

Université de Montréal

Évaluation de l'utilisation des agents prévenant la résorption osseuse en situation réelle et impact de la non-adhésion au traitement sur la survenue de fractures ostéoporotiques, l'utilisation et les coûts directs des soins de santé

par

Julie Blouin

Faculté de pharmacie

Thèse présentée à la Faculté des études supérieures
en vue de l'obtention du grade de Philosophiae Doctor (Ph.D.)
en sciences pharmaceutiques,
option médicament et santé des populations

Juin, 2008

© Julie Blouin, 2008

Université de Montréal

Faculté des études supérieures

Cette thèse intitulée :

Évaluation de l'utilisation des agents prévenant la résorption osseuse en situation réelle et impact de la non-adhésion au traitement sur la survenue de fractures ostéoporotiques, l'utilisation et les coûts directs des soins de santé

présentée par :

Julie Blouin

a été évaluée par un jury composé des personnes suivantes :

Anick Bérard, président-rapporteur

Sylvie Perreault, directeur de recherche

Elham Rahme, membre du jury

Jean-Pierre Grégoire, examinateur externe

Anick Bérard, représentant du doyen de la FES

RÉSUMÉ

Introduction : L'ostéoporose étant une maladie chronique, les agents prévenant la résorption osseuse doivent être pris régulièrement et sur une longue période pour être efficaces.

Objectifs : Ce programme de recherche avait trois objectifs : 1) comparer la persistance et l'adhésion aux traitements prévenant la résorption osseuse pour les périodes de 1998 à 2001 et 2002 à 2004 chez des femmes québécoises vivant en communauté; 2) évaluer l'impact de la non-adhésion au traitement sur la survenue de fractures ostéoporotiques non-vertébrales; 3) comparer le coût moyen direct des soins de santé (honoraires des médecins, coûts hospitaliers et coûts pharmaceutiques) attribuables au traitement pharmacologique de l'ostéoporose et à la prise en charge des fractures ostéoporotiques chez des femmes non-adhérentes et adhérentes.

Méthodologie : Les données provenaient des banques de données administratives de la Régie de l'assurance maladie du Québec et du fichier Maintenance et Exploitation des Données pour l'Étude de la Clientèle Hospitalière. Pour le premier objectif, la population à l'étude était constituée de femmes de 70 ans et plus ayant initié une thérapie avec l'alendronate (10 mg par jour ou 70 mg par semaine), le risédronate (5 mg par jour ou 35 mg par semaine), l'étidronate, le raloxifène ou la calcitonine en vaporisateur intranasal entre le 1^{er} janvier 1998 et le 30 juin 2001 (cohorte 1998-2001) ou entre le 1^{er} janvier 2002 et le 31 décembre 2003 (cohorte 2002-2004). Pour le deuxième et troisième objectifs, la population à l'étude était constituée de femmes de 68 ans et plus ayant initié une thérapie avec l'alendronate (10 mg par jour ou 70 mg par semaine) ou le risédronate (5 mg par jour ou 35 mg par semaine) entre le 1^{er} janvier 2002 et le 31 mars 2005 (deuxième objectif) ou le 31 mars 2004 (troisième objectif). La date d'entrée dans la cohorte était définie comme la date de service de la première ordonnance. Une femme était considérée non-persistante à prendre son traitement si plus de 30 jours s'écoulaient entre la fin d'une ordonnance et la

date du renouvellement subséquent. Une femme était considérée non-adhérente au traitement si elle était exposée moins de 80% du temps de suivi. Pour le premier objectif, un devis de cohorte a été utilisé et un modèle de Cox a été employé comme analyse statistique principale. Le deuxième objectif a été réalisé à partir d'un devis cas-témoin imbriqué dans une cohorte et une régression logistique conditionnelle a été utilisée pour évaluer l'association entre la non-adhésion et le risque de fracture non-vertébrale. Pour le troisième objectif, un devis de cohorte a été utilisé et les coûts des soins prédits (en dollars canadiens) ont été modélisés en utilisant des régressions multivariées. Toutes les analyses ont été ajustées pour les variables potentiellement confondantes disponibles telles l'âge, les comorbidités, un antécédent de fracture ou la prise concomitante d'autres médicaments.

Résultats : Après un an de suivi, 57,5% des femmes de la période 1998-2001 et 52,2% des femmes de la période 2002-2004 avaient cessé leur thérapie ($p < 0,001$); 43,1% des femmes ont eu un niveau d'adhésion $< 80\%$ pour la période 1998-2001, comparativement à 39,8% pour la période 2002-2004 ($p = 0,004$). Pour la période 2002-2004, les femmes ayant initié une thérapie avec une bisphosphonate à prise hebdomadaire n'ont pas montré une amélioration statistiquement significative de la persistance et de l'adhésion comparativement aux femmes ayant reçu l'alendronate ou risédronate à prise quotidienne. La non-adhésion a été associée à une augmentation statistiquement significative du risque de fracture non-vertébrale (rapport de cotes 1,27; intervalle de confiance (IC) 95% 1,12-1,44). Comparativement aux patientes ayant été adhérentes, les patientes non-adhérentes avaient un coût moyen d'honoraires médicaux (différence moyenne 17 \$; IC 95% 2 \$, 22 \$) et de services hospitaliers significativement supérieur (différence moyenne 189 \$; IC 95% 56 \$, 320 \$), mais un coût moyen pharmaceutique inférieur (différence moyenne -639 \$; IC 95% -649 \$, -629 \$).

Conclusion : La non-persistance et la non-adhésion aux traitements prévenant la résorption osseuse sont hautement prévalentes, et ce, malgré l'introduction des bisphosphonates à prise hebdomadaire. La non-adhésion est associée à une augmentation significative du risque de fracture non-vertébrale, ainsi que des coûts médicaux et hospitaliers. Il importe de

veiller à ce que des mesures soient prises afin d'améliorer l'enseignement et le suivi des femmes ostéoporotiques chez qui une thérapie prévenant la résorption osseuse est initiée.

Mots-clés: persistance, adhésion, alendronate, risédronate, étidronate, bisphosphonates, raloxifène, calcitonine intranasale, ostéoporose

ABSTRACT

Introduction : Osteoporosis being a chronic disease, regular and long-term use of antiresorptive therapies is essential to achieve optimal efficacy.

Objectives : This research program aimed to : 1) compare persistence and adherence to antiresorptive therapies between 1998-2001 and 2002-2004 in community-dwelling women living in Quebec; 2) assess the impact of non-adherence to treatment on the incidence of osteoporotic nonvertebral fractures; 3) compare direct healthcare costs related to the pharmacological treatment of osteoporosis and to the management of osteoporotic fractures among compliant and non-compliant women.

Methods : Data sources were administrative databases of the Régie de l'assurance maladie du Québec and *Maintenance et Exploitation des Données pour l'Étude de la Clientèle Hospitalière*. For the first objective, the study population consisted of women aged 70 years and older having initiated alendronate (10 mg once-daily or 70 mg once-weekly), risedronate (5 mg once-daily or 35 mg once-weekly), etidronate, raloxifene, or nasal calcitonin between January 1st, 1998 and June 30th, 2001 (1998-2001 cohort) or between January 1st, 2002 and December 31st, 2003 (2002-2004 cohort). For the second and third objectives, the study population consisted of women aged 68 years and older having initiated alendronate (10 mg once-daily or 70 mg once-weekly) or risedronate (5 mg once-daily or 35 mg once-weekly). The date of entry into the cohort was defined as the date of the first prescription filled. A woman was non-persistent if there was a gap greater than 30 days between the end of a prescription and the date of subsequent renewal. A woman was non-adherent if she was exposed to her treatment less than 80% of the follow-up time period. For the first objective, a cohort design was used, and a Cox model was the primary statistical analysis. For the second objective, a nested case-control design and a conditional logistic regression were used to assess the association between non-adherence and nonvertebral fracture risk. For the third objective, a cohort design was applied, and

predicted costs (in Canadian dollars) were modelled with multiple regression analyses. All analyses were adjusted for potential confounding variables, such as age, comorbidities, prior fracture, or concomitant medications.

Results : After one year of follow-up, 57.5% of women in the 1998-2001 cohort and 52.2% of women in the 2002-2004 cohort were non-persistent ($p<0.001$); 43.1% of women had an adherence level $< 80\%$ in the 1998-2001 cohort, compared to 39.8% of women for the 2002-2004 cohort ($p=0.004$). In the 2002-2004 cohort, women having initiated a once-weekly bisphosphonate regimen did not show a statistically significant increase in persistence or adherence, compared to women having initiated a once-daily regimen. Non-adherence was associated with a greater risk of nonvertebral fracture (odds ratio 1.27; confidence interval (CI) 95% 1.12-1.44). Compared to those adherent, non-adherent women had a statistically significantly higher mean physician care (mean difference: \$17; 95% CI \$2-\$22) and hospital care cost (mean difference: \$189; 95% CI \$56-\$320), but a lower mean drug cost (mean difference: \$-639; 95% CI \$-649, \$-629).

Conclusion : Non-persistence and non-adherence with antiresorptive drugs are highly prevalent, even after the introduction of one-weekly bisphosphonates. Non-adherence is associated with a greater risk of nonvertebral fracture, as well as higher physician care and hospital care costs. Strategies must be implemented in order to improve education and follow-up of osteoporotic women initiating an antiresorptive drug.

Keywords: persistence, adherence, alendronate, risedronate, etidronate, bisphosphonates, raloxifene, nasal calcitonin, osteoporosis

TABLE DES MATIÈRES

RÉSUMÉ.....	III
ABSTRACT.....	VI
TABLE DES MATIÈRES	VIII
LISTE DES TABLEAUX.....	XIV
LISTE DES FIGURES	XVI
LISTE DES SIGLES ET DES ABRÉVIATIONS.....	XVIII
REMERCIEMENTS	XX
CHAPITRE 1 : INTRODUCTION	1
CHAPITRE 2 : RECENSION DES ÉCRITS-OSTÉOPOROSE	3
2.1 DÉFINITION	3
2.2 PRÉVALENCE	3
2.3 PATHOPHYSIOLOGIE	4
2.3.1 Ostéoporose primaire	4
2.3.2 Ostéoporose secondaire.....	5
2.4 DIAGNOSTIC.....	6
2.5 FACTEURS DE RISQUE DE FRACTURE OSTÉOPOROTIQUE.....	8
2.5.1 Facteurs de risque majeurs	8
2.5.2 Facteurs de risque mineurs.....	13
2.5.3 Autres facteurs de risque.....	16
2.6 CONSÉQUENCES CLINIQUES DE L'OSTÉOPOROSE:	
LES FRACTURES OSTÉOPOROTIQUES	18
2.6.1 Fractures vertébrales	18

2.6.2 Fractures de la hanche.....	20
2.6.3 Fractures du poignet.....	21
2.6.4. Autres fractures	21
2.7 CONSÉQUENCES ÉCONOMIQUES DE L’OSTÉOPOROSE.....	22
2.8 DONNÉES D’EFFICACITÉ CLINIQUE ET PROFIL D’INNOCUITÉ DES AGENTS PRÉVENANT LA RÉSORPTION OSSEUSE.....	23
2.8.1 Marqueurs d’efficacité clinique	23
2.8.2 Association calcium et vitamine D	24
2.8.3 Hormonothérapie substitutive	25
2.8.4 Calcitonine intranasale.....	28
2.8.5 Modulateurs sélectifs des récepteurs oestrogéniques (raloxifène).....	29
2.8.6 Bisphosphonates.....	30
2.9 PROFIL D’UTILISATION DES AGENTS PRÉVENANT LA RÉSORPTION OSSEUSE	39
2.10 RÉSUMÉ.....	39
CHAPITRE 3 : RECENSION DES ÉCRITS- UTILISATION DES AGENTS PRÉVENANT LA RÉSORPTION OSSEUSE EN SITUATION RÉELLE.....	41
3.1 DÉFINITIONS	41
3.2 ÉVALUATION DE LA PERSISTANCE ET DE L’ADHÉSION AU TRAITEMENT	42
3.2.1 Manque de généralisabilité des données provenant d’études cliniques.....	42
3.2.2 Données provenant d’études observationnelles	42
3.3 RAISONS DE LA NON-PERSISTANCE À PRENDRE LE TRAITEMENT	51
3.4 DÉTERMINANTS DE LA PERSISTANCE ET DE L’ADHÉSION AU TRAITEMENT	51
3.5 IMPACT DE LA NON-PERSISTANCE ET DE LA NON-ADHÉSION AU TRAITEMENT SUR LE RISQUE DE FRACTURE OSTÉOPOROTIQUE	54
3.6 IMPACT DE LA NON-PERSISTANCE ET DE LA NON-ADHÉSION AU TRAITEMENT SUR L’UTILISATION DES SERVICES DE SANTÉ ET LES COÛTS DIRECTS DES SOINS DE SANTÉ ..	60
3.7 RÉSUMÉ.....	63
CHAPITRE 4 : OBJECTIFS DU PROGRAMME DE RECHERCHE	75
4.1 PREMIER AXE DE RECHERCHE.....	75
4.1.1 Objectif principal	75

4.1.2 Objectifs secondaires	75
4.2 DEUXIÈME AXE DE RECHERCHE	76
4.2.1 Objectif principal	76
4.2.2 Objectifs secondaires	76
4.3 TROISIÈME AXE DE RECHERCHE.....	76
4.3.1 Objectif principal	76
4.3.2 Objectifs secondaires	77
CHAPITRE 5 : MÉTHODOLOGIE.....	78
5.1 SOURCES DE DONNÉES	78
5.1.1 Banques de données administratives de la RAMQ	78
5.1.2 Fichier MED-ÉCHO	79
5.2 MÉTHODOLOGIE DU PREMIER AXE DE RECHERCHE	80
5.2.1 Définition de la cohorte.....	80
5.2.2 Mesure de la persistance et de l'adhésion au traitement.....	84
5.2.3 Déterminants de la persistance et de l'adhésion au traitement	85
5.2.4 Analyses statistiques	86
5.3 MÉTHODOLOGIE DU DEUXIÈME AXE DE RECHERCHE.....	88
5.3.1 Définition de la nouvelle cohorte.....	88
5.3.2 Identification des cas et des témoins.....	92
5.3.3 Mesure de l'exposition (non-adhésion).....	93
5.3.4 Variables potentiellement confondantes	94
5.3.5 Analyses statistiques	96
5.3.6 Analyses de sensibilité pour évaluer l'impact potentiel de certaines variables confondantes non disponibles dans les banques de données de la RAMQ.....	96
5.3.7 Analyses de sous-groupes	98
5.4 MÉTHODOLOGIE DU TROISIÈME AXE DE RECHERCHE	99
5.4.1 Définition de la cohorte.....	99
5.4.2 Mesure de l'exposition (non-adhésion).....	100
5.4.3 Mesure du coût direct des soins	100

5.4.4 Variables potentiellement confondantes	102
5.4.5 Analyses statistiques	103
5.5 CONSIDÉRATIONS ÉTHIQUES	110
CHAPITRE 6 : RÉSULTATS – MANUSCRITS.....	111
6.1 DISCONTINUATION OF ANTIRESORPTIVE THERAPIES: A COMPARISON BETWEEN 1998-2001 AND 2002-2004 AMONG OSTEOPOROTIC WOMEN.....	112
6.1.1 Abstract	114
6.1.2 Introduction.....	115
6.1.3 Methods.....	116
6.1.4 Results	120
6.1.5 Discussion	123
6.1.6 Reference List	127
6.1.7 Figures Legends	131
6.2 IMPACT OF NON-COMPLIANCE WITH ALENDRONATE AND RISEDRONATE ON THE INCIDENCE OF NONVERTEBRAL OSTEOPOROTIC FRACTURES AMONG ELDERLY WOMEN	141
6.2.1 Abstract	144
6.2.2 Introduction.....	145
6.2.3 Methods.....	146
6.2.4 Results	153
6.2.5 Discussion	156
6.2.6 References.....	161
6.2.7 Figures Legend.....	168
6.2.8 Analyses supplémentaires	176
6.3 COMPARISON OF DIRECT HEALTHCARE COSTS RELATED TO THE PHARMACOLOGICAL TREATMENT OF OSTEOPOROSIS AND TO THE MANAGEMENT OF OSTEOPOROTIC FRACTURES AMONG COMPLIANT AND NON-COMPLIANT WOMEN: A POPULATION-BASED STUDY.....	177
6.3.1 Abstract	179

6.3.2 Introduction.....	181
6.3.3 Methods.....	182
6.3.4 Results.....	189
6.3.5 Discussion.....	192
6.3.6 References.....	195
CHAPITRE 7 : DISCUSSION ET CONCLUSION	209
7.1 REVUE DES RÉSULTATS OBTENUS ET CONTRIBUTION À L'AVANCEMENT DES CONNAISSANCES.....	209
7.2 ÉVALUATION DE LA VALIDITÉ INTERNE DU PROGRAMME DE RECHERCHE.....	212
7.2.1 Sélection de la population à l'étude.....	212
7.2.2 Mesure de l'exposition.....	213
7.2.3 Identification des fractures.....	216
7.2.4 Mesure des coûts.....	217
7.2.5 Variables potentiellement confondantes.....	218
7.3 ÉVALUATION DE LA VALIDITÉ EXTERNE DU PROGRAMME DE RECHERCHE.....	220
7.4 PROPOSITIONS D'AMÉLIORATION DU DEVIS DE RECHERCHE ET PISTES DE RECHERCHE.....	221
7.5 MESURES POUR AMÉLIORER LA PERSISTANCE ET L'ADHÉSION AU TRAITEMENT.....	223
7.5.1 Développement de nouvelles bisphosphonates avec un horaire d'administration moins fréquent.....	223
7.5.2 Interventions visant à augmenter la persistance et l'adhésion au traitement ...	224
7.6 CONCLUSION.....	225
8.0 BIBLIOGRAPHIE.....	227
ANNEXE 1 : ACCORD DES COAUTEURS ET PERMISSION DE L'ÉDITEUR.....	I
ANNEXE 2 : COPIE DU CERTIFICAT D'ÉTHIQUE	VIII
ANNEXE 3 : LISTE DES VARIABLES DES BANQUES DE DONNÉES DE LA RAMQ ET DU FICHER MED-ÉCHO DISPONIBLES	IX

