par un autre agent anti-ostéoporotique ont présenté un taux plus élevé de fractures comparativement à ceux qui ont poursuivi le traitement.

Le risque fracturaire à l'arrêt rejoint en effet celui avant traitement en ce qui concerne le taux total de fractures et le taux de fractures vertébrales, alors que le risque de fractures vertébrales multiples à l'arrêt du traitement dépasse nettement celui pré-traitement.

La durée médiane avant l'apparition d'une fracture est de 25,5 mois après la dernière injection. Ainsi 50 % des fractures ont lieu dans les 18 mois suivant l'arrêt du PROLIA® et 25% dans les 6

mois, ce qui permet de distinguer une période critique pour l'apparition de ces fractures et souligne l'importance d'une transition thérapeutique soigneusement planifiée.

Dans le cadre du traitement par XGEVA®, les données n'objectivent pas de sur-risque de fractures pendant le traitement et après arrêt du traitement. Cependant l'expérience du PROLIA® nous invite à la plus grande prudence, d'autant plus que cette population présente déjà d'autres facteurs de risque ostéoporotiques (autres traitements oncologiques, carences vitaminiques, sarcopénie).

Seuls 36% des patients sous PROLIA® ont bénéficié d'un traitement préalable par bisphosphonates per os ou intraveineux et uniquement 15,1% des patients ayant interrompu le traitement par PROLIA® ont bénéficié d'un relais par un traitement anti-ostéoporotique dont 11,6% correspondant aux recommandations officielles. Ceci met en lumière une possible lacune dans la gestion du traitement anti-ostéoporotique de ces patients et consolide l'idée de la nécessité de planifier une **stratégie de relais** lors de l'interruption du PROLIA® afin de minimiser le risque de fractures de rebond, en particulier de fractures vertébrales multiples. Ces données invitent également à renforcer l'éducation des patients sur l'importance d'une **observance** optimale, ainsi que de garantir une plus large diffusion de **meilleures pratiques** liées à l'utilisation du dénosumab et de la prise en charge de l'ostéoporose dans la communauté médicale. Des études complémentaires pourraient être réalisées pour analyser les potentielles répercussions sur l'incidence fracturaire de la restriction de prescriptions et de l'inscription sur la liste des médicaments d'exception.

Par ailleurs, le développement d'outils plus performants pour le diagnostic des fractures vertébrales semble primordial, car de nombreuses fractures restent encore sous-

diagnostiquées. Une détection systématique pourrait permettre d'améliorer la prise en charge des patients dont l'événement fracturaire signe la sévérité de cette pathologie.

Des études comparatives avec des registres équivalents d'autres pays pourraient être envisagées afin d'ajuster les stratégies actuelles en s'inspirant des meilleures pratiques internationales.

VU

Strasbourg, le 02/09/2024

Le président du jury de thèse

Professeur Jacques-Eric GOTTENBERG


Pr Jacques Eric GOTTENBERG
PU, PH
Hôpitaux Universitaires de Strasbourg
Hôpital de Haute-Alsace
Service de Rhumatologie
Tél. : 03 88 12 79 53 - Fax : 03 88 12 82 90
Email : jacques-eric-gottenberg@chru-strasbourg.fr
N° Adeli : 671097210 - N° RPPS : 10001622827