ANNEXE 4 : CURRICULUM VITAE..... XIII

LISTE DES TABLEAUX

Chapitre 2

Tableau 1. Catégories en fonction du score T pour des femmes postménopausées	6
Tableau 2. Facteurs de risque de fracture [30].....	8

Chapitre 3

Tableau 1 Résumé des études ayant utilisé des questionnaires pour mesurer la persistance ou l'adhésion au traitement	65
Tableau 2. Résumé des études ayant utilisé des banques de données administratives pour mesurer la persistance ou l'adhésion.....	68

Chapitre 5

Tableau 1 Fractures vertébrales	81
Tableau 2 Fractures du bassin, de la hanche et du membre inférieur	81
Tableau 3 Fractures du membre supérieur ou d'une côte	82
Tableau 4. Résumé des modifications faites au niveau des critères d'inclusion et d'exclusion	90
Tableau 5 Indice des prix à la consommation pour les soins de santé au Québec de 2002 à 2006.....	101
Tableau 6 Distribution des coûts observés.....	104
Tableau 7 Exemple de calcul du coût prédit à partir du two-part model	106

Chapitre 6

section 6.1

Table 1. Women characteristics at baseline according to the study cohort	132
Table 2. Women characteristics at baseline according to initial antiresorptive therapy	134

Table 3. One-year probabilities of discontinuation with non-exclusive and exclusive use	137
Table 4. Multivariable stepwise Cox regression models assessing determinants of discontinuation of antiresorptive therapies over 1 year (non-exclusive use).	138
section 6.2	
Table 1. Characteristics of Cases and Controls (n=21,105)	169
Table 2. Crude and Adjusted Rate Ratios of Nonvertebral Osteoporotic Fracture in Association with MPR < 80% (n=21,105)	172
Table 3. Crude and Adjusted Rate Ratios of Hip Fracture in Association with MPR < 80% (n=6,702)	173
Tableau 4 Analyse de sensibilité pour différents délais d'efficacité	176
section 6.3	
Table 1. Women Characteristics According to their Medication Possession Ratio (MPR) level	200
Table 2. Results from the multiple logistic regressions used to predict the probability of using physician care and the probability of being hospitalized (first part of the two-part models)	202
Table 3. Results from the generalised linear models with gamma distribution and log link used to estimate predicted physician care and hospital care costs, conditional on positive costs (second part of the two-part models)	204
Table 4. Results from the generalised linear models with gamma distribution and log link used to estimate predicted drugs costs (n= 15,027)	206

LISTE DES FIGURES

Chapitre 3

Figure 1	Mesure de la persistance en fonction d'une période de grâce maximale.....	44
Figure 2	Mesure de l'adhésion en fonction du Medication Possession Ratio en utilisant une période de temps fixe au dénominateur.....	48
Figure 3	Mesure de l'adhésion en fonction du Medication Possession Ratio en utilisant l'intervalle de temps entre les renouvellements au dénominateur	49

Chapitre 5

Figure 1	Schématisation du calcul de la persistance à prendre le traitement	85
Figure 2	Devis du deuxième axe de recherche	93
Figure 3	Schématisation du calcul de l'adhésion	94
Figure 4.	Comparaison de la distribution des coûts pharmaceutiques avec la distribution gamma	109

Chapitre 6

section 6.1

Figure 1.	Flow chart of inclusion and exclusion criteria.....	139
Figure 2.	Probability of discontinuation of antiresorptive therapies over time for the 1998-2001 (n=6032) and 2002-2004 (n=4130) cohorts (non-exclusive use).....	140

section 6.2

Figure 1.	Association between Non-compliance and Nonvertebral Fractures for Different Ranges of MPR (n=21,105)	174
-----------	--	-----

Figure 2. Rule-out approach sensitivity analysis to assess the strength of residual confounding necessary to fully explain the observed association between non-compliance and nonvertebral fractures 175

section 6.3

Figure 1. Distribution of Observed Healthcare Costs among Women with MPR \geq 80% and Women with MPR $<$ 80%..... 207

Figure 2. Mean Predicted Direct Healthcare Cost (in Canadian dollars) for Women with MPR \geq 80% and Women with MPR $<$ 80% 208

LISTE DES SIGLES ET DES ABRÉVIATIONS

ACMTS	Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé
ADEX	Absorptiométrie double énergie à rayons X
AHFS	American Hospital Formulary Service
CaMos	Étude canadienne multicentrique sur l'ostéoporose
CDS	Chronic disease score
CHSLD	Centre hospitalier de soins de longues durées
CIM-9	Classification internationale des maladies, 9 ^e révision
CMA	Continuous measure of adherence
die	Une fois par jour
DIN	Drug Identification Number
DIN-LINK	Doctors Independent Network Database
DMO	Densité minérale osseuse
ERC	Essai clinique randomisé contrôlé par un placebo
ÉT	Écart-type
FIT	Fracture Intervention Trial
GPRD	General Practice Research Database
hebdo	Hebdomadaire
HERS	Heart and Estrogen/progestin Replacement Study
HIP	Hip Intervention Program Study Group
HR	Hazards ratio
HRT	Hormone Replacement Therapy
IC	Intervalle de confiance
IMC	Indice de masse corporelle
ISPOR	International Society for PharmacoEconomics and Outcomes Research
MED-ÉCHO	Maintenance et Exploitation des Données pour l'Étude de la Clientèle Hospitalière
MEDIPLUS	IMS Disease Analyzer

MORE	Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation
MPR	Medication possession ratio
NAM	Numéro d'assurance-maladie
PTH	Parathormone
RAMQ	Régie de l'assurance maladie du Québec
RC	Rapport de cotes
RR	Risque relatif
RUTH	Raloxifene Use for the Heart
SRG	Supplément de revenu garanti
UI	Unités internationales
VERT	Vertebral Efficacy With Risedronate Therapy Study Group
WHI	Women's Health Initiative Randomized Controlled Trial

REMERCIEMENTS

Je tiens tout d'abord à remercier mon directeur de recherche, Dr Sylvie Perreault, pour l'encadrement exceptionnel dont j'ai bénéficié durant mon doctorat. Je serai toujours impressionnée par son dynamisme et sa passion hors du commun pour la recherche et la pharmacie. Je suis très reconnaissante de la confiance qu'elle m'a accordée pour la réalisation des différentes étapes de mon programme de recherche, ce qui m'a permis de développer mon esprit critique et mon autonomie de chercheure.

Je remercie également mon directeur ainsi que la Fondation pour la recherche en santé Rx&D et la Faculté de pharmacie pour les bourses d'étude reçues, de même que les Instituts de Recherche en Santé du Canada qui ont financé ce programme de recherche.

Je désire souligner l'apport d'Alice Dragomir, agente de recherche, grâce à qui la programmation dans SAS et les modèles de Cox n'ont désormais plus de secrets pour moi.

J'ai été entourée de collaborateurs de renom, Dr Louis-Georges Ste-Marie et Dr Julio César Fernandès. Je veux également remercier Dr Yola Moride, membre de mon comité avisier, pour ses judicieux conseils et Dr Marc Fredette pour sa collaboration au troisième axe de mon programme de recherche.

Merci aux membres du jury, Dr Anick Bérard, Dr Elham Rahme et Dr Jean-Pierre Grégoire d'avoir accepté de réviser cette thèse.

Merci à tous mes collègues étudiants, particulièrement à Marie-Christyne, dont les aptitudes informatiques m'ont été utiles à maintes reprises, ainsi qu'à Marie-Josée, dont l'écoute, la disponibilité et la sagesse m'ont été indispensables.

Enfin, merci à mes amis et ma famille, à Jean-Michel, Maman, Marie-Claude et Valérie pour votre soutien, vos encouragements, et votre patience.

CHAPITRE 1 : INTRODUCTION

Dû au phénomène de vieillissement de la population, l'ostéoporose constitue un problème de santé public majeur. Près de 80% des personnes atteintes d'ostéoporose sont des femmes. Dans les années à venir, on s'attend à une augmentation importante du nombre de fractures ostéoporotiques, ce qui aura des conséquences considérables sur la morbidité, la mortalité et l'utilisation des services de santé. Au Canada, Papadimitropoulos et al. [1] ont estimé qu'en 2041, le fardeau annuel attribuable aux fractures de la hanche sera de l'ordre de 2,4 milliards de dollars.

Afin de réduire le risque de fracture ostéoporotique, différents traitements prévenant la résorption osseuse sont disponibles. Au cours des dix dernières années, le profil d'utilisation de ces traitements a beaucoup changé. D'une part, la publication de l'étude *Heart and Estrogen/progestin Replacement Study* (HERS) [2] en 1998 et des premiers résultats de l'étude *Women's Health Initiative Randomized Controlled Trial* (WHI) [3], en 2002 ont amené les cliniciens à réévaluer l'usage de l'hormonothérapie substitutive, alors considérée comme le traitement de première ligne de l'ostéoporose, étant donné le risque accru de cancer du sein invasif et de troubles cardiovasculaires associés.

Ensuite, de nouvelles bisphosphonates, l'alendronate et le risédronate, plus puissantes que l'étidronate (la seule bisphosphonate disponible auparavant), ont été ajoutées à la liste régulière des médicaments remboursés par la Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ) en janvier 1998 et en janvier 2001, respectivement.

Enfin, pour faciliter le mode d'administration de l'alendronate et du risédronate, des formulations à prise uni-hebdomadaire ont été développées et ajoutées à la liste régulière des médicaments remboursés par la RAMQ en février 2002 et en juin 2003, respectivement.

L'ostéoporose étant une maladie chronique, il importe que les patientes prennent leur thérapie de façon optimale et qu'elles la poursuivent à long terme. Or, le problème de non-persistance et de non-adhésion aux traitements prévenant la résorption osseuse semble fréquent chez les femmes ostéoporotiques [4,5]. Quelques études ont rapporté que les patientes qui cessent leur thérapie ou qui sont exposées moins de 80% du temps à leur traitement prévenant la résorption osseuse présentent un risque plus élevé de développer une fracture ostéoporotique [5,6].

La plupart des études ayant évalué la persistance, l'adhésion et l'impact de l'usage non-optimal des agents prévenant la résorption osseuse sur la survenue de fractures incluaient majoritairement des patientes recevant l'hormonothérapie substitutive ou l'étéidronate cyclique. Ces études ne reflètent donc probablement plus le profil d'utilisation actuel des agents prévenant la résorption osseuse. Les études plus récentes comportent souvent des problèmes méthodologiques considérables, tels qu'un devis inadéquat, une mauvaise mesure de l'exposition, la sélection d'utilisatrices prévalentes plutôt qu'incidentes ou une mauvaise identification des fractures et des variables confondantes, pouvant compromettre la validité des résultats. De plus, à l'heure actuelle, nous ne disposons d'aucune donnée canadienne sur l'association entre la non-adhésion aux traitements prévenant la résorption osseuse, la survenue de fractures et les coûts directs des soins de santé.

Ce programme de recherche comprenait trois axes. Premièrement, il visait à comparer la persistance et l'adhésion aux traitements prévenant la résorption osseuse pour les périodes de 1998 à 2001 et 2002 à 2004 chez des femmes québécoises vivant en communauté. Deuxièmement, nous avons évalué l'impact de la non-adhésion aux traitements prévenant la résorption osseuse sur la survenue de fractures ostéoporotiques non-vertébrales. Troisièmement, nous avons évalué l'association entre la non-adhésion au traitement et l'utilisation des services de santé ainsi que les coûts directs des soins de santé.

CHAPITRE 2 : RECENSION DES ÉCRITS-OSTÉOPOROSE

2.1 DÉFINITION

L'ostéoporose est une maladie généralisée du squelette caractérisée par une résistance osseuse diminuée prédisposant l'individu à un risque accru de fracture [7]. La résistance osseuse dépend, d'une part, de la densité minérale osseuse (DMO), et d'autre part, de la qualité osseuse, c'est-à-dire, de la macro et microarchitecture de l'os, ainsi que de son degré de minéralisation [7,8].

2.2 PRÉVALENCE

Au Canada, après l'âge de 50 ans, on estime que près d'une femme sur quatre, et un homme sur huit sont atteints d'ostéoporose [9]. Les hommes sont moins à risque de développer l'ostéoporose que les femmes parce qu'ils ont une masse osseuse plus importante, une espérance de vie plus courte, et parce que lors de l'andropause, ils ne subissent pas de baisse aussi importante des hormones sexuelles que les femmes lors de la ménopause [10].

La prévalence de la maladie augmente de façon exponentielle avec l'âge. Dans l'Étude Canadienne Multicentrique sur l'ostéoporose (CaMos), une étude de cohorte prospective, on a mesuré la DMO au niveau de la colonne lombaire et de la tête fémorale d'un échantillon aléatoire de 10 061 femmes et hommes âgés de 25 ans et plus provenant de partout à travers le Canada. En se basant sur le score T (différence en écart-type entre la valeur mesurée de la DMO du patient et la DMO moyenne de jeunes adultes de même sexe et de race blanche, une femme ayant une $DMO < -2,5$ est ostéoporotique), chez les femmes, la prévalence d'ostéoporose dans les groupes d'âge de 50 à 59 ans, 60 à 69 ans, 70 à 79 ans et 80 ans et plus était respectivement de 6,0%, 18,2%, 27,0% et 42,1% [11].

2.3 PATHOPHYSIOLOGIE

La perte de résistance osseuse survenant en présence d'ostéoporose peut être le résultat de trois mécanismes principaux [12] : 1) Un capital osseux insuffisant en fin de croissance; 2) Une résorption osseuse excessive qui cause une diminution de la masse osseuse et une détérioration de la microarchitecture du squelette; 3) Une formation osseuse inadéquate qui ne parvient pas à remplacer les pertes osseuses secondaires au processus de remodelage.

2.3.1 Ostéoporose primaire

Les chercheurs s'accordent pour dire que les causes de l'ostéoporose primaire sont complexes et multifactorielles [12,13]. Parmi les facteurs les mieux définis à ce jour, on retrouve la déficience en oestrogènes, ainsi que la déficience en vitamine D résultant en une diminution de l'absorption du calcium et en une hyperparathyroïdie secondaire.

2.3.1.1 Déficience en oestrogènes

Une déficience en oestrogènes est un facteur prédisposant à l'ostéoporose. Le mécanisme principal serait une résorption osseuse excessive, suite à la diminution des taux circulants d'oestrogènes [14]. Chez la femme, la perte osseuse est beaucoup plus rapide dans les premières années suivant la ménopause, puis tend à se stabiliser. Par contre, chez l'homme, la perte osseuse est plus lente, secondaire à la diminution graduelle de la production d'hormones sexuelles [12,13].

2.3.1.2 Déficience en vitamine D

La vitamine D joue un rôle primordial dans la régulation du calcium, du phosphore et du métabolisme osseux [15]. L'humain s'approvisionne en vitamine D principalement en s'exposant au soleil puisque les sources alimentaires de vitamine D sont relativement limitées [16]. Sans vitamine D, seulement 10 à 15% du calcium et 60% du phosphore provenant de l'alimentation est absorbé. L'interaction entre la forme active de la vitamine D, la 1,25-dihydroxyvitamine D, et les récepteurs de vitamine D intestinaux augmente l'absorption de calcium à 30 à 40% et celle du phosphore à 80% [15]. La 1,25-

dihydroxyvitamine D augmente également la réabsorption du calcium au niveau des tubules rénaux.

En cas de déficience en vitamine D, il se produit une réduction de l'absorption de calcium, ce qui provoque une hyperparathyroïdie secondaire. L'augmentation des taux circulants de parathormone va stimuler l'activation des ostéoclastes, augmentant ainsi la résorption osseuse.

Une déficience en vitamine D peut également causer une faiblesse musculaire et ainsi, augmenter le risque de chute et de fracture. Dans une méta-analyse de cinq essais cliniques randomisés contrôlés par un placebo (ERC), les patients recevant un supplément de calcium et de vitamine D avaient 22% moins de risque de chuter, comparativement aux patients ne recevant que du calcium ou un placebo (rapport de cotes (RC) 0,78; intervalle de confiance (IC) 95% 0,64-0,92) [17].

La déficience en vitamine D est très fréquente chez les personnes âgées, d'une part, parce qu'elles s'exposent moins fréquemment au soleil, et d'autre part, parce que la capacité de la peau de transformer la vitamine D diminue avec l'âge [16]. La prévalence de la déficience en vitamine D varie en fonction des régions, principalement à cause des différences climatiques et de périodes d'exposition au soleil [16]. Lors d'une étude épidémiologique réalisée dans 18 pays chez 2606 femmes (âge moyen : 67 ans) atteintes d'ostéoporose, on a montré que 64% des femmes avaient une déficience en vitamine D (un niveau sérique < 30mg/ml) [18].

2.3.2 Ostéoporose secondaire

Bien que la majorité des cas d'ostéoporose chez les femmes postménopausées soient d'origine primaire, on estime que près de 30% de ces femmes présentent également des facteurs de risque d'ostéoporose secondaire ayant pu contribuer à leur perte osseuse [19]. Les causes d'ostéoporose secondaire sont multiples et sont souvent diagnostiquées tardivement [20,21]. Parmi les causes les mieux documentées à ce jour, on retrouve [19,21,22]: 1) l'hypogonadisme; 2) les désordres endocriniens tels

l'hyperthyroïdie, l'hyperparathyroïdie primaire, le syndrome de Cushing et le diabète; 3) les maladies inflammatoires, particulièrement l'arthrite rhumatoïde; 4) les dysfonctions organiques telles la maladie coeliaque ou suite à une transplantation d'organe; 5) la prise chronique de certains médicaments, incluant les glucocorticostéroïdes oraux, les anticonvulsivants, les inhibiteurs de la calcineurine et les anticoagulants.

2.4 DIAGNOSTIC

Le diagnostic d'ostéoporose repose essentiellement sur les résultats d'examen de DMO. Selon l'association canadienne des radiologistes, l'absorptiométrie double énergie à rayons X (ADEX) centrale est la méthode de mesure la plus valide et fiable [23]. L'examen de DMO devrait être effectué à deux sites différents, de préférence au niveau de la colonne lombaire et de la hanche. Si la mesure ne peut être effectuée au niveau d'un de ces sites, la DMO devrait alors être mesurée au niveau de l'avant-bras. Pour chaque site mesuré, on devrait rapporter la DMO absolue (en g/cm^2) ainsi que le score T. Les patients seront ensuite catégorisés en fonction du score T le plus faible obtenu des deux sites mesurés. Le Tableau 1 présente les catégories de DMO.

Tableau 1. Catégories en fonction du score T pour des femmes postménopausées

	Catégorie
score T \geq -1,0 E.T.	Normal
-1,0 E.T. > score T > -2,5 E.T.	Ostéopénie
score T \leq -2,5 E.T	Ostéoporose

On a établi un lien entre une DMO basse et un risque augmenté de fracture ostéoporotique dans bon nombre d'études [24-26]. Dans une méta-analyse de 11 études de cohorte prospectives réalisées chez des femmes post-ménopausées, Marshall et al.[25] ont montré

que, pour chaque écart-type au-dessous d'une valeur repère de DMO, peu importe le site de mesure (radius proximal ou distal, hanche, colonne lombaire, calcaneum), le risque de fracture de l'avant-bras, d'une vertèbre ou de la hanche augmente d'un facteur de 1,5 (risque relatif (RR) 1,5; IC 95% 1,4-1,6) [25]. La validité de la mesure de DMO pour prédire le risque de fracture vertébrale et le risque de fracture de la hanche était augmentée lorsque la mesure était effectuée directement sur ce site. Ainsi, lorsque la mesure est effectuée sur la colonne vertébrale, pour chaque écart-type au-dessous d'une valeur repère de DMO, le risque de fracture vertébrale augmente d'un facteur de 2,3 (RR 2,3; IC 95% 1,9-2,8). Lorsque la mesure est effectuée sur la hanche, pour chaque écart-type au-dessous d'une valeur repère de DMO, le risque de fracture de la hanche augmente d'un facteur de 2,6 (RR 2,6; IC 95% 2,0-3,5), ce qui constitue le plus haut gradient de risque de fracture associé à une DMO. Les auteurs ont établi que la capacité de la DMO à prédire le risque de fracture est comparable à celle de la pression artérielle pour prédire le risque d'accident vasculaire cérébral et est meilleure que le cholestérol sérique pour prédire le risque d'infarctus du myocarde [25].

Ostéoporose Canada recommande qu'un test de DMO soit effectué chez toutes les femmes de plus de 65 ans et chez les femmes de moins de 65 ans présentant un facteur de risque majeur ou deux facteurs de risque mineurs. Les femmes chez qui un diagnostic d'ostéoporose est posé et qui débutent un traitement pharmacologique devraient également subir une DMO de suivi un à deux ans après avoir initié la thérapie. Bien qu'elle soit un indicateur majeur du risque de fracture, on estime que près de 60 à 70% des fractures se produisent chez des femmes dont le score T était supérieur à -2,5 [26]. Ainsi, d'autres facteurs de risques doivent être évalués en plus de la DMO lors de la mesure du risque de fracture [27-29].

2.5 FACTEURS DE RISQUE DE FRACTURE OSTÉOPOROTIQUE

Les lignes directrices 2006 [30] identifient des facteurs de risque majeurs et mineurs qui doivent être pris en compte lors de l'évaluation du risque de fracture ostéoporotique.

Tableau 2. Facteurs de risque de fracture [30]

Facteurs de risque majeurs	Facteurs de risque mineurs
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Âge > 65 ans ▪ Antécédent personnel de fracture après l'âge de 40 ans ▪ Prise de glucocorticostéroïdes systémiques pendant plus de trois mois ▪ Histoire familiale de fracture ostéoporotique ▪ Fracture de compression vertébrale ▪ Risque de chute ▪ Syndrome de malabsorption ▪ Hyperparathyroïdie primaire ▪ Ostéopénie apparente sur radiographie ▪ Hypogonadisme ▪ Ménopause précoce (avant 45 ans) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Polyarthrite rhumatoïde ▪ Hyperthyroïdie clinique ▪ Prise chronique d'anticonvulsivants ▪ Prise chronique d'anticoagulants ▪ Faible apport alimentaire en calcium ▪ Tabagisme ▪ Consommation excessive d'alcool ▪ Consommation excessive de caféine ▪ Faible indice de masse corporelle

2.5.1 Facteurs de risque majeurs

Âge

Le risque de fracture de tout genre, mais plus particulièrement de fracture de la hanche, augmente exponentiellement avec l'âge [31]. Une étude a montré que, de 45 à 85 ans, le risque à 10 ans de développer une fracture de l'avant-bras, de l'humérus, de la colonne vertébrale ou de la hanche chez les femmes va jusqu'à octupler [32]. Cette augmentation du risque de fracture pourrait être expliquée en partie par une diminution de la résistance osseuse, de même que par une augmentation du risque de chute reliées à l'âge [31].

Antécédent personnel de fracture

Une histoire de fracture est un facteur de risque important de seconde fracture [33-35]. Dans une méta-analyse de 11 études de cohorte (n=60 161 patients), Kanis et al. [34] ont montré que, comparativement aux patients n'ayant jamais présenté de fracture, les patients ayant une histoire de fracture, peu importe le site, avaient un risque significativement plus élevé de développer une fracture ostéoporotique, et ce, en ajustant pour la DMO (RR 1,76; 95% CI 1,60-1,96).

Glucocorticostéroïdes oraux

Les glucocorticostéroïdes oraux agissent sur le métabolisme osseux par plusieurs mécanismes. Entre autres, ils augmentent la résorption osseuse en diminuant le niveau de calcium sérique et ils inhibent les ostéoblastes, ce qui diminue la formation osseuse [36,37]. Dans une méta-analyse de 7 études de cohorte prospectives, totalisant 42 542 patients, Kanis et al.[38] rapportent que l'usage antérieur ou actuel de glucocorticostéroïdes est associé à une augmentation statistiquement significative du risque de fracture ostéoporotique (RR 1,66; IC 95% 1,42-1,92) et du risque de fracture de la hanche (RR 2,25; IC 95% 1,60-3,15), et ce, indépendamment de la DMO. Le risque de développer l'ostéoporose augmente en fonction de la dose cumulative de glucocorticostéroïdes reçue [39]. Les lignes directrices canadiennes de 2006 [30] stipulent que toute femme recevant un glucocorticostéroïde systémique à une dose quotidienne supérieure à 7,5 mg de prednisone devrait initier d'emblée une thérapie avec une bisphosphonate. Il est toutefois à noter que des doses quotidiennes plus faibles (équivalentes à plus de 2,5 mg de prednisone pour une durée de plus de deux ou trois mois) ont également été associées à une augmentation du risque de fracture vertébrale et non-vertébrale [40]. Par contre, l'usage de glucocorticostéroïdes en inhalation, et ce même à des doses élevées (supérieures ou égales à 1875 ug de budésonide par jour [40]) n'a eu qu'un effet minime sur le risque de fracture [40,41].

Antécédent familial de fracture

Une méta-analyse de Kanis et al. [42], regroupant 7 études de cohorte prospectives (n=34 928) a montré qu'un antécédent de fracture chez un parent (le père ou la mère) augmente le risque de fracture ostéoporotique, peu importe le site (RR 1,22; IC 95% 1,08-1,38) ainsi que le risque de fracture de la hanche (RR 1,63; IC 95% 1,24-2,13). Dans le cas d'une histoire parentale de fracture de la hanche, le risque de fracture ostéoporotique, peu importe le site, passe à 1,54 (IC 95% 1,25-1,88) et le risque de fracture de la hanche à 2,28 (IC 95% 1,48-3,51).

Risque de chute

Les fractures ostéoporotiques, particulièrement les fractures de la hanche, sont fréquemment secondaires à une chute. On estime que plus de 90% des fractures de la hanche sont secondaires à une chute [43]. Plusieurs facteurs associés à un risque augmenté de chute sont également associés à un risque de fracture de la hanche [44]. Parmi ces facteurs, on retrouve une dysfonction des membres inférieurs, des troubles de l'acuité visuelle, un antécédent d'accident vasculaire cérébral et la maladie de Parkinson. D'autres causes possibles de chute ont également été rapportées dans la littérature, telles qu'une polyneuropathie, la démence, la polyarthrite rhumatoïde, des pathologies vestibulaires et l'hypotension orthostatique [45]. Enfin, certains médicaments agissant sur le système nerveux peuvent également augmenter le risque de chute, les plus fréquemment rapportés dans la littérature sont les benzodiazépines, les antidépresseurs et les narcotiques.

L'association entre la prise de benzodiazépines et le risque de fracture de la hanche secondaire à une chute a été rapportée dans plusieurs études [46-48]. Cummings et al. [48] ont effectué une revue systématique de 11 études observationnelles ayant évalué l'association entre la prise de benzodiazépines et le risque de fracture de la hanche. Sur les sept études jugées de bonne qualité, six ont montré une augmentation significative du risque de fracture de la hanche variant de 50 à 110% chez les utilisateurs de benzodiazépines comparativement aux non-utilisateurs. La revue systématique de

Cummings et al. [48] a montré une augmentation significative du risque de fracture de la hanche tant chez les utilisateurs de benzodiazépines à longue qu'à courte demi-vie. La littérature suggère que le risque de chute et de fracture serait d'autant plus important chez les nouveaux utilisateurs de benzodiazépines que chez les utilisateurs chroniques [46,48]. En effet, dans une étude de cohorte réalisée auprès de 125 203 patients, Wagner et al.[46] ont démontré que, comparativement aux patients n'ayant jamais utilisé de benzodiazépines, les patients ayant initié une benzodiazépine dans les deux dernières semaines avaient un risque relatif de développer une fracture de la hanche de 2,05 (IC 95% 1,28-3,28), alors que les utilisateurs chroniques avaient un risque relatif de 1,18 (IC 95% 1,03-1,35). Ceci suggère que le risque de chute est maximal en début de traitement, puisque les patients sont moins tolérants aux effets des benzodiazépines à ce moment (sommolence, étourdissements).

Les antidépresseurs augmenteraient le risque de chute à cause de leurs effets secondaires tels la sédation ou l'hypotension posturale. Malgré le fait qu'ils causent moins d'effets anticholinergiques que les antidépresseurs tricycliques, une augmentation du risque de fracture a également été rapportée avec les inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine [49-51]. Schneeweiss et al. [49] ont montré que, même en ajustant pour divers facteurs de risque souvent non évalués dans les études épidémiologiques effectuées à partir de banques de données administratives, par exemple, l'indice de masse corporelle (IMC), le tabagisme, le niveau d'activité physique, ou la présence d'une dysfonction cognitive, l'association entre la prise d'inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine et le risque de fracture de la hanche est demeurée significative (RR 1,8; IC 95% 1,5-2,1). Une analyse de l'étude CaMos a également montré que, en ajustant pour de multiples variables confondantes, incluant la DMO et les habitudes de vie, la prise d'inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine était associée à un risque significativement plus élevé de chute (RR 2,2; IC 95% 1,4-3,5) et de fracture ostéoporotique vertébrale et non-vertébrale (RR 2,1; IC 95% 1,3-3,4). Tout comme pour les benzodiazépines, l'augmentation du risque serait d'autant plus importante dans les premières semaines suivant l'initiation de

l'antidépresseur, possiblement à cause du risque de chute plus élevé en début de traitement, puisque les patients sont moins tolérants aux effets secondaires des antidépresseurs (sommolence, étourdissements, hypotension posturale) [50].

La prise de narcotiques a été associée à une augmentation significative du risque de fractures ostéoporotiques vertébrales et non-vertébrales, incluant les fractures de la hanche [52,53]. Cette augmentation du risque de fracture pourrait être expliquée, d'une part, par une augmentation du risque de chute à cause des effets des opioïdes sur le système nerveux central, et d'autre part, à cause de l'effet des opioïdes sur la DMO [52-54]. Il a été démontré que les utilisateurs d'opioïdes ont une DMO significativement plus faible que les non-utilisateurs [54]. Le mécanisme à l'origine serait un hypogonadisme secondaire [55] de même qu'une diminution de la production d'ostéocalcine [56].

Syndrome de malabsorption (maladie coeliaque)

Les patients atteints de maladie coeliaque vont fréquemment présenter une hyperparathyroïdie secondaire à la malabsorption. La prévalence d'ostéoporose chez les patients souffrant de maladie coeliaque varie en fonction de l'âge au diagnostic. Près de 80% des adultes chez qui on diagnostique une maladie coeliaque souffriraient d'ostéoporose [22].

Hyperparathyroïdie primaire

L'augmentation des taux circulants de parathormone stimule l'activation des ostéoclastes, augmentant ainsi la résorption osseuse. L'hyperparathyroïdie primaire a été associée à une augmentation significative du risque de fractures vertébrales et non-vertébrales [57,58].

Hypogonadisme

Tel que discuté précédemment, les oestrogènes jouent un rôle majeur dans l'atteinte et le maintien de la masse osseuse. La diminution des niveaux d'oestrogènes au cours du vieillissement est un phénomène physiologique normal. Toutefois, l'hypogonadisme peut résulter d'autres phénomènes, tels une anomalie génétique (syndrome de Turner ou

syndrome de Klinefelter), une ménopause précoce, l'hyperprolactinémie, des troubles alimentaires, ou encore suite à des traitements anti-hormonaux suite à un cancer du sein [19,22] .

2.5.2 Facteurs de risque mineurs

Polyarthrite rhumatoïde

La polyarthrite rhumatoïde peut causer deux types d'ostéoporose secondaire : juxta-articulaire ou systémique. L'ostéoporose juxta-articulaire serait, entre autres, secondaire à la libération de cytokines inflammatoires locales qui augmentent la résorption osseuse [21,59]. L'ostéoporose systémique pourrait être secondaire au niveau élevé de facteur de nécrose tumorale-alpha, lequel a un effet inhibiteur sur la formation osseuse ainsi qu'à la combinaison d'autres facteurs, tels la prise de glucocorticostéroïdes oraux à long terme (voir section 2.5.1), la malnutrition ou l'inactivité physique [59]. Dans une étude transversale, Orstavik et al. [60] ont rapporté une association statistiquement significative entre la polyarthrite rhumatoïde et la présence de déformations vertébrales identifiées par radiologie (RR 1,47; IC 95% 1,03-2,31) et ce, en ajustant pour la prise de glucocorticostéroïdes oraux.

Hyperthyroïdie

Des niveaux sériques élevés d'hormones thyroïdiennes vont provoquer une augmentation de l'activité des ostéoblastes et des ostéoclastes. Toutefois, la résorption osseuse sera plus accélérée que la formation osseuse, résultant en une perte osseuse [61]. Une histoire d'hyperthyroïdie a été associée à une réduction significative de la DMO [62] ainsi qu'à une augmentation significative du risque de fracture de la hanche [63].

Prise chronique d'anticonvulsivants

Des études suggèrent que les anticonvulsivants réduisent la masse osseuse en augmentant le catabolisme de la vitamine D, ce qui résulterait en une augmentation de la résorption

osseuse [54,64]. Une étude cas témoin nichée dans une cohorte a montré que, pour chaque année d'exposition continue à un anticonvulsivant, le risque de fracture (peu importe le site) augmente de 8% [65]. Parmi les anticonvulsivants utilisés en monothérapie ayant augmenté significativement le risque de fracture, on retrouve la carbamazépine, l'acide valproïque, le phénobarbital et la phénytoïne [65].

Prise chronique d'anticoagulants

La prise d'héparine à long terme, soit pour une durée d'au moins trois mois [66], a été associée à une augmentation du risque d'ostéoporose. L'héparine aurait de multiples effets sur la masse osseuse. D'une part, la forte affinité de l'héparine pour le calcium diminuerait le calcium libre dans la circulation sanguine, ce qui stimulerait la production de parathormone et la production d'ostéoclastes. D'autre part, l'héparine causerait aussi des anomalies dans le métabolisme de la vitamine D. Une diminution de la masse osseuse et une augmentation du risque de fracture ostéoporotique a également été observée lors de l'utilisation à long terme d'héparines de faible poids moléculaire [66,67].

Récemment, on a également établi un lien entre la prise à long terme d'anticoagulants antagonistes de la vitamine K (warfarine et acénocoumarol) et le risque de fracture ostéoporotique. Dans une étude de cohorte rétrospective, Gage et al. [68] ont rapporté que les patients ayant reçu de la warfarine pendant plus d'un an avaient 25% plus de risque de développer une fracture ostéoporotique (OR 1.25 ; 95% IC 1.06-1.48). Cet effet serait dû au fait que l'ostéocalcine et d'autres protéines de la matrice osseuse nécessitent la vitamine K pour être activées [68].