VU et approuvé

Strasbourg, le 14 OCT 2024

Le Doyen de la Faculté de

Médecine, Malentique et Sciences de la Santé

Professeur Jean SIBILIA



Bibliographie

1. WHO_TRS_843_eng.pdf [Internet]. [cité 16 juill 2024]. Disponible sur: https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/39142/WHO_TRS_843_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y
2. Wu AM, Bisignano C, James SL, Abady GG, Abedi A, Abu-Gharbieh E, et al. Global, regional, and national burden of bone fractures in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis from the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Healthy Longev.* 1 sept 2021;2(9):e580-92.
3. GBD 2019 Fracture Collaborators. Global, regional, and national burden of bone fractures in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis from the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Healthy Longev.* sept 2021;2(9):e580-92.
4. Sing CW, Lin TC, Bartholomew S, Bell JS, Bennett C, Beyene K, et al. Global Epidemiology of Hip Fractures: Secular Trends in Incidence Rate, Post-Fracture Treatment, and All-Cause Mortality. *J Bone Miner Res.* 2023;38(8):1064-75.
5. Bouvard B, Legrand E. Coûts des fractures ostéoporotiques sévères. *Rev Rhum.* 1 juill 2024;91(4):521-6.
6. Delmas PD, van de Langerijt L, Watts NB, Eastell R, Genant H, Grauer A, et al. Underdiagnosis of vertebral fractures is a worldwide problem: the IMPACT study. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res.* avr 2005;20(4):557-63.
7. Accueil — DATA.DREES [Internet]. [cité 16 juill 2024]. Disponible sur: <https://data.drees.solidarites-sante.gouv.fr/pages/accueil/>
8. Thomas T, Tubach F, Bizouard G, Crochard A, Maurel F, Perrin L, et al. The Economic Burden of Severe Osteoporotic Fractures in the French Healthcare Database: The FRACTOS Study. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res.* oct 2022;37(10):1811-22.
9. Coassy A, Svedbom A, Locrelle H, Chapurlat R, Cortet B, Fardellone P, et al. Costs of patient management over 18 months following a hip, clinical vertebral, distal forearm, or proximal humerus fragility fracture in France—results from the ICUROS study. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA.* mars 2022;33(3):625-35.
10. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 16 juill 2024]. Les médicaments de l'ostéoporose. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_1751307/fr/les-medicaments-de-l-osteoporose
11. McClung M, Clemmesen B, Daifotis A, Gilchrist NL, Eisman J, Weinstein RS, et al. Alendronate prevents postmenopausal bone loss in women without osteoporosis. A

- double-blind, randomized, controlled trial. Alendronate Osteoporosis Prevention Study Group. *Ann Intern Med.* 15 févr 1998;128(4):253-61.
12. Mortensen L, Charles P, Bekker PJ, Digennaro J, Johnston CC. Risedronate increases bone mass in an early postmenopausal population: two years of treatment plus one year of follow-up. *J Clin Endocrinol Metab.* févr 1998;83(2):396-402.
 13. Black DM, Delmas PD, Eastell R, Reid IR, Boonen S, Cauley JA, et al. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med.* 3 mai 2007;356(18):1809-22.
 14. Bone HG, Hosking D, Devogelaer JP, Tucci JR, Emkey RD, Tonino RP, et al. Ten Years' Experience with Alendronate for Osteoporosis in Postmenopausal Women. *N Engl J Med.* 18 mars 2004;350(12):1189-99.
 15. Boonen S, Black DM, Colón-Emeric CS, Eastell R, Magaziner JS, Eriksen EF, et al. Efficacy and safety of a once-yearly intravenous zoledronic acid 5 mg for fracture prevention in elderly postmenopausal women with osteoporosis aged 75 and older. *J Am Geriatr Soc.* févr 2010;58(2):292-9.
 16. Karpf DB, Shapiro DR, Seeman E, Ensrud KE, Johnston CC, Adami S, et al. Prevention of nonvertebral fractures by alendronate. A meta-analysis. Alendronate Osteoporosis Treatment Study Groups. *JAMA.* 9 avr 1997;277(14):1159-64.
 17. Papapoulos SE, Quandt SA, Liberman UA, Hochberg MC, Thompson DE. Meta-analysis of the efficacy of alendronate for the prevention of hip fractures in postmenopausal women. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA.* mai 2005;16(5):468-74.
 18. Sorensen OH, Crawford GM, Mulder H, Hosking DJ, Gennari C, Mellstrom D, et al. Long-term efficacy of risedronate: a 5-year placebo-controlled clinical experience. *Bone.* févr 2003;32(2):120-6.
 19. Wells G, Cranney A, Peterson J, Boucher M, Shea B, Robinson V, et al. Risedronate for the primary and secondary prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev.* 23 janv 2008;(1):CD004523.
 20. Lyles KW, Colón-Emeric CS, Magaziner JS, Adachi JD, Pieper CF, Mautalen C, et al. Zoledronic acid and clinical fractures and mortality after hip fracture. *N Engl J Med.* 1 nov 2007;357(18):1799-809.
 21. Harris ST, Watts NB, Genant HK, McKeever CD, Hangartner T, Keller M, et al. Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. Vertebral Efficacy With Risedronate Therapy (VERT) Study Group. *JAMA.* 13 oct 1999;282(14):1344-52.
 22. Sato M, Westmore M, Ma YL, Schmidt A, Zeng QQ, Glass EV, et al. Teriparatide [PTH(1-34)] strengthens the proximal femur of ovariectomized nonhuman primates despite increasing porosity. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res.* avr 2004;19(4):623-9.

23. Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, Prince R, Gaich GA, Reginster JY, et al. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med.* 10 mai 2001;344(19):1434-41.
24. Jähn-Rickert K, Wölfel EM, Jobke B, Riedel C, Hellmich M, Werner M, et al. Elevated Bone Hardness Under Denosumab Treatment, With Persisting Lower Osteocyte Viability During Discontinuation. *Front Endocrinol [Internet].* 15 mai 2020 [cité 16 juill 2024];11. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/journals/endocrinology/articles/10.3389/fendo.2020.00250/full>
25. Bekker PJ, Holloway DL, Rasmussen AS, Murphy R, Martin SW, Leese PT, et al. A single-dose placebo-controlled study of AMG 162, a fully human monoclonal antibody to RANKL, in postmenopausal women. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res.* juill 2004;19(7):1059-66.
26. Cummings Steven R., Martin Javier San, McClung Michael R., Siris Ethel S., Eastell Richard, Reid Ian R., et al. Denosumab for Prevention of Fractures in Postmenopausal Women with Osteoporosis. *N Engl J Med.* 2009;361(8):756-65.
27. Eastell R, Christiansen C, Grauer A, Kutilek S, Libanati C, McClung MR, et al. Effects of denosumab on bone turnover markers in postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res.* mars 2011;26(3):530-7.
28. Miller PD, Wagman RB, Peacock M, Lewiecki EM, Bolognese MA, Weinstein RL, et al. Effect of Denosumab on Bone Mineral Density and Biochemical Markers of Bone Turnover: Six-Year Results of a Phase 2 Clinical Trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 1 févr 2011;96(2):394-402.
29. McClung MR, Lippuner K, Brandi ML, Zanchetta JR, Bone HG, Chapurlat R, et al. Effect of denosumab on trabecular bone score in postmenopausal women with osteoporosis. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA.* oct 2017;28(10):2967-73.
30. Bouvard B, Confavreux CB, Briot K, Bonneterre J, Cormier C, Cortet B, et al. Recommandations françaises de stratégies thérapeutiques pour la prévention et le traitement de l'ostéoporose induite par les traitements adjuvants du cancer du sein. *Rev Rhum.* 1 oct 2019;86(5):426-37.
31. Fu Q, Bustamante-Gomez NC, Reyes-Pardo H, Gubrij I, Escalona-Vargas D, Thostenson JD, et al. Reduced osteoprotegerin expression by osteocytes may contribute to rebound resorption after denosumab discontinuation. *JCI Insight.* 22 sept 2023;8(18):e167790.
32. Sjølling AS, Harsløf T, Jørgensen NR, Langdahl B. Changes in RANKL and TRAcP 5b after discontinuation of denosumab suggest RANKL mediated formation of osteoclasts results in the increased bone resorption. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA.* mars 2023;34(3):599-605.