Tabagisme

Dans une méta-analyse de 10 études de cohorte prospectives (n= 59 232 patients), Kanis et al. [69] rapportent que, en ajustant pour l'âge, l'IMC et la DMO, les fumeurs actuels tendaient à avoir un risque plus élevé de fracture ostéoporotique, quoi que non statistiquement significatif (RR 1,11; IC 95% 0,98-1,26) et avaient un risque significativement plus élevé de fracture de la hanche (RR 1,55; IC 95% 1,23-1,96). Une

histoire de tabagisme avait un effet moindre qu'être un fumeur actuel. Lorsque ajustée pour la DMO, la différence était non-significative avec les non-fumeurs. Le mécanisme par lequel le tabagisme augmente le risque de fracture n'est pas clairement élucidé. Entre autres, le tabagisme pourrait augmenter le catabolisme des estrogènes [70].

Consommation excessive d'alcool

Dans une autre méta-analyse réalisée par l'équipe de Kanis et al.[71] qui regroupait deux études de cohorte prospectives (n= 16 971), la prise quotidienne de plus de deux unités (environ 16 grammes) d'alcool a été associée à une augmentation significative du risque de toute fracture ostéoporotique (RR 1,36; IC 95% 1,13-1,63) ainsi que du risque de fracture de la hanche (RR 1,70; IC 1,20-2,42) , en ajustant pour la DMO.

Consommation excessive de caféine

Quelques études observationnelles ont rapporté une association entre la prise de fortes quantités de caféine (au moins quatre tasses de café par jour) et le risque de fracture [63,72,73]. La caféine augmenterait l'excrétion urinaire de calcium et diminuerait son absorption intestinale [74]. Dans une étude de cohorte menée auprès de 31 527 femmes, Hallström et al. [73] rapportent que, comparativement aux femmes prenant moins d'une tasse de café par jour, les femmes consommant au moins quatre tasses de café par jour et ayant un apport alimentaire en calcium inférieur à 700 mg par jour avaient un risque significativement plus élevé de développer une fracture ostéoporotique (HR 1,33; IC 95% 1,07-1,65). Cette augmentation du risque de fracture n'était toutefois pas présente chez les femmes prenant au moins quatre tasses de café mais ayant un apport alimentaire en calcium supérieur ou égal à 700 mg par jour (HR 1,13; IC 95% 0,89-1,42).

Faible indice de masse corporelle

Un faible IMC a fréquemment été associé à un risque accru de fracture dans la littérature [63,75,76]. Dans une méta-analyse de 12 études de cohortes prospectives, totalisant près de 60 000 patients, De Laet et al. [77] ont montré que, en ajustant pour la DMO, l'âge et le sexe, comparativement aux patients ayant un IMC de 25 kg/m², les patients ayant un IMC

de 20 kg/m² avaient un risque significativement plus élevé de fracture de la hanche (RR 1,42; IC 95% 1,23-1,65).

2.5.3 Autres facteurs de risque

Bien que non cités dans les lignes directrices canadiennes 2006, d'autres facteurs de risque devraient également être pris en compte dans l'évaluation du risque de fracture ostéoporotique.

Diabète

L'association entre le diabète et l'ostéoporose demeure controversée [19,22,78]. Des études ont rapporté une DMO diminuée, inchangée, et parfois même augmentée chez les patients diabétiques [78]. La pathophysiologie de l'ostéoporose secondaire au diabète n'est pas clairement définie [21,78]. D'une part, le diabète pourrait entraîner l'apparition d'une hyperparathyroïdie secondaire à une mauvaise absorption intestinale du calcium ou une augmentation des pertes de calcium urinaire. D'autre part, le diabète pourrait causer une diminution de la formation osseuse secondaire à la déficience en insuline. Enfin, une mauvaise perfusion sanguine des os causée par les macroangiopathies ainsi qu'une diminution du stress mécanique pratiqué au niveau des os à cause des neuropathies diabétiques pourraient également contribuer au développement de l'ostéoporose chez les patients diabétiques. Dans une étude de cohorte prospective, Schwartz et al. [79] ont rapporté que, comparativement aux femmes non diabétiques, les femmes diabétiques non insulino-dépendantes avaient un risque significativement plus élevé de fracture de la hanche (RR 1,82; IC 95% 1,24-2,69) et de toute fracture non-vertébrale (RR 1,30 ; IC 95% 1,10-1,53), et ce, en ajustant pour plusieurs variables potentiellement confondantes, telles l'âge, la DMO et l'IMC. Chez les patientes insulino-dépendantes, seul le risque de fracture du pied était significativement augmenté (RR 2,66; IC 95%, 1,18-6,02). Dans une autre étude de cohorte prospective, Bonds et al. [80] rapportent une augmentation significative de toute fracture chez les femmes diabétiques comparativement aux femmes non-diabétiques

(RR 1,20 ; IC 95% 1,11-1,30). L'association n'était toutefois plus significative en ajustant pour la DMO initiale (RR 1,24; IC 95% 0,96-1,63).

Maladie cardiovasculaire

Sennerby et al. [81] ont effectué une étude cas-témoin comprenant 1327 cas incidents de fracture de la hanche et 3170 témoins. En contrôlant pour plusieurs variables confondantes (mais pas pour la DMO), les auteurs ont trouvé une association significative pour l'hypertension (RC 2,76; IC 95% 1,98-3,84), l'insuffisance cardiaque (RC 1,82; IC 95% 1,17-2,84), la maladie cérébrovasculaire (RC 2,76; IC 95% 1,85-4,13), ainsi que pour toutes maladies cardiovasculaires confondues (RC 2,38; IC 95% 1,92-2,94). Le mécanisme à l'origine n'est pas clairement élucidé, toutefois, le fait que l'association soit nettement plus forte lorsque le diagnostic de maladie cardiovasculaire est récent [(RC 7,61; IC 95% 4,77-12,14) lorsque la maladie a été diagnostiquée moins de 180 jours avant la survenue de la fracture, comparativement à (RC 1,62; IC 95% 1,05-2,48) lorsque la maladie a été diagnostiquée cinq ans et plus avant la survenue de la fracture] laisse présumer qu'il pourrait s'agir, entre autres, d'effets secondaires de la maladie ou des traitements qui augmentent le risque de chute.

Nombre de maladies chroniques

Une étude de cohorte finlandaise auprès de 3068 femmes en péri-ménopause (âgées de 47 à 56 ans) réalisée par Huopio et al. [82] rapporte que les femmes présentant trois maladies chroniques tendaient à avoir un risque plus élevé de fracture, peu importe le site (RR 1,37; IC 95% 1,00-1,87), et ce, en ajustant pour plusieurs variables potentiellement confondantes, telles la DMO, l'âge, un antécédent de fracture, un antécédent maternel de fracture de la hanche, ainsi qu'un tabagisme actif.

Transplantation d'organes

Précédant leur transplantation, les patients sont à risque d'ostéoporose secondaire à cause de leur dysfonction organique [83]. Tout d'abord, ces patients souffrent fréquemment de

malnutrition et d'inactivité. Les patients devant subir une transplantation rénale ou cardiaque sont à risque d'hyperparathyroïdie secondaire; ceux devant subir une transplantation pulmonaire sont également à haut risque d'ostéoporose suite à hypoxémie et une hypercapnie chronique, ainsi que l'usage chronique de tabac [19,83].

Suite à la transplantation, les patients demeureront à risque d'ostéoporose, cette fois, à cause de leur thérapie immunosuppressive chronique. Les patients transplantés recevront fréquemment des glucocorticostéroïdes oraux ou des inhibiteurs de la calcineurine, tels la cyclosporine ou le tacrolimus. La cyclosporine stimule majoritairement l'activité des ostéoclastes comparativement à celle des ostéoblastes [83]. Il en résulte une résorption osseuse plus importante, d'où une perte de masse osseuse et une augmentation du risque de fracture. De plus, la prise à long terme de cyclosporine conduit souvent à une néphrotoxicité et à une hyperparathyroïdie secondaire [83]. Le tacrolimus, un autre inhibiteur de la calcineurine, produirait également une perte osseuse, mais de façon moins importante que la cyclosporine [84].

2.6 CONSÉQUENCES CLINIQUES DE L'OSTÉOPOROSE: LES FRACTURES OSTÉOPOROTIQUES

Les trois types classiques de fractures ostéoporotiques sont les fractures vertébrales, les fractures de la hanche et les fractures du poignet [85,86].

2.6.1 Fractures vertébrales

Les fractures vertébrales sont les fractures ostéoporotiques les plus fréquentes [85]. On retrouve deux définitions des fractures vertébrales : les fractures morphométriques (déformation vertébrale identifiée par radiographie) et les fractures cliniques (identifiées suite à une plainte pour douleur lombaire ou en observant une perte de taille ou une cyphose) [85]. L'identification par morphométrie est la méthode la plus sensible, puisque, d'une part, les fractures vertébrales sont souvent asymptomatiques, et d'autre part, parce que les femmes ne consultent pas nécessairement leur médecin suite à l'apparition d'une

douleur lombaire [85]. Ainsi, seulement le tiers des fractures vertébrales identifiées par radiographie seraient identifiées par les médecins en clinique [87]. Il est donc très difficile d'estimer l'incidence de fracture vertébrale, puisqu'au moment de l'identification, la déformation peut avoir eu lieu depuis longtemps.

La prévalence de fractures vertébrales morphométriques varie selon le seuil fixé. Dans l'étude CaMos [88], en utilisant comme valeur seuil trois écarts-types sous la taille normale déterminée pour une vertèbre, on a estimé la prévalence de déformation vertébrale chez les femmes de 50 ans et plus à 23,5% et chez les femmes de 80 ans et plus, à plus de 40%. Toutefois, en abaissant la valeur seuil à quatre écarts-types sous la taille normale, la prévalence chutait à 9,3% chez les femmes de 50 ans et plus et à 20% chez les femmes de 80 ans et plus.

Contrairement aux fractures de la hanche, seulement une minorité des fractures vertébrales sont secondaires à une chute [87]. La plupart se produisent lors d'activités quotidiennes usuelles [87].

La présence d'une fracture vertébrale est un facteur de risque majeur d'une seconde fracture vertébrale ou non-vertébrale [33,89]. En effet, une femme en péri ou en post-ménopause ayant un antécédent de fracture vertébrale présente un risque 4,4 fois supérieur de développer une seconde fracture vertébrale, 2,3 fois supérieur de développer une fracture de la hanche et 1,4 fois supérieur de développer une fracture du poignet [89].

Les fractures vertébrales ont été associées à de la douleur lombaire, une diminution des activités quotidiennes et une diminution de la qualité de vie [90,91]. De plus, comparativement aux femmes sans déformation vertébrale, les femmes avec une déformation vertébrale prévalente ont un risque plus élevé d'hospitalisation (RR 1,14 ; IC 95% 1,02-1,27) et de mortalité (RR 1,49; IC 95% 1,05-2,21) [92].

2.6.2 Fractures de la hanche

Bien que moins fréquentes que les fractures vertébrales, les fractures de la hanche sont celles qui causent le plus d'invalidité et coûtent le plus cher au système de santé [93,94]. Papadimitropoulos et al. [1] ont estimé qu'en 1993-1994, l'incidence annuelle de fractures de la hanche chez les femmes de plus de 50 ans était de 479/100 000 (0,479%). L'incidence de fractures de la hanche augmente de façon exponentielle avec l'âge [31]. On estime que 90% des fractures de la hanche se produisent chez des patients de plus de 70 ans [95]. Dû au vieillissement de la population, on peut donc s'attendre à une augmentation importante du nombre de fractures de la hanche dans les années à venir [31].

La majorité des fractures de la hanche sont secondaires à une chute. En fait, seulement 5% des cas de fractures se produisent sans histoire récente de traumatisme [96]. On distingue deux grands types de fractures de la hanche : la fracture intracapsulaire, et la fracture extracapsulaire. Toutes les fractures de la hanche résultent en une hospitalisation et la presque totalité des fractures de la hanche seront traitées chirurgicalement [97]. Les fractures intracapsulaires peuvent être traitées par réduction et fixation de la tête fémorale ou par remplacement par une prothèse. Les fractures extracapsulaires seront traitées par réduction et fixation avec un clou ou une plaque.

Dans l'année suivant une fracture de la hanche, seulement 40% des patients recouvreront leur niveau de mobilité antérieure [98]. Dans une étude canadienne, Cree et al. [99] ont évalué que, dans les trois mois suivant une fracture de la hanche, les taux d'admission dans un centre hospitalier de soins de longues durées (CHSLD) pour les patients âgés de 65 à 74, 75 à 84, et 85 ans et plus étaient de 5,6%, 16,6%, et 29,8%, respectivement.

Les fractures de la hanche se produisent le plus souvent chez des patients frêles ayant déjà un risque plus élevé de mortalité. Récemment, dans une étude observationnelle, Tosteson et al. [100] ont établi que, en ajustant pour l'âge, les comorbidités, l'état de santé général et le statut socio-économique avant la survenue de la fracture, les patients ayant subi une

fracture de la hanche ont un risque plus élevé de décès dans les premiers six mois suivant la fracture (Hazards Ratio (HR) 6,28 ; IC 95% 4,82-8,20) mais pas à long terme (HR 1,04 ; IC 95% 0,88-1,23). Ainsi, après avoir ajusté pour les différentes covariables, moins de 1 % des décès chez les femmes de 65 ans et plus, et 6% des décès chez les femmes de 85 ans et plus étaient directement attribuables à la fracture de la hanche.

2.6.3 Fractures du poignet

Les fractures ostéoporotiques des os du poignet, principalement les fractures de l'épiphyse inférieure du radius et du cubitus (fracture de Colles) sont surtout fréquentes en péri-ménopause, soit entre 40 et 65 ans [85,86]. Elles sont souvent secondaires à un réflexe de protection lors d'une chute. Le risque pour une femme de développer une fracture du poignet est de 16% [101].

Les fractures du poignet sont traitées par une réduction suivie d'une immobilisation dans un plâtre ou, dans les cas les plus sévères, chirurgicalement, en fixant les fragments osseux avec des broches [102]. Comparativement aux fractures vertébrales et aux fractures de la hanche, les fractures du poignet génèrent moins de morbidité et n'augmentent pas le risque de mortalité [85].

2.6.4. Autres fractures

Finalement, bien que les fractures vertébrales, les fractures de la hanche et les fractures du poignet représentent les sites de fractures ostéoporotiques les plus fréquents, il a été démontré qu'une faible DMO augmente le risque de tous les types de fractures, sauf les fractures des os du visage [8,86].

2.7 CONSÉQUENCES ÉCONOMIQUES DE L'OSTÉOPOROSE

Données canadiennes

Seulement deux études canadiennes ayant évalué l'impact économique de l'ostéoporose sur le système de santé ont été répertoriées [93,103]. Les deux études ont été réalisées il y a plus de 10 ans. Goeree et al. [93] ont estimé qu'en 1993, le coût total de l'ostéoporose au Canada s'élevait à 1,3 milliard de dollars. Les coûts étaient distribués comme suit : 465 millions pour les coûts de santé, 563 millions pour les soins de longue durée et 279 millions pour les soins de longue durée dans les hôpitaux.

Wiktorowicz et al. [103] ont identifié une cohorte de 504 patients âgés de plus de 50 ans ayant été hospitalisés suite à une fracture de la hanche entre le 1^{er} avril 1995 et le 31 mars 1996. Les patients ont été suivis durant l'année suivant la fracture pour cumuler les coûts relatifs à l'hospitalisation, à la réadaptation, à l'admission dans un établissement de soins de longue durée ou aux soins médicaux en cabinet ou à domicile. Le coût moyen pour la prise en charge d'un patient ayant présenté une fracture de la hanche se chiffrait à 26 527 \$ (IC 95% 24 564\$-28 490\$). Parmi les patients vivant en communauté avant la survenue de la fracture, les coûts variaient considérablement selon que les patients étaient admis dans un CHSLD (coût moyen annuel 44 156\$) ou retournaient dans la communauté (coût moyen 21 385\$) au congé de l'hôpital ($p < 0,001$). En se basant sur les résultats obtenus, les auteurs ont estimé le fardeau annuel des fractures de la hanche au Canada à 650 millions de dollars. En utilisant le nombre prédit de fractures de la hanche estimé par Papadimitropoulos et al. [1], soit 88 124, les auteurs ont estimé qu'en 2041, le fardeau annuel attribuable aux fractures de la hanche serait de l'ordre de 2,4 milliards de dollars.

Bien que le fardeau économique de l'ostéoporose ait été évalué dans plusieurs études américaines assez récentes [94,104-106], il est difficile de généraliser les données obtenues au système de santé canadien, étant donné les différences de pratique et de coûts.

2.8 DONNÉES D'EFFICACITÉ CLINIQUE ET PROFIL D'INNOCUITÉ DES AGENTS PRÉVENANT LA RÉSORPTION OSSEUSE

La majorité des traitements pharmacologiques actuellement disponibles agissent en inhibant la résorption osseuse, ce qui ralentit le remodelage osseux, à l'exception du tériparatide, un analogue de la parathormone humaine (PTH), qui est un agent anabolisant, c'est-à-dire qu'il mime l'action de la PTH pour stimuler la formation osseuse [107]. Toutefois, en raison de son coût très élevé, le tériparatide n'est pas inscrit sur la liste des médicaments de la RAMQ. La recension des écrits se concentre donc sur les agents prévenant la résorption osseuse.

2.8.1 Marqueurs d'efficacité clinique

Étant donné l'incidence annuelle relativement faible de fractures ostéoporotiques, les ERC utilisant la survenue d'une fracture ostéoporotique comme marqueur d'efficacité clinique doivent avoir de larges échantillons et s'échelonner sur une longue période. Cette situation a généré un intérêt pour l'utilisation de marqueurs d'efficacité intermédiaires, tels l'augmentation de la DMO ou la diminution des marqueurs biologiques de résorption osseuse[108].

Toutefois, les études ayant utilisé des marqueurs intermédiaires de fracture comme mesure d'efficacité doivent être interprétées avec prudence, puisqu'il a été démontré que la relation entre une augmentation de la DMO ou une diminution des marqueurs de remodelage osseux et le risque de fracture ostéoporotique n'est pas linéaire [109-111]. Les agents prévenant la résorption osseuse peuvent prévenir les fractures de différentes façons: en augmentant la DMO, en réduisant le remodelage osseux, ou en modifiant la microarchitecture de l'os. Ainsi, n'évaluer qu'un de ces marqueurs individuellement n'est pas nécessairement représentatif de l'ensemble des effets des thérapies sur l'os [110,112]. En effet, Watts et al. [110] rapportent que l'augmentation de la DMO de la colonne lombaire, de la tête fémorale et des vertèbres lombaires n'expliquent que 12% (IC 95%, 2%, 21% ; $p= 0.014$), 7% (IC 95%, 2%, 13% ; $p= 0.005$), et 18% (IC 95% 10%, 26% ; $p< 0.001$) respectivement, de l'efficacité du risédronate à prévenir le risque de fracture.

Les marqueurs de remodelage osseux seraient de meilleurs prédicteurs du risque de fracture que la DMO. Eastell et al. [109] rapportent que les changements au niveau des marqueurs expliqueraient plus de 50% de l'efficacité du risédronate à réduire le risque de fracture vertébrale, et jusqu'à 77% de son efficacité à réduire le risque de fracture non-vertébrale. Toutefois, très peu d'études ont employé les marqueurs biologiques de résorption osseuse comme mesure d'efficacité.

Ainsi, les études qui seront présentées dans la prochaine section sont celles où l'efficacité des agents a été évaluée en ce qui concerne la réduction du risque de fracture ostéoporotique.

2.8.2 Association calcium et vitamine D

Les données disponibles montrent qu'un apport quotidien adéquat en calcium et vitamine D est primordial pour toutes les femmes ménopausées souffrant d'ostéoporose, mais l'efficacité de cette unique combinaison pour réduire le risque de fracture n'est pas claire.

Chapuy et al. [113,114] ont montré que la prise quotidienne de 1,2 g de calcium élémentaire et de 800 unités internationales (UI) de vitamine D chez les femmes âgées vivant en hébergement réduit significativement le risque de fracture de la hanche après 18 mois (- 43%, $p=0,043$) et trois ans (-29%, $p<0,01$) de traitement continu. Par contre, les patientes ayant participé à ces études ne souffraient pas nécessairement d'ostéoporose et plusieurs d'entre elles avaient un apport en vitamine D insuffisant.

Porthouse et al. [115] rapportent que chez les femmes âgées de 70 ans et plus présentant au moins un facteur de risque de fracture et vivant en communauté, la prise de 1000 mg de calcium et 800 UI de vitamine D par jour pour une durée de 25 mois n'a pas eu d'effet sur le risque de toute fracture clinique (RC 1,01 ; IC 95% 0,71-1,43) et de fracture de la hanche (RC 0,75 ; IC 95% 0,31-1,78). De manière similaire, Grant et al. [62] n'ont trouvé aucune différence significative entre la prise de 1000 mg de calcium et 800 UI de vitamine D par

jour seuls ou en combinaison comparativement au placebo pour prévenir la survenue de nouvelles fractures chez des patients de 70 ans et plus avec antécédent de fracture.

Les lignes directrices canadiennes de 2006 stipulent que, bien qu'ils soient probablement insuffisants en monothérapie, des suppléments quotidiens de 1000 mg de calcium élémentaire et de 800 UI vitamine D devraient être ajoutés d'emblée aux thérapies inhibant la résorption osseuse [30].

2.8.3 Hormonothérapie substitutive

Puisque, comme nous avons vu précédemment, une des causes principales de l'ostéoporose primaire chez la femme est la diminution des niveaux d'oestrogènes survenant au moment de la ménopause, l'hormonothérapie substitutive a longtemps été considérée comme le traitement de première ligne en prévention des fractures ostéoporotiques [116]. Les lignes directrices pour le diagnostic et le traitement de l'ostéoporose de 1996 stipulaient que « *Toutes les femmes à haut risque d'ostéoporose devraient recevoir de l'hormonothérapie substitutive, à moins qu'elles ne présentent des contre-indications spécifiques* [116] ». La majorité des données d'efficacité sur lesquelles se basaient ces recommandations provenaient d'études observationnelles. Ces données rapportaient des réductions de 25 à 50% du risque de fracture de la hanche, ainsi qu'une réduction de 50% du risque de fracture vertébrale chez les femmes ayant initié l'hormonothérapie au début de leur ménopause et l'ayant poursuivie pour six à neuf ans, comparativement aux non-utilisatrices [117,118]. Avant l'étude WHI [3,119], très peu d'ERC avaient évalué l'efficacité de l'hormonothérapie pour réduire le risque de fracture comme objectif primaire et ces études étaient souvent de mauvaise qualité méthodologique [120]. Dans une méta-analyse d'ERC, Wells et al. [121] rapportent que le risque de fracture vertébrale (5 ERC, n= 3385) et non-vertébrale (6 ERC, n=4583) tend à être plus faible chez les femmes recevant l'hormonothérapie comparativement au placebo, mais que cette réduction de risque n'est pas statistiquement significative : RR 0,66 ; IC 95% 0,41-1,07 pour les fractures vertébrales et RR 0,87 ; IC 95% 0,71-1,08 pour les fractures non-vertébrales.

L'étude HERS [2] a été le premier ERC à évaluer l'impact de la prise d'hormonothérapie substitutive sur le risque de maladie cardiaque. L'étude, effectuée chez des femmes ménopausées souffrant de maladie coronarienne, a également évalué le risque de fracture comme objectif secondaire. Comparativement aux femmes ayant reçu le placebo, les femmes sous hormonothérapie n'ont pas montré de réduction significative du risque de fracture non-vertébrale (RR 1,10 ; IC 95% 0,49-2,50). Par contre, il faut souligner que seulement 20% des femmes de l'étude étaient ostéoporotiques, ce qui fait que l'étude manquait probablement de puissance pour cet objectif. Dans l'étude HERS, contrairement à ce qui était rapporté dans plusieurs études observationnelles [122], les femmes sous hormonothérapie n'ont pas montré de réduction significative du risque d'événement coronarien, mais ont montré une augmentation significative du risque de thromboembolie veineuse (RR 2,89 ; IC 95% 1,50-5,58).

L'étude WHI [3,119] a évalué l'incidence de diverses maladies (maladie coronarienne, accident vasculaire cérébral, embolie pulmonaire, cancer du sein invasif, cancer colorectal, fracture) chez les utilisatrices d'hormonothérapie substitutive comparativement au placebo. L'étude comprenait deux bras : 1) les femmes avec un utérus intact (n = 16 608), recevant 0,625 mg d'oestrogènes équins et 2,5 mg de médroxyprogestérone par jour ou un placebo [3] ; 2) les femmes hystérectomisées (n = 10 739), recevant 0,625 mg d'oestrogènes équins par jour ou un placebo [119].

Pour les femmes avec un utérus intact, après un suivi moyen de 5,2 ans, comparativement aux patientes ayant reçu le placebo, les patientes sous combinaison oestrogènes/médroxyprogestérone ont montré une réduction significative du taux de fractures totales (HR 0,76 ; IC 95% ajusté 0,63-0,92) et du taux de fractures ostéoporotiques non-vertébrales excluant les fractures de la hanche (HR 0,77 ; IC 95% ajusté 0,63-0,94). La réduction du taux de fractures vertébrales (HR 0,66 ; IC 95% 0,32-1,34) ainsi que du taux de fractures de la hanche (HR 0,66 ; IC 95% 0,33-1,33) n'étaient plus statistiquement significatives une fois ajustées pour les variables potentiellement confondantes [3].

Toutefois, suite au nombre inquiétant de cas de cancers du sein invasifs dans le groupe sous hormonothérapie comparativement au groupe placebo, l'étude a dû être cessée prématurément en mai 2002. Bien que les estimations ajustées cumulatives n'étaient pas statistiquement significatives, on a noté une augmentation du taux de cancers du sein invasifs (HR 1,26 ; IC 0,83-1,92), du taux d'événements coronariens (i.e. mort coronarienne ou infarctus du myocarde) (HR 1,29 ; IC 95 % ajusté 0,85-1,97), ainsi que du taux d'accidents vasculaires cérébraux (HR 1,41 ; IC 95% ajusté 0,86-2,31) chez les femmes sous hormonothérapie comparativement aux femmes sous placebo. L'augmentation du risque chez les femmes recevant l'hormonothérapie variait dans le temps. L'augmentation du risque de cancer du sein n'était apparente que quatre ans après l'initiation du traitement; l'augmentation du risque d'événement coronarien était apparente quelques semaines après le début de traitement, alors que l'augmentation du risque d'accident vasculaire cérébral était apparente après un à deux ans d'exposition.

Pour les femmes hystérectomisées, après un suivi moyen de 6,8 ans, comparativement aux patientes ayant reçu le placebo, les femmes sous oestrogènes ont montré une réduction significative du taux de fractures totales (HR 0,70 ; IC 95% ajusté 0,59-0,83). La réduction du taux de fractures vertébrales (HR 0,62 ; IC 95% ajusté 0,34-1,13) ainsi que du taux de fractures de la hanche (HR 0,61 ; IC 95% ajusté 0,33-1,11) n'étaient plus statistiquement significatives une fois ajustées [119]. Tout comme pour les femmes avec un utérus intact, l'étude a été cessée prématurément parce qu'on a noté une augmentation du risque d'accident vasculaire cérébral chez les femmes sous hormonothérapie comparativement aux femmes recevant le placebo (HR 1,39; IC 95% ajusté 0,97-1,99).

Les lignes directrice canadiennes 2006 sur l'ostéoporose [30] stipulent que l'hormonothérapie peut être utilisée chez les femmes présentant des symptômes de ménopause. Toutefois, si l'hormonothérapie n'est utilisée que pour prévenir les fractures, le ratio risque-bénéfice doit être évalué.

2.8.4 Calcitonine intranasale

La calcitonine intranasale a été inscrite sur la liste régulière des médicaments de la RAMQ en avril 2000. L'étude *Prevent Recurrence of Osteoporotic Fractures (PROOF)* [123] est le plus vaste ERC à avoir évalué l'efficacité de la calcitonine de saumon intranasale à prévenir le risque de fractures. Cette étude d'une durée de cinq ans a été réalisée en prévention secondaire, chez 1255 femmes ménopausées avec un antécédent de fracture vertébrale. On a comparé des doses quotidiennes de 100, 200 et 400 UI de calcitonine de saumon intranasale à un placebo. Chez les femmes avec un antécédent de fracture vertébrale ayant complété au moins trois ans de suivi, des doses quotidiennes de 200 UI de calcitonine ont conduit à une diminution significative du risque de nouvelle fracture vertébrale morphométrique (RR 0,66 ; IC 95% 0,44-0,99). La calcitonine intranasale n'a montré aucune efficacité dans la réduction du risque de fracture non-vertébrale.

La calcitonine intranasale à raison de 200 UI par jour peut également être utilisée pour réduire la douleur suite à une nouvelle fracture vertébrale [124]. Le mécanisme à l'origine de l'effet analgésique de la calcitonine n'est pas clairement défini. Parmi les hypothèses relatives dans la littérature, on suggère un effet possible au niveau des nocicepteurs du système nerveux central, ainsi qu'une augmentation des niveaux d'endorphines [125]. Dans les ERC ayant évalué l'efficacité de la calcitonine comparativement au placebo pour réduire la douleur secondaire à une fracture vertébrale, la calcitonine était initiée dans les premiers jours suivant la fracture et poursuivie pour une période de quatre semaines [126,127]. Comparativement aux patients ayant reçu le placebo, les patients sous calcitonine ont montré des scores de douleur significativement plus faibles de la semaine 1 à la semaine 4 et consommaient significativement moins d'autres types d'analgésiques [126,127].

2.8.5 Modulateurs sélectifs des récepteurs oestrogéniques (raloxifène)

Le raloxifène est le seul modulateur sélectif des récepteurs oestrogéniques homologué pour la prévention et le traitement de l'ostéoporose. Il agit comme un agoniste des récepteurs oestrogéniques sur certains tissus et comme un antagoniste sur d'autres. Le raloxifène a été inscrit sur la liste régulière des médicaments de la RAMQ en avril 2000. L'étude *Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation* (MORE) [128] a été le premier ERC à évaluer l'efficacité du raloxifène pour prévenir les fractures vertébrales et non-vertébrales comparativement au placebo. L'étude comprenait 7705 femmes ménopausées en prévention secondaire (score T < -2,5 ou antécédent de fracture vertébrale). Après trois ans de traitement, les patientes ayant reçu 60 mg (RR 0,7 ; IC 95% 0,5-0,8) et 120 mg (RR 0,5 ; IC 95% 0,4-0,7) ont montré une réduction significative du risque de fracture vertébrale. Toutefois, cette étude n'a montré aucun bénéfice pour les deux doses de raloxifène sur le risque de fracture non-vertébrale. Les femmes recevant le raloxifène avaient un plus grand risque de développer des thromboembolies veineuses que les femmes sous placebo (RR 3,1 ; IC 95% 1,5-6,2). L'étude avait également comme objectif secondaire de comparer le risque de cancer du sein invasif chez les femmes sous raloxifène comparativement au placebo. Il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes à l'entrée à l'étude en ce qui concerne les facteurs de risque de cancer du sein (antécédent familial, ménopause précoce, tabagisme, alcool). Comparativement aux femmes sous placebo, les femmes ayant reçu le raloxifène ont montré une réduction de 90% du risque de cancer du sein avec récepteurs d'oestradiol positifs (RR 0,10 ; IC 95% 0,04-0,24), mais n'ont pas montré de différence quant au développement d'un cancer du sein avec récepteurs d'oestradiol négatifs (RR 0,88 ; IC 95% 0,26-3,00) [129]. Une analyse *post-hoc* de l'étude MORE a montré que l'efficacité du raloxifène pour réduire le risque de fracture vertébrale clinique était apparente après un an de traitement (réduction du risque de 66% comparativement au placebo, IC 95% 23%-89%) [130]. .

L'étude *Raloxifene Use for the Heart* (RUTH) [131] avait deux objectifs primaires: comparer l'incidence d'événements coronariens et de cancers du sein invasifs chez des femmes présentant une maladie cardiaque ou un facteur de risque de maladie cardiaque (diabète, hyperlipidémie, tabac ou autre) recevant le raloxifène comparativement au placebo. La taille de l'échantillon avait été calculée afin de répondre à ces deux objectifs [132]. Un total de 10 101 femmes ménopausées ont reçu de façon aléatoire 60 mg de raloxifène ou un placebo pour une durée médiane de 5,6 ans. Comparativement au placebo, la prise de raloxifène n'a pas eu d'effet sur le risque d'événement coronarien (HR 0,95 ; IC 95% 0,84-1,07). Les femmes ayant reçu le raloxifène avaient un risque plus faible de cancer du sein invasif (HR 0,56 ; IC 95% 0,38-0,83). Un élément nouveau apporté par cette étude est que la prise de raloxifène a été associée à une augmentation, bien que non statistiquement significative, du risque d'accident vasculaire cérébral fatal (HR 1,49 ; IC 95% 1,00-2,24). L'étude avait également comme objectif secondaire d'évaluer le risque de thromboembolie et de fractures cliniques. On ne mentionne toutefois pas dans l'étude quelle était la proportion de patientes avec une DMO < -2,5 ou un antécédent de fracture. Les femmes ayant reçu le raloxifène avaient un risque plus élevé de thromboembolie veineuse que les femmes sur placebo (HR 1,44; IC 95% 1,06-1,95) et un risque plus faible de développer une fracture vertébrale clinique (HR 0,65; IC 95% 0,47-0,89). Les auteurs de l'étude ont conclu que les cliniciens qui envisagent débiter le raloxifène chez une femme ménopausée doivent tenir compte du ratio risque-bénéfice.

2.8.6 Bisphosphonates

Les bisphosphonates sont des analogues des pyrophosphates. Elles inhibent la résorption osseuse par leurs effets sur les ostéoclastes [133]. On retrouve deux types de bisphosphonates, celles dont la structure est très similaire aux pyrophosphates (l'etidronate), et celles qui contiennent un atome d'azote, ce qui les rend plus puissantes (l'alendronate et le risédronate) [133]. Les bisphosphonates ont un régime d'administration particulier. Pour favoriser leur absorption, elles doivent être prises à jeûn, seulement avec un verre d'eau. En effet, les bisphosphonates ont une biodisponibilité très faible (inférieure à 1%) [134]. Le fait de les prendre avec de la nourriture réduit leur absorption de 90%. Un

simple café ou jus d'orange réduit leur absorption de 60%. Les manufacturiers recommandent la prise de l'étidronate au coucher, deux heures après un repas alors que la prise d'alendronate et de risédronate doit se faire le matin, 30 minutes avant le déjeuner. Pour éviter une irritation de l'œsophage, l'alendronate et le risédronate doivent être pris avec au moins 250 ml d'eau et les patients doivent demeurer en position verticale durant les 30 minutes suivant l'ingestion du comprimé.