33. Anastasilakis AD, Yavropoulou MP, Makras P, Sakellariou GT, Papadopoulou F, Gerou S, et al. Increased osteoclastogenesis in patients with vertebral fractures following discontinuation of denosumab treatment. *Eur J Endocrinol.* juin 2017;176(6):677-83.
34. Miller PD, Bolognese MA, Lewiecki EM, McClung MR, Ding B, Austin M, et al. Effect of denosumab on bone density and turnover in postmenopausal women with low bone mass after long-term continued, discontinued, and restarting of therapy: a randomized blinded phase 2 clinical trial. *Bone.* août 2008;43(2):222-9.
35. Aubry-Rozier B, Gonzalez-Rodriguez E, Stoll D, Lamy O. Severe spontaneous vertebral fractures after denosumab discontinuation: three case reports. *Osteoporos Int.* 1 mai 2016;27(5):1923-5.
36. Lamy O, Gonzalez-Rodriguez E, Stoll D, Hans D, Aubry-Rozier B. Severe Rebound-Associated Vertebral Fractures After Denosumab Discontinuation: 9 Clinical Cases Report. *J Clin Endocrinol Metab.* 1 févr 2017;102(2):354-8.
37. Anastasilakis AD, Makras P. Multiple clinical vertebral fractures following denosumab discontinuation. *Osteoporos Int.* 1 mai 2016;27(5):1929-30.
38. Popp AW, Zysset PK, Lippuner K. Rebound-associated vertebral fractures after discontinuation of denosumab—from clinic and biomechanics. *Osteoporos Int.* 1 mai 2016;27(5):1917-21.
39. Cummings SR, Ferrari S, Eastell R, Gilchrist N, Jensen JEB, McClung M, et al. Vertebral Fractures After Discontinuation of Denosumab: A Post Hoc Analysis of the Randomized Placebo-Controlled FREEDOM Trial and Its Extension. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res.* févr 2018;33(2):190-8.
40. prolia-h-c-1120-ii-0062-epar-assessment-report-variation_en.pdf [Internet]. [cité 16 juill 2024]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/prolia-h-c-1120-ii-0062-epar-assessment-report-variation_en.pdf
41. CT-16919_PROLIA_OPM_PIC_RI_EPI_AvisDef_CT16919&17783.pdf [Internet]. [cité 16 juill 2024]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-16919_PROLIA_OPM_PIC_RI_EPI_AvisDef_CT16919&17783.pdf
42. Schott AM, Briot K, Sanchez JP, Bendavid S, Bosquet L, Perot S, et al. Étude observationnelle, prospective décrivant les caractéristiques et la prise en charge de femmes atteintes d'une ostéoporose post-ménopausique traitées par Prolia® et son utilisation en pratique clinique courante en France (étude PILOTE). *Rev D'Épidémiologie Santé Publique.* 1 juin 2019;67:S185.
43. Burckhardt P, Faouzi M, Buclin T, Lamy O. Fractures After Denosumab Discontinuation: A Retrospective Study of 797 Cases. *J Bone Miner Res.* sept 2021;36(9):1717-28.
44. Présentation du SNDS [Internet]. [cité 16 juill 2024]. Disponible sur: <https://www.assurance-maladie.ameli.fr/etudes-et-donnees/en-savoir-plus-snds/presentation-systeme-national-donnees-sante-snds>