2.8.6.1 Étidronate

L'étidronate a été la première bisphosphonate commercialisée. La combinaison d'étidronate et de carbonate de calcium a été inscrite à la liste régulière des médicaments de la RAMQ en 1996. L'étidronate est administré de façon cyclique, en alternance avec un supplément de calcium (400 mg d'étidronate durant 14 jours suivi de 76 jours de calcium), afin de prévenir des troubles de minéralisation de l'os. Dans une méta-analyse de 11 ERC ayant comparé l'efficacité de l'étidronate à celle du calcium avec ou sans vitamine D, Wells et al. [135] rapportent une réduction significative de 47% du risque de fracture vertébrale en prévention secondaire, c'est-à-dire chez des patientes ayant un score $T < -2.0$ et/ou un antécédent de fracture vertébrale (RR 0,53 ; IC 95% 0,32-0,87), mais pas en prévention primaire de l'ostéoporose, c'est-à-dire chez des patientes ayant un score $T \geq -2.0$ sans antécédent de fracture (RR 3,03 ; IC 95% 0,32-28,44). L'étidronate n'a montré aucun effet significatif sur les fractures non-vertébrales, les fractures de la hanche ou les fractures du poignet et ce, tant en prévention primaire qu'en prévention secondaire de l'ostéoporose.

2.8.6.2 Alendronate

L'alendronate à prise quotidienne a été inscrit à la liste régulière des médicaments de la RAMQ en janvier 1998. La formulation à prise hebdomadaire a été ajoutée en février 2002.

Efficacité

Le *Fracture Intervention Trial* (FIT) est le plus large ERC ayant évalué l'efficacité de l'alendronate par rapport au placebo. L'étude comprenait un bras en prévention primaire de

l'ostéoporose d'une durée de quatre ans (n= 4432 femmes sans antécédent de fracture vertébrale et dont plus de 60% avaient un score T > -2,5 [136]) et un bras en prévention secondaire d'une durée de trois ans (n= 2027 femmes avec au moins une fracture vertébrale [137]). Pour l'étude de prévention primaire et de prévention secondaire, les femmes recevaient un placebo ou 5 mg d'alendronate par jour durant deux ans suivi de 10 mg par jour pour le reste de l'étude.

Dans l'étude de prévention secondaire [137], comparativement aux femmes ayant reçu le placebo, les femmes sous alendronate ont montré une réduction significative du risque de fracture vertébrale morphométrique (RR 0,53; IC 95% 0,41-0,68) et clinique (RR 0,45 ; IC 95% 0,27-0,72), ainsi que du risque de fracture de la hanche (RR 0,49; IC 0,23-0,99) et du poignet (RR 0,52 ; IC 95% 0,31-0,87). Dans une analyse *post hoc* de l'étude FIT [138] les auteurs ont combiné les patientes de l'étude de prévention secondaire et les patientes de l'étude de prévention primaire qui avaient un score T \leq -2,5 au niveau de la tête fémorale, ce qui a augmenté la taille de l'échantillon de 2027 femmes à 3658 femmes et a ainsi permis d'obtenir des estimations plus précises: réduction de 48% du risque de fracture vertébrale morphométrique (RR 0,52; IC 95% 0,42-0,66) ; réduction de 45% du risque de fracture vertébrale clinique (RR 0,55; IC 95% 0,36-0,82) ; réduction de 53% du risque de fracture de la hanche (RR 0,47; IC 0,26-0,79).

Dans l'étude de prévention primaire [136], le seul type de fracture pour lequel on a noté une différence significative entre l'alendronate et le placebo est la fracture vertébrale morphométrique (RR 0,56; IC 95% 0,39-0,80).

Dans une méta-analyse de 11 ERC [135], Wells et al. rapportent qu'en prévention secondaire, définie comme un score T < -2.0 et/ou un antécédent de fracture vertébrale, l'alendronate à 10 mg par jour a conduit à une réduction significative du risque de fracture vertébrale (RR 0,55 ; IC 95% 0,43-0,69), non-vertébrale (RR 0,77 ; IC 95% 0,64-0,92), et de fracture de la hanche (RR 0,47 ; 95% CI 0,26-0,85). L'efficacité de l'alendronate pour réduire le risque de fracture du poignet était moins claire et variait selon le type d'analyse

employée. En effet, en utilisant un modèle à effet aléatoire (*random effect model*), l'estimation obtenue n'était pas significative (RR 0,52 ; 95% CI 0,25-1,08), mais lorsque les auteurs appliquaient un modèle à effet fixe (*fixed effect model*), l'estimation devenait statistiquement significative (RR 0,52 ; IC 95% 0,36-0,75). Lorsqu'utilisé en prévention primaire de l'ostéoporose, c'est-à-dire chez des patientes ayant un score T \geq -2.0 et lorsque la proportion de femmes avec au moins une fracture vertébrale dans la population à l'étude est inférieure à 20%, le seul type de fracture pour lequel l'alendronate a montré une efficacité est pour la fracture vertébrale (RR 0,55 ; 0,38-0,80).

Formulation à prise hebdomadaire (70 mg par semaine)

L'équivalence de la formulation d'alendronate à prise hebdomadaire de 70 mg comparativement à la formulation à prise quotidienne de 10 mg a été évaluée dans deux études [139,140]. L'objectif principal de ces études était de comparer les changements de DMO au niveau de la colonne vertébrale. Les deux formulations ont montré une augmentation similaire de la DMO après un an (5,1% ; IC 95% 4,8-5,4 dans le groupe 70 mg par semaine et 5,4% ; IC 95% 5,0-5,8 dans le groupe 10 mg par jour) et deux ans de traitement (6,8% ; IC 95% 6,4-7,3 dans le groupe 70 mg par semaine et 7,4% ; IC 95% 6,9-7,8 dans le groupe 10 mg par jour). L'incidence d'effets secondaires digestifs était similaire entre les deux formulations. À ce jour, il n'y a aucune donnée disponible quant à l'équivalence des deux formulations en ce qui a trait à la survenue de fractures.

Délai d'action

Une analyse *post hoc* de FIT menée par Black et al. [138] auprès de l'échantillon de 3 658 femmes en prévention secondaire (score T < -2.5 et/ou antécédent de fracture vertébrale) a permis d'identifier que pour la plupart des types de fractures, une certaine réduction du risque commençait à être apparente dans la première année de traitement. Le seuil de signification était atteint après 12 mois pour les fractures vertébrales cliniques, 12 mois pour toute fracture clinique, 18 mois pour les fractures non-vertébrales, 24 mois pour les fractures de la hanche et 30 mois pour les fractures du poignet. Dans une autre analyse *post hoc* menée auprès du même échantillon de 3 658 femmes en prévention secondaire (score

T < -2.5 et/ou antécédent de fracture vertébrale), Levis et al. [141] rapportent une réduction significative du risque de fracture vertébrale symptomatique après seulement six mois (p= 0,044). Il faut toutefois souligner que ces résultats ont été obtenus durant les deux premières années de l'étude FIT, alors que les femmes recevaient l'alendronate à raison de 5 mg par jour.

Dans l'étude *Fosamax International Trial Study* [142], effectuée auprès de 1908 femmes ménopausées avec une faible DMO (score T \leq -2,0), la prise quotidienne d'alendronate à une dose de 10 mg pendant un an a réduit le risque de fracture non-vertébrale de 47% (HR 0,53 ; IC 95% 0,30-0,90).

Durée de traitement optimale

La durée optimale de traitement avec l'alendronate n'est pas clairement établie. Des données ont montré que même après 10 ans d'utilisation, l'alendronate demeure bien toléré [143]. Toutefois, étant donné la longue demi-vie des bisphosphonates dans la matrice osseuse [144], on a émis l'hypothèse que l'efficacité des bisphosphonates pourrait être maintenue malgré leur cessation. Pour évaluer cette hypothèse d'effet résiduel, on a procédé à une prolongation de l'étude FIT [145]. Après avoir complété cinq ans de traitement avec l'alendronate (deux ans à 5 mg par jour et trois ans à 10 mg par jour), les femmes recevaient pendant cinq années supplémentaires l'alendronate 10 mg par jour (n = 333), l'alendronate 5 mg par jour (n = 329) ou un placebo (n= 437). Comparativement aux femmes ayant reçu cinq années supplémentaires d'alendronate à une dose de 10 mg par jour, les femmes ayant cessé l'alendronate ont montré une baisse significative de la DMO (-3,38%, p < 0,01) et une augmentation des marqueurs de remodelage osseux. La survenue de fractures ostéoporotiques n'était qu'un objectif secondaire dans cette étude. Les femmes ayant poursuivi l'alendronate avaient un risque plus faible de fracture vertébrale clinique (RR 0,45 ; IC 95% 0,24-0,85). Toutefois, on n'a noté aucune différence significative pour les autres types de fractures. Il est à noter que pour l'évaluation du risque de fracture, les auteurs ont regroupé les deux groupes d'alendronate (5 et 10 mg).

2.8.6.3 Risédronate

Le risédronate à prise quotidienne a été inscrit à la liste régulière des médicaments de la RAMQ en janvier 2001. La formulation à prise hebdomadaire a été ajoutée à la liste en juin 2003.

Efficacité

Les deux principaux ERC ayant évalué l'efficacité du risédronate à réduire le risque de fracture sont l'étude *Vertebral Efficacy With Risedronate Therapy Study Group* (VERT) [146,147] et l'étude *Hip Intervention Program Study Group* (HIP) [148].

D'une durée de trois ans, l'étude VERT comprenait deux bras: un bras de prévention secondaire comprenant 2458 femmes avec un antécédent d'au moins une fracture vertébrale [146] et un autre bras de prévention secondaire comprenant cette fois 1226 femmes avec au moins deux fractures vertébrales [147]. Dans le premier bras (n=2458 femmes avec un antécédent d'au moins une fracture vertébrale), comparativement au placebo, les femmes ayant reçu le risédronate à raison de 5 mg par jour ont montré une réduction significative du risque de nouvelle fracture vertébrale après un an (HR 0,35 ; IC 95% 0,19-0,62) et trois ans de traitement (HR 0,59 ; IC 95% 0,43-0,82), ainsi qu'une réduction du risque de fracture non-vertébrale après trois ans de traitement (HR 0,60 ; IC 0,39-0,94) [146]. De façon similaire, dans le deuxième bras (n=1226 femmes avec au moins deux fractures vertébrales), comparativement au placebo, les femmes ayant reçu le risédronate à raison de 5 mg par jour ont montré une réduction significative du risque de nouvelle fracture vertébrale après un an (HR 0,39 ; IC 95% 0,22-0,68) et trois ans de traitement (HR 0,51 ; IC 95% 0,36-0,73) ainsi qu'une réduction du risque de fracture non-vertébrale après trois ans de traitement (HR 0,67 ; IC 0,44-1,04) [147].

L'étude HIP [148] a évalué l'efficacité du risédronate à un dosage de 2,5 ou 5 mg comparativement au placebo pour réduire le risque de fracture de la hanche dans deux groupes de femmes. Le premier groupe était constitué de 5445 femmes âgées de 70 à 79 ans avec un score T < -4 ou un score T < -3 et un facteur de risque de fracture de la hanche

(risque de chute, tabac, antécédent familial de fracture). Le deuxième groupe était formé de 3886 femmes âgées de plus de 80 ans présentant un facteur de risque de fracture de la hanche ou une faible DMO (score $T < -3$). Après trois ans de suivi, la prise de risédronate a été associée à une réduction significative du risque de fracture de la hanche dans le premier groupe (RR 0,6 ; IC 95% 0,4-0,9) mais pas dans le deuxième groupe (RR 0,8 ; IC 95% 0,6-1,2) [148]. L'absence de réduction significative dans le deuxième groupe pourrait être expliquée par le fait que dans ce groupe, près de 60% des patientes avaient été sélectionnées seulement parce qu'elles présentaient un facteur de risque de fracture et présentaient une $DMO > -2.5$.

Wells et al. [135] ont effectué une méta-analyse de 5 ERC ayant évalué l'efficacité du risédronate en prévention secondaire (chez des patientes ayant un score $T < -2.0$ et/ou un antécédent de fracture vertébrale). Le risédronate à une dose de 5 mg par jour a produit une réduction statistiquement significative du risque de fracture vertébrale (RR 0,61; IC 95% 0,50-0,76), non-vertébrale (RR 0,80; 0,72-0,90), ainsi que du risque de fracture de la hanche (RR 0,74; 0,59-0,94). La réduction du risque de fracture du poignet ne s'est pas montrée statistiquement significative (RR 0,67; 0,42-1,07) [135]. L'efficacité du risédronate en prévention primaire de l'ostéoporose (chez des patientes ayant un score $T \geq -2.0$ et lorsque la proportion de femmes avec au moins une fracture vertébrale dans la population à l'étude est inférieure à 20%) est peu documentée [135].

Formulation à prise hebdomadaire (35 mg par semaine)

Dans un essai clinique randomisé comparant le risédronate 5 mg par jour au risédronate 35 mg par semaine, Brown et al. [149] ont montré que la formulation à prise hebdomadaire de risédronate a une efficacité équivalente à la formulation à prise quotidienne en termes de changements dans la DMO et de marqueurs de résorption osseuse après un an de traitement. Dans une analyse *post hoc*, Watts et al. [150] ont comparé l'incidence de fractures vertébrales survenues au cours de la première année de traitement avec le risédronate à prise hebdomadaire dans l'étude de Brown et al. [149] à celle obtenue avec le risédronate à prise quotidienne ou avec un placebo en utilisant les données provenant

d'autres essais cliniques. Cette analyse a montré que le risque de présenter une nouvelle fracture vertébrale après un an de traitement avec le risédronate hebdomadaire était réduit de 77% comparativement aux patientes sous placebo (RR 0,23 ; IC 95% : 0,54-0,91). Cette réduction du risque de fracture vertébrale était similaire à celle observée avec le risédronate 5 mg administré quotidiennement (61-65% de réduction du risque de fracture vertébrale après un an de traitement).

Délai d'action

Dans une analyse *post hoc* de l'étude VERT, comprenant 2442 patientes en prévention secondaire (avec un antécédent de fracture vertébrale) le risédronate, à raison de 5 mg par jour, s'est avéré efficace pour réduire le risque de nouvelle fracture vertébrale symptomatique après six mois (RR 0,08, IC 95% : 0,01-0,63) et un an de traitement (RR=0,31, IC 95% : 0,12-0,78) [151]. Une méta-analyse de quatre ERC [152] chez des femmes ostéoporotiques avec ou sans antécédent de fracture a montré une réduction significative du risque de fracture non-vertébrale (fracture de la hanche, du bassin, de l'humérus ou de la jambe) après six mois (66% ; IC 95%: 4-89% ; p= 0,048) et un an (74% ; IC 95% : 37-90% ; p=0,001) de traitement avec 5 mg de risédronate par jour.

Durée de traitement optimale

Tout comme pour l'alendronate, la durée optimale de traitement avec le risédronate n'est pas clairement établie. Des données ont montré que même après sept ans d'utilisation, le risédronate demeure bien toléré [153]. Watts et al. [154] ont évalué l'effet d'un an de cessation de risédronate suite à une thérapie continue de trois ans sur la survenue de fracture vertébrale. Ils ont recruté 759 patientes en prévention secondaire qui avaient préalablement participé à un essai clinique de trois ans évaluant l'efficacité du risédronate à 5 mg par jour comparativement au placebo. Chez les patientes ayant reçu le risédronate, un an après la cessation de traitement, les auteurs ont noté une diminution de la DMO et une augmentation des marqueurs de remodelage osseux. Toutefois, comparativement aux patientes ayant reçu un placebo, même un an après avoir cessé le risédronate, les patientes

ayant reçu trois ans de risédronate montraient quand même une diminution du risque de fracture vertébrale (diminution de 46%, IC 95% 14-66%).

2.8.6.4 Comparaison entre l'alendronate et le risédronate

À ce jour, aucun ERC n'a comparé l'efficacité de l'alendronate et du risédronate en ce qui a trait à la réduction du risque de fracture. Dans une étude de cohorte réalisée à partir de banques de données administratives américaines, Silverman et al. [155] ont comparé l'incidence de fractures de la hanche et de fractures non-vertébrales dans l'année suivant l'initiation de l'alendronate (n= 21 615) ou du risédronate (n= 12 215) à prise hebdomadaire chez des femmes de 65 ans et plus. Après un an de traitement, les patientes sous risédronate hebdomadaire avaient 18% moins de risque de développer une fracture non-vertébrale que les patientes sous alendronate hebdomadaire (RR 0,82; IC 95% 0,68-0,98, ajusté pour l'âge, l'usage d'hormonothérapie substitutive, le nombre de médicaments utilisés, un diagnostic d'arthrite rhumatoïde et un antécédent de fracture non-vertébrale dans les six mois précédant l'entrée dans la cohorte) et 43% moins de risque de développer une fracture de la hanche (RR 0,57; IC 95% 0,37-0,87, ajusté pour l'âge, l'usage d'hormonothérapie substitutive, le nombre de médicaments utilisés et une histoire d'hospitalisation dans les six mois précédant l'entrée dans la cohorte). Il importe toutefois de souligner que seulement six mois d'absence d'exposition à l'alendronate et au risédronate étaient exigés pour considérer les patientes comme nouvelles utilisatrices. Tel que mentionné précédemment, les bisphosphonates peuvent avoir un effet résiduel qui persiste au-delà de six mois. En outre, malgré que ces variables soient disponibles dans les banques de données, les auteurs n'ont pas tenu compte de la prise de médicaments pouvant augmenter le risque de chute, tels les benzodiazépines, les narcotiques ou les antidépresseurs. Finalement, l'analyse a été restreinte à un an de suivi.

2.9 PROFIL D'UTILISATION DES AGENTS PRÉVENANT LA RÉSORPTION OSSEUSE

Depuis la parution de l'étude WHI, on a noté une diminution majeure de l'utilisation de l'hormonothérapie au profit des autres traitements prévenant la résorption osseuse, en particulier les bisphosphonates [156]. Des données provenant de *IMS Health Canada* indiquent que la prescription de bisphosphonates au Canada a augmenté de plus de 200 % de 1999 à 2004, le nombre d'ordonnances passant de 1,5 million en 1999 à 5 millions en 2004 [135].

2.10 RÉSUMÉ

L'ostéoporose est une maladie chronique hautement prévalente qui touche majoritairement les femmes. En plus de la DMO, il importe de tenir compte d'autres facteurs de risque dans l'évaluation du risque de fracture, tels l'âge, les antécédents de fracture et la prise chronique de glucocorticostéroïdes. Les fractures ostéoporotiques ont des conséquences considérables sur la qualité et l'espérance de vie, de même que sur l'utilisation des services de santé et les coûts associés. La majorité des données d'efficacité des agents prévenant la résorption osseuse ont été obtenues dans une population de prévention secondaire (score T \leq -2.5 et/ou antécédent de fracture ostéoporotique). Depuis la parution de l'étude WHI, l'usage de l'hormonothérapie a connu un déclin majeur. Parmi les autres agents prévenant la résorption osseuse actuellement disponibles, seuls l'alendronate et le risédronate ont démontré une efficacité pour réduire le risque de fractures non-vertébrales, incluant la fracture de la hanche. Des analyses *post hoc* ont montré que l'efficacité de l'alendronate à réduire le risque de fracture non-vertébrales devient apparente après un an de traitement, et six mois pour le risédronate. Ces deux agents semblent sécuritaires à long terme. Bien que la durée de traitement minimale nécessaire ne soit pas encore clairement définie, il importe de souligner que les deux études à ce jour disponibles ayant évalué l'effet de la cessation de l'alendronate et du risédronate ont été réalisées chez des patientes qui avaient été exposées continuellement pour un minimum de trois à cinq ans.

Enfin, les données d'efficacité présentées dans ce chapitre proviennent d'essais cliniques qui ont été réalisés dans des conditions idéales d'adhésion à la thérapie. Il est important d'évaluer la persistance et l'adhésion aux traitements prévenant la résorption osseuse en situation réelle, de même que l'impact de la non-adhésion au traitement sur la survenue de fractures, l'utilisation des services de santé et les coûts directs des soins de santé associés.

CHAPITRE 3 : RECENSION DES ÉCRITS- UTILISATION DES AGENTS PRÉVENANT LA RÉSORPTION OSSEUSE EN SITUATION RÉELLE

3.1 DÉFINITIONS

Tout d'abord, il importe de définir les termes **persistance** et **adhésion**. La recension des écrits nous a permis de constater que la définition de la persistance et de l'adhésion au traitement varient beaucoup d'une étude à l'autre, ce qui peut créer de la variabilité considérable dans les résultats rapportés [157,158]. Les définitions utilisées dans cette thèse sont conformes à celles proposées par *l'International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR)* [159].

La **persistance** consiste en la poursuite d'une thérapie chronique dans le temps [159]. On dira d'un patient qu'il est non-persistant à prendre sa thérapie médicamenteuse s'il a cessé cette dernière sans une recommandation médicale. Dans la plupart des études, la persistance à prendre le traitement est définie de manière dichotomique (oui/non) à un point précis dans le temps, par exemple, un an après l'initiation de la thérapie.

L'**adhésion** se définit comme le niveau de concordance entre le régime thérapeutique prescrit et la prise réelle du médicament par le patient sur une période de temps déterminée [159]. Ainsi, pour être considéré adhérent au traitement, un patient doit respecter tant la fréquence que le mode d'administration (par exemple, pour qu'un patient recevant de l'alendronate à prise quotidienne soit adhérent, il doit non seulement le prendre à tous les jours, mais également le prendre à jeûn). L'adhésion est le plus souvent exprimée en pourcentage de doses consommées (si évaluée au moyen d'un questionnaire) ou disponibles (si évaluée au moyen de banques de données administratives) sur une période de temps donnée.

3.2 ÉVALUATION DE LA PERSISTANCE ET DE L'ADHÉSION AU TRAITEMENT

3.2.1 Manque de généralisabilité des données provenant d'études cliniques

La persistance et l'adhésion au traitement rapportées dans les essais cliniques ayant évalué l'efficacité des agents prévenant la résorption osseuse sont très élevées. La proportion d'individus ayant cessé leur traitement suite à des effets secondaires varie en général de 6 à 15%. De plus, dans la majorité des études cliniques, près de 90% des femmes consommaient plus de 75% ou 80% des doses prescrites sur une période donnée[123,128,136,137,147].

Les données provenant des essais cliniques ne peuvent toutefois pas être généralisées en situation réelle. D'une part, parce que les sujets qui acceptent de participer à un essai clinique sont souvent plus soucieux de leur santé que dans la population générale. D'autre part, parce que les participants à un essai clinique bénéficient d'un encadrement et d'un suivi médical beaucoup plus intensifs qu'en situation réelle.

3.2.2 Données provenant d'études observationnelles

La persistance et l'adhésion aux traitements prévenant la résorption osseuse ont été évaluées dans des études observationnelles utilisant comme source de données des questionnaires ou des banques de données administratives.

3.2.2.1 Questionnaires

Le Tableau 1 à la page 65 présente un résumé des études observationnelles recensées ayant évalué la persistance et l'adhésion aux traitements prévenant la résorption osseuse à partir de questionnaires [4,160-165]. La plupart des études ont été effectuées chez des nouvelles utilisatrices et l'ensemble des études, à l'exception de celle de Papaioannou et al. [4], comprenaient exclusivement des femmes. La proportion d'individus qui rapportent avoir

cessé leur traitement après un an pour l'alendronate et le risédronate à prise quotidienne ainsi que le raloxifène sont en général assez comparables, variant de 19 à 29% pour l'alendronate, 19% pour le risédronate et de 16 à 19% pour le raloxifène. À noter, l'étude de Carr et al. [164] rapporte une proportion d'individus ayant cessé l'alendronate ou le risédronate à prise quotidienne nettement supérieure, soit 59%. La seule étude ayant évalué la persistance à prendre l'etidronate est celle de Papaioannou et al. [4] qui rapporte que seulement 10% des individus avaient cessé leur traitement après un an.

La définition de l'adhésion était très variable d'une étude à l'autre. Plusieurs patientes avouent ne pas se conformer aux consignes de sécurité concernant la prise des bisphosphonates ainsi qu'à la prise à jeûn. Dans l'étude d'Ettinger et al. [160] 14% des femmes ne respectaient pas les consignes de sécurité de se tenir debout durant 30 minutes et 52% ne le prenaient pas à jeûn. Hamilton et al. [161] rapportent que 26% des femmes recevant le risédronate ne suivent pas la posologie convenablement.

Bien que les études effectuées à partir de questionnaires aient l'avantage de pouvoir investiguer plusieurs variables non disponibles dans les banques de données administratives, telles le respect des consignes d'administration ou les raisons d'arrêt de traitement, les données provenant de telles études doivent être interprétées avec prudence. D'une part, les patientes qui acceptent de répondre aux questionnaires sont probablement plus motivées et leurs niveaux d'adhésion et de persistance peuvent être supérieurs à ceux de la population générale [164]. D'autre part, les données sont sujettes à un biais de mémoire ou un biais de désirabilité sociale, ce qui fait qu'elles peuvent être surestimées [166,167].

3.2.2.2 Banques de données administratives

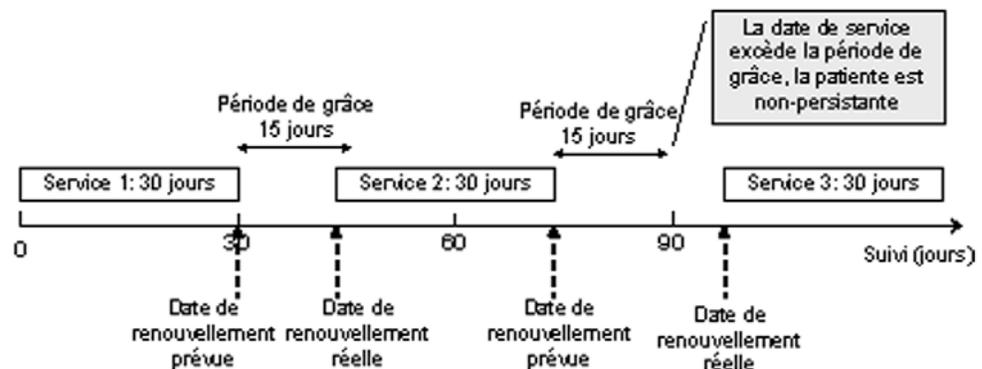
Le Tableau 2 à la page 68 présente un résumé des études observationnelles recensées ayant évalué la persistance et l'adhésion au traitement à partir de banques de données administratives [5,6,168-181]. Malgré qu'elles ne permettent pas d'obtenir de l'information sur certaines variables telles les raisons ayant mené à un arrêt de traitement, un avantage

majeur des banques de données administratives est qu'elles permettent d'obtenir de très larges échantillons, ce qui rend les mesures d'adhésion et de persistance plus représentatives de la population générale.

Persistance

La majorité des études répertoriées ont mesuré la persistance en établissant une période de grâce maximale (variant de 14 à 120 jours), au-delà de laquelle, on considère que le patient a cessé sa thérapie si aucun renouvellement d'ordonnance n'a été effectué. En se servant de la date à laquelle une ordonnance a été servie au patient et de la durée de traitement servie, on établit une date de fin prévue à laquelle le patient devrait venir renouveler son ordonnance. La période de grâce correspond au délai alloué entre la date prévue de renouvellement et la date réelle à laquelle le patient se présente. La Figure 1 illustre la méthode d'évaluation de la persistance en fonction d'une période de grâce maximale.

Figure 1 **Mesure de la persistance en fonction d'une période de grâce maximale**



On peut ensuite évaluer la durée moyenne ou médiane de la persistance à prendre le traitement (en jours), ou encore, la proportion d'individus qui persistent à prendre leur

traitement (ou, inversement, la proportion d'individus ayant cessé leur traitement) après une période fixe (le plus souvent un an après le début de l'étude) [182].

La durée de la persistance, ainsi que la proportion d'individus qui persistent à prendre leur traitement à un moment donné sont sensibles à la longueur des périodes de grâce allouées. En effet, plus ces dernières sont longues, plus la durée de la persistance et la proportion d'individus qui persistent à prendre leur traitement à un moment donné seront élevées. Lo et al. [175] rapportent que, pour une même cohorte de femmes recevant l'alendronate à prise hebdomadaire, en allouant une période de grâce de 30 jours, 58% des femmes avaient cessé leur traitement après un an, comparativement à 42% pour une période de grâce de 120 jours. De façon similaire, Rabenda et al. [178] rapportent qu'après un an, 84% des femmes avaient cessé leur traitement en allouant une période de grâce de 14 jours, alors que pour une période de grâce de trois mois, la proportion de patientes ayant cessé leur traitement chutait à 40%. Malheureusement, rares sont les études qui ont effectué des analyses de sensibilité pour différentes périodes de grâce. Ainsi, il est difficile de comparer la persistance à prendre les agents prévenant la résorption osseuse entre des études ayant alloué des périodes de grâce de durées différentes.

Un autre aspect dont il importe de tenir compte lorsqu'on compare les résultats de la littérature est le type d'utilisateur. En effet, tel que présenté par Ettinger et al. [168], la persistance à prendre le traitement varie considérablement selon qu'il s'agisse de nouvelles utilisatrices, d'utilisatrices prévalentes ou de femmes qui changent d'agent prévenant la résorption osseuse. En effet, la persistance à prendre le traitement est généralement plus faible chez les nouvelles utilisatrices que chez les utilisatrices prévalentes [168], entre autres, parce qu'elles sont plus à risque de développer un effet secondaire ou d'être intolérantes au produit, c'est le phénomène de déplétion des susceptibles (*depletion of susceptibles*) [183,184].

Toutefois, peu importe la durée de la période de grâce allouée, le type de population étudiée et le type de persistance évaluée (persistance à prendre le traitement prescrit initialement ou

persistance à prendre tout traitement), les auteurs s'accordent pour dire que la persistance à prendre les agents prévenant la résorption osseuse est sous-optimale et ce, tant pour les bisphosphonates que la calcitonine et le raloxifène, considérant qu'après un an de suivi, la proportion d'individus ayant cessé la prise de leur traitement est presque toujours supérieure à 50% [5,168,172,173,175,177,178,180]. De plus, on remarque que la proportion d'individus ayant cessé leur traitement dans les études réalisées à partir de banques de données administratives est considérablement supérieure à celle observée dans les études effectuées à partir de questionnaires. Tel que mentionné précédemment, ceci pourrait être dû au fait que les données de provenant de questionnaires sont parfois sujettes à un biais de mémoire ou de désirabilité sociale.

Quelques études ont comparé la probabilité de cessation selon le type d'agent prévenant la résorption osseuse prescrit initialement. Weycker et al. [174] rapportent que, pour une durée de suivi maximale de 5,5 ans, comparativement aux femmes initiant une bisphosphonate à prise hebdomadaire, les femmes ayant initié la calcitonine avaient près de 50% plus de risque de cesser leur traitement (HR 1,49; IC 95% 1,37-1,62), alors que les femmes ayant initié le raloxifène avaient 8% moins de risque d'avoir cessé leur thérapie (HR 0,92; IC 95% 0,85-0,99), en ajustant pour les variables potentiellement confondantes. Penning-van Beest et al. [177] rapportent que, pour une durée de suivi d'un an, il n'y avait pas de différence significative entre la persistance à prendre l'alendronate, le risédronate ou l'étidronate à prise quotidienne, en ajustant pour les variables potentiellement confondantes.

Dans le même ordre d'idées, suite à la mise en marché des bisphosphonates à prise hebdomadaire, quelques études ont comparé la persistance à prendre ces nouveaux agents comparativement aux bisphosphonates à prise quotidienne. Dans l'ensemble des études, la proportion d'individus ayant cessé la prise de bisphosphonates à prise hebdomadaire, lorsque non ajusté, était inférieure à celle observée avec l'alendronate ou le risédronate à prise quotidienne [172,173,177,185]. Les différences variaient de 11 à 26%, selon les études. Dans certaines de ces études, les résultats n'étaient toutefois pas ajustés pour les

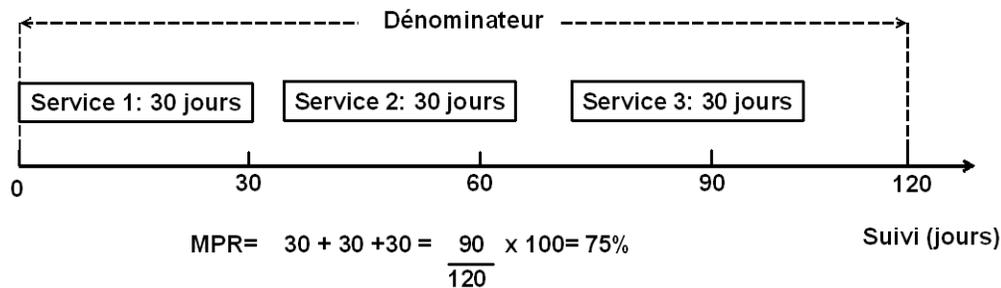
variables potentiellement confondantes [168,173]. Parmi les études ayant effectué des analyses multivariées, les résultats divergent. Penning-van Beest et al. [177] (RR 0,64 ; IC 95% 0,54-0,76) et Cramer et al. [172] (HR 0,75 ; IC 95% 0,67-0,84) rapportent que les femmes initiant une bisphosphonate hebdomadaire avaient un risque significativement plus faible de cesser leur thérapie, comparativement aux femmes initiant une bisphosphonate à prise quotidienne. Par contre, dans l'étude de Weycker et al. [174], comparativement aux femmes initiant une bisphosphonate à prise hebdomadaire, les femmes initiant une bisphosphonate à prise quotidienne n'avaient pas plus de risque de cesser leur traitement (HR 1,04 ; IC 95% 0,98-1,11).

Les études ayant comparé la probabilité de persistance selon le type d'agent prévenant la résorption osseuse prescrit initialement doivent être interprétées avec prudence. D'une part, elles comptaient très peu, voire aucune femme recevant du risédronate à prise hebdomadaire. D'autre part, la majorité de ces études ont évalué la persistance à prendre le traitement initial, c'est-à-dire que les femmes qui changeaient d'agent en cours de suivi ou qui initiaient l'alendronate ou le risédronate à prise quotidienne et qui passaient à la formulation à prise hebdomadaire du même agent en cours de suivi étaient considérées comme non-persistentes [177] à la prise de leur traitement ou étaient exclues [168,172,173] des analyses. Cette méthode risque de sous-estimer la persistance. De plus, chez les utilisateurs de bisphosphonates à prise quotidienne, il est fort probable qu'un nombre important de femmes ayant initié une bisphosphonate à prise quotidienne vont éventuellement être mises sur une bisphosphonates à prise hebdomadaire. Ainsi, il est intéressant de noter que l'étude de Weycker et al. [174], dans laquelle les patientes qui passaient d'une formulation quotidienne à une formulation hebdomadaire étaient censurées plutôt qu'exclues ou considérées comme non-persistentes, est en fait la seule étude n'ayant pas rapporté de différence significative quant à la probabilité d'arrêt de traitement entre les patientes initiant une bisphosphonate à prise quotidienne ou hebdomadaire.