45. Lyu H, Zhao SS, Yoshida K, Tedeschi SK, Xu C, Nigwekar SU, et al. Delayed Denosumab Injections and Bone Mineral Density Response: An Electronic Health Record-based Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 1 mai 2020;105(5):1435-44.
46. Tripto-Shkolnik L, Fund N, Rouach V, Chodick G, Shalev V, Goldshtein I. Fracture incidence after denosumab discontinuation: Real-world data from a large healthcare provider. *Bone.* janv 2020;130:115150.
47. Everts-Graber J, Lehmann D, Burkard JP, Schaller B, Gahl B, Häuselmann H, et al. Risk of Osteonecrosis of the Jaw Under Denosumab Compared to Bisphosphonates in Patients With Osteoporosis. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res.* févr 2022;37(2):340-8.
48. Khan AA, Morrison A, Hanley DA, Felsenberg D, McCauley LK, O’Ryan F, et al. Diagnosis and Management of Osteonecrosis of the Jaw: A Systematic Review and International Consensus. *J Bone Miner Res.* 2015;30(1):3-23.
49. Japelj M, Vidmar G, Sabati Rajić A, Pfeifer M, Kocjan T. BMD decline following denosumab discontinuation might not be attenuated with previous bisphosphonate therapy. In 2018 [cité 29 sept 2024]. Disponible sur: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007%2Fs00198-018-4465-1.pdf>
50. Anastasilakis AD, Polyzos SA, Makras P, Aubry-Rozier B, Kaouri S, Lamy O. Clinical Features of 24 Patients With Rebound-Associated Vertebral Fractures After Denosumab Discontinuation: Systematic Review and Additional Cases. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res.* juin 2017;32(6):1291-6.
51. Tripto-Shkolnik L, Rouach V, Marcus Y, Rotman-Pikielny P, Benbassat C, Vered I. Vertebral Fractures Following Denosumab Discontinuation in Patients with Prolonged Exposure to Bisphosphonates. *Calcif Tissue Int.* juill 2018;103(1):44-9.
52. Uebelhart B, Rizzoli R, Ferrari SL. Retrospective evaluation of serum CTX levels after denosumab discontinuation in patients with or without prior exposure to bisphosphonates. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA.* sept 2017;28(9):2701-5.
53. Coleman R, Hadji P, Body JJ, Santini D, Chow E, Terpos E, et al. Bone health in cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol.* déc 2020;31(12):1650-63.
54. Labrousse M, Couture G, Degboé Y, Dalenc F, Constantin A, Laroche M. Incidence des fractures vertébrales à l’arrêt de l’Xgeva* (Denosumab 120 mg) administré pour métastases osseuses de cancer du sein (étude rétrospective). *Rev Rhum.* 1 déc 2022;89:A178.

DÉCLARATION SUR L'HONNEUR



Faculté de médecine
maïeutique et sciences de la santé
Université de Strasbourg

Document avec signature originale devant être joint :

- à votre mémoire de D.E.S.
- à votre dossier de demande de soutenance de thèse

Nom : LAURENT Prénom : Miane

Ayant été informé(e) qu'en m'appropriant tout ou partie d'une œuvre pour l'intégrer dans mon propre mémoire de spécialité ou dans mon mémoire de thèse de docteur en médecine, je me rendrais coupable d'un délit de contrefaçon au sens de l'article L335-1 et suivants du code de la propriété intellectuelle et que ce délit était constitutif d'une fraude pouvant donner lieu à des poursuites pénales conformément à la loi du 23 décembre 1901 dite de répression des fraudes dans les examens et concours publics,

Ayant été avisé(e) que le président de l'université sera informé de cette tentative de fraude ou de plagiat, afin qu'il saisisse la juridiction disciplinaire compétente,

Ayant été informé(e) qu'en cas de plagiat, la soutenance du mémoire de spécialité et/ou de la thèse de médecine sera alors automatiquement annulée, dans l'attente de la décision que prendra la juridiction disciplinaire de l'université

J'atteste sur l'honneur

Ne pas avoir reproduit dans mes documents tout ou partie d'œuvre(s) déjà existante(s), à l'exception de quelques brèves citations dans le texte, mises entre guillemets et référencées dans la bibliographie de mon mémoire.

A écrire à la main : « J'atteste sur l'honneur avoir connaissance des suites disciplinaires ou pénales que j'encours en cas de déclaration erronée ou incomplète ».

J'atteste sur l'honneur avoir connaissance des suites disciplinaires ou pénales que j'encours en cas de déclaration erronée ou incomplète

Signature originale :

À Strasbourg, le 01/09/2024

Photocopie de cette déclaration devant être annexée en dernière page de votre mémoire de D.E.S. ou de Thèse.