Adhésion

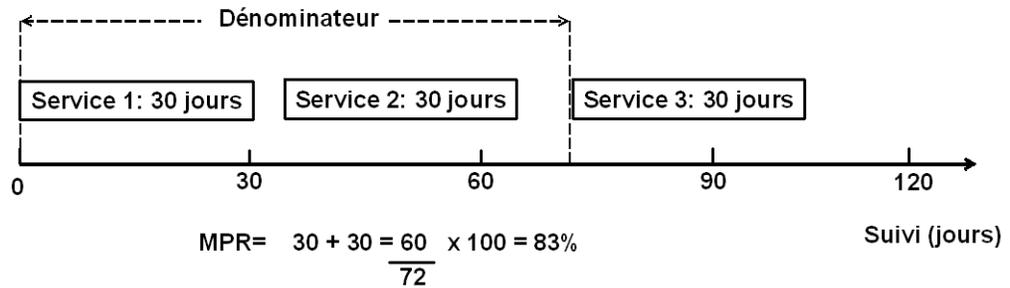
Comparativement à la persistance, il y a une plus grande uniformité entre les études quant à la mesure de l'adhésion. En fait, dans l'ensemble des études recensées, l'adhésion était exprimée sous forme de *medication possession ratio* (MPR) [157], c'est-à-dire le pourcentage de jours pour lesquels une patiente avait en sa possession le médicament sur une période donnée [182]. La Figure 2 illustre la méthode de calcul du MPR.

Figure 2 Mesure de l'adhésion en fonction du Medication Possession Ratio en utilisant une période de temps fixe au dénominateur



Bien que l'ensemble des études répertoriées ont utilisé comme dénominateur une période de temps fixe (la plupart du temps un an), le MPR peut également être calculé en utilisant comme dénominateur la durée entre la date du premier service et la date du dernier renouvellement (Figure 3). Dans ce cas, le MPR est équivalent au *continuous measure of adherence* (CMA) [186,187], un autre type de mesure fréquemment employé dans les études observationnelles ayant évalué l'adhésion aux traitements médicamenteux utilisés pour traiter les maladies chroniques, mais toutefois peu utilisé pour les études évaluant l'adhésion aux traitements prévenant la résorption osseuse. Il est important de noter que les mesures d'adhésion peuvent varier de façon importante selon le dénominateur employé.

Figure 3 Mesure de l'adhésion en fonction du Medication Possession Ratio en utilisant l'intervalle de temps entre les renouvellements au dénominateur



Certains auteurs reprochent au MPR son manque d'information quant à la chronologie des renouvellements. En effet, une patiente qui renouvelle son médicament un mois sur deux sur une période d'un an aura le même MPR qu'une patiente qui a pris son médicament durant deux mois, l'a arrêté complètement pendant six mois et l'a repris par la suite pour quatre mois [157].

Dans la majorité des études ayant évalué l'adhésion aux traitements prévenant la résorption osseuse, le MPR était défini de façon dichotomique et un $\text{MPR} \geq 80\%$ était considéré comme une adhésion optimale [6,169-174,178]. Tel que discuté pour l'évaluation de la persistance, les niveaux d'adhésion et la proportion de patientes ayant maintenu un $\text{MPR} > 80\%$ durant le suivi vont varier selon que l'on effectue l'étude chez des nouvelles utilisatrices ou des utilisatrices prévalentes. Tout comme pour la persistance, tel que présenté par Recker et al. [169], les études réalisées auprès de nouvelles utilisatrices présentent une plus forte proportion de femmes avec un $\text{MPR} < 80\%$.

Tout comme la persistance, l'adhésion aux traitements prévenant la résorption osseuse est sous-optimale. La plupart des études rapportent que pour une durée de suivi d'un an, plus de 50% des patientes présenteront un $\text{MPR} < 80\%$ [169,172,173,178]. La proportion de

patientes présentant un MPR < 80% varie selon le type d'agent prévenant la résorption osseuse ainsi que le régime thérapeutique (prise quotidienne ou hebdomadaire). Weycker et al. [174] rapportent que, pour une durée de suivi maximale de 5,5 ans, comparativement aux femmes initiant une bisphosphonate à prise hebdomadaire, les femmes ayant initié la calcitonine avaient 2,67 fois plus de risque d'avoir un MPR < 80% (HR 2,67; IC 95% 2,50-2,85), alors que les femmes ayant initié le raloxifène ou une bisphosphonate à prise quotidienne n'avaient pas plus de risque d'avoir un MPR < 80%. La plupart des études ayant comparé l'adhésion avec les bisphosphonates à prise quotidienne à celle des bisphosphonates à prise hebdomadaire rapportent une plus grande proportion de femmes avec MPR < 80% chez les utilisatrices de bisphosphonates à prise quotidienne (à part l'étude de Weycker et al. [174]). Toutefois, les études comportent les mêmes problèmes méthodologiques que pour la persistance, c'est-à-dire que certaines d'entre elles ne tenaient pas compte des variables potentiellement confondantes et excluaient ou considéraient comme non-adhérentes les femmes changeant de régime en cours de suivi.

Reprise des agents prévenant la résorption osseuse après un arrêt prolongé

Une proportion considérable des femmes qui sont non-persistantes à prendre leur traitement vont éventuellement le recommencer. Lo et al. [175] ont évalué que, en utilisant une période de grâce de 60 jours, dans les six mois suivant l'arrêt de traitement, 37% des 6672 femmes qui avaient cessé l'alendronate à prise hebdomadaire avaient réinitié un second traitement: 30% ont réinitié l'alendronate à prise hebdomadaire, alors que 7% ont initié un autre agent prévenant la résorption osseuse. De façon similaire, Brookhart et al. [188] ont démontré que, dans une cohorte de 26 636 nouvelles utilisatrices d'agents prévenant la résorption osseuses ayant été considérées non-persistantes en utilisant une période de grâce de 60 jours, 30% d'entre elles avaient réinitié un traitement à l'intérieur de six mois et 50% à l'intérieur de deux ans. La probabilité de recommencer le traitement était plus grande chez les femmes qui avaient persisté pendant au moins six mois : 42% d'entre elles avaient recommencé un traitement à l'intérieur de six mois et 59% à l'intérieur de deux ans. Dans la majorité des cas, les femmes reprenaient le même traitement.

3.3 RAISONS DE LA NON-PERSISTANCE À PRENDRE LE TRAITEMENT

Les données disponibles sur les raisons de non-persistance à prendre les agents prévenant la résorption osseuse proviennent des études réalisées à partir de questionnaires. Dans toutes les études, la raison principale d'arrêt de traitement rapportée par les patientes est la survenue d'effets secondaires [160,162,163,165]. Dans l'étude de Tosteson et al. [163], environ les deux tiers des femmes ayant cessé leur thérapie citaient la survenue d'effets secondaires comme raison principale, alors que dans l'étude de Rossini et al. [165], environ 25% des femmes disaient avoir cessé leur traitement à cause d'effets secondaires. Chez les utilisatrices de bisphosphonates, ces effets secondaires étaient le plus souvent des troubles gastro-intestinaux [160,161] ou des douleurs musculo-squelettiques [160], alors que chez les utilisatrices de raloxifène, on rapporte surtout des bouffées de chaleur ou des crampes dans les jambes [163]. Parmi les autres raisons de non-persistance relatées dans la littérature, on retrouve le manque de motivation [165], la crainte de la survenue d'effets secondaires graves [163,165], la complexité du régime thérapeutique [165], le coût [165], l'impression que le traitement n'est plus nécessaire ou ne donne pas de résultats [163,165], ainsi que le développement d'autres problèmes de santé non reliés au traitement [163,165].

3.4 DÉTERMINANTS DE LA PERSISTANCE ET DE L'ADHÉSION AU TRAITEMENT

Rossini et al. [165] rapportent qu'un antécédent de fracture vertébrale (RR 0,64; IC 95% 0,43-0,82), un score T<-2,5 (0,68; IC 95% 0,56-0,82), la prise de glucocorticostéroïdes (RR 0,69; IC 95% 0,37-0,95) ainsi que la prise d'anti-inflammatoires (RR 0,84; IC 0,65-0,99) étaient associés à un risque statistiquement plus faible de cesser la thérapie. Par contre, ne pas connaître son résultat d'examen de DMO (RR 1,28; IC 95% 1,05-1,59), utiliser des benzodiazépines (RR 1,36; IC 95% 1,23-1,45) ou utiliser des agents gastro-protecteurs (RR 1,24; IC 1,11-1,34) étaient associés à un risque plus élevé de cesser la thérapie. En général, les déterminants de l'adhésion étaient similaires aux déterminants de la persistance. Par

contre, deux prédicteurs supplémentaires ont été identifiés: les femmes ayant eu une ménopause précoce (0,83; IC 95% 0,73-0,95) ou une histoire familiale d'ostéoporose (0,75; IC 95% 0,48-0,98) avaient un risque plus faible d'être non-adhérentes.

Dans l'étude de Lo et al. [175], les femmes ayant eu un examen de DMO (OR 0,64; IC 95% 0,60-0,69) ou ayant reçu de l'hormonothérapie substitutive (OR 0,78; IC 95% 0,73-0,94) dans les deux ans précédant l'initiation d'alendronate avaient moins de risque de cesser la thérapie, alors que les femmes ayant reçu de hautes doses de glucocorticostéroïdes (1,26; IC 95% 1,05-1,51), ayant eu un diagnostic de trouble gastro-intestinal (OR 1,21; IC 95% 1,09-1,36) ou ayant pris des médicaments de plus de huit classes pharmacologiques différentes (OR 1,21; IC 95% 1,10-1,32) dans l'année précédant l'initiation de l'alendronate avaient un plus grand risque de cesser leur traitement. L'âge, un antécédent de fracture ostéoporotique ainsi que le type de prescripteur n'avaient pas d'impact sur la persistance. Malgré qu'ils aient identifié certains déterminants statistiquement significatifs, Lo et al. [175] concluent que ces derniers avaient une faible valeur prédictive : la statistique c du modèle, sur une échelle de 0 à 1 (1=prédiction parfaite), était de 0,58.

Weycker et al. [174] ont identifié que les femmes ayant un antécédent de fracture avaient un risque plus faible de cesser leur thérapie (HR 0,76; IC 0,63-0,92), alors qu'être âgé de plus de 75 ans (HR 1,53; IC 95% 1,44-1,63), ainsi que souffrir de troubles mentaux (les auteurs ne spécifient pas de quel type) (HR 1,08; IC 1,03-1,14) étaient associés à un plus grand risque d'arrêt de traitement. Les déterminants de l'adhésion étaient similaires aux déterminants de la persistance.

Dans l'étude de Penning-van Beest et al. [177], la prise d'anti-inflammatoires non stéroïdiens était associée à une meilleure persistance, alors que la prise d'agents favorisant la motilité gastro-intestinale ou l'usage d'antiacides étaient des déterminants significatifs de non-persistance. Cramer et al. [172] rapportent que les femmes bénéficiant d'une assurance-médicament avec couverture plus large avaient moins de risque de cesser leur

thérapie (HR 0,84 ; IC 95% 0,76-0,93), alors que les femmes recevant un plus grand nombre de médicaments en concomitance avaient plus de risque de cesser leur traitement (HR 1,02 ; IC 95% 1,01-1,04). L'âge et le nombre de comorbidités n'avaient pas d'impact sur la persistance.

Enfin, Solomon et al.[176], en utilisant un MPR > 66% par périodes de 60 jours comme critère d'adhésion optimale, ont observé que le sexe féminin, un examen de DMO subi dans l'année précédant l'initiation de la thérapie ou durant le suivi, une fracture dans l'année précédant l'initiation de la thérapie ou durant le suivi, ainsi que le fait d'avoir résidé dans un établissement de soins de longue durée dans l'année précédant l'initiation de la thérapie étaient des déterminants associés à une meilleure adhésion. Être âgé de plus de 85 ans, ne pas être de race blanche, avoir un indice de comorbidité élevé, un nombre élevé de visites médicales ainsi qu'un nombre élevé de médicaments étaient des déterminants associés à une mauvaise adhésion. Les auteurs concluent toutefois que les déterminants identifiés avaient une faible valeur prédictive, puisque leur modèle n'expliquait que 6% de la variation en adhésion ($R^2 = 0,06$).

En résumé, la recension des écrits montre que la mesure de la persistance et de l'adhésion au traitement varie selon que l'on s'intéresse particulièrement à la prise de l'agent prescrit initialement ou à la prise de tout agent prévenant la résorption osseuse. De plus, la mesure de la persistance et de l'adhésion au traitement est sensible aux méthodes de mesure utilisées, à la période de grâce allouée, au type d'utilisateur (incident ou prévalent) ainsi qu'au type d'agent prévenant la résorption osseuse évalué. Les déterminants de la persistance et de l'adhésion au traitement montre une variabilité importante entre les études. Peu d'études ont identifié des déterminants hautement prédictifs de la persistance ou de l'adhésion au traitement avec les agents prévenant la résorption osseuse.

3.5 IMPACT DE LA NON-PERSISTANCE ET DE LA NON-ADHÉSION AU TRAITEMENT SUR LE RISQUE DE FRACTURE OSTÉOPOROTIQUE

La majorité des études ayant évalué l'impact de la non-persistence et de la non-adhésion aux traitements prévenant la résorption osseuse sur le risque de fracture ostéoporotique qui ont été recensées ont été publiées en 2006 ou 2007, après l'initiation du programme de recherche. Les études seront présentées en fonction de leur année de publication.

Non-persistence

À partir de la banque de données PHARMO des Pays-Bas, Van den Boogaard et al. [179] ont identifié une cohorte de 14 760 femmes ayant initié l'alendronate, le risédronate ou l'etidronate entre le 1^{er} janvier 1996 et le 30 juin 2003. Pour être considérées comme nouvelles utilisatrices, les femmes ne devaient avoir reçu aucune bisphosphonate dans l'année précédant l'entrée dans la cohorte, mais pouvaient avoir reçu de l'hormonothérapie substitutive ou du raloxifène. Les auteurs ont identifié 541 cas de fractures qui ont été appariés à 5283 témoins pour la durée de suivi. La persistence était évaluée en fonction d'une période de grâce correspondant à la moitié de la durée du service antérieur ou 7 jours (la période la plus longue entre les deux). Les variables potentiellement confondantes considérées étaient l'âge, l'année de la fracture, un antécédent de fracture ostéoporotique, l'utilisation d'analgésiques ou d'antidépresseurs. Les auteurs rapportent qu'un an après avoir initié le traitement, comparativement aux femmes non-persistentes, les femmes ayant persisté à prendre leur bisphosphonate durant au moins un an avaient 26% moins de risque de subir une fracture (OR ajusté 0,74 ; IC 95% 0,57-0,95), alors que, deux ans après avoir initié le traitement, les femmes ayant persisté à leur bisphosphonate durant au moins deux ans avaient 32% moins de risque de subir une fracture (OR ajusté 0,68 ; IC 95% 0,47-0,96). Cette étude comporte toutefois des limites majeures. D'une part, seules les fractures nécessitant une hospitalisation étaient considérées. Or, il a été démontré que la majorité des fractures vertébrales et des fractures de l'avant-bras ne seront pas traitées à l'hôpital. En effet, Goere et al.[93] rapportent que sur les 23 657 fractures du poignet survenues au

Canada en 1993, seulement 1715 (7,2%) ont nécessité une hospitalisation. Ainsi, la majorité des fractures identifiées par Van den Boogaard et al. étaient probablement des fractures de la hanche (les auteurs ne mentionnent toutefois pas la distribution des types de fracture identifiées). Or, près de 50% des cas de fractures, comparativement à 37% des témoins recevaient de l'étidronate, une bisphosphonate qui, tel que discuté dans le deuxième chapitre de cette thèse, n'a démontré aucune efficacité pour réduire le risque de fracture de la hanche. On peut donc se demander si les résultats observés n'étaient pas en fait attribuables au type d'agent reçu. De plus, dans leur analyse multivariée, les auteurs n'ont pas tenu compte des comorbidités pouvant accroître le risque de fracture. Enfin, le devis utilisé est inadéquat, puisqu'il est difficile d'assurer une durée d'exposition équivalente pour toutes les patientes jugées non-persistantes.

Dans une étude réalisée à partir de banques de données américaines, Gold et al.[180] ont identifié une cohorte de 4769 femmes ayant initié l'alendronate à prise quotidienne ou hebdomadaire entre le 1^{er} janvier 1997 et le 31 décembre 2001 qu'ils ont suivies pour une période de deux ans. Comparativement aux femmes ayant cessé leur traitement moins de six mois après l'initiation, les femmes ayant persisté durant au moins six mois ont montré une réduction significative du risque de fracture (HR ajusté 0,74 ; IC 95% 0,55-0,99, p=0,045). Les variables potentiellement confondantes considérées étaient l'âge, la présence de maladies endocriniennes ou métaboliques, une maladie du système nerveux, une néoplasie, un diagnostic d'ostéoporose, un antécédent de fracture et la prise concomitante d'autres agents prévenant la résorption osseuse (hormonothérapie, raloxifène ou calcitonine). Encore une fois, cette étude comporte des limites majeures. Pour être considérées nouvelles utilisatrices, les femmes ne devaient pas avoir reçu aucune bisphosphonate dans les six mois précédant l'entrée dans la cohorte. Les auteurs ne mentionnent pas quelle était la proportion de femmes ayant reçu de l'hormonothérapie ou du raloxifène. Ensuite, près de 40% des femmes recevaient une dose préventive d'alendronate (équivalente à 5 mg par jour). De plus, à ce jour, aucune étude clinique n'a montré une efficacité de l'alendronate pour réduire le risque de fracture non-vertébrale après seulement six mois de traitement, donc la période de mesure de persistance choisie

est insuffisante. Finalement, les auteurs rapportent que les femmes ayant un antécédent de fracture dans les six mois avant l'entrée dans la cohorte avaient 16,4 fois plus de risque de subir une nouvelle fracture. Cette association est nettement supérieure à ce qui est rapporté dans la littérature (associations variant d'un facteur de 1,86 à 4 dans les méta-analyses de Kanis et al. [34] et Klotzbuecher et al. [33]), ce qui laisse supposer que certaines des fractures identifiées étaient possiblement des fractures prévalentes survenues avant l'entrée dans la cohorte ayant nécessité un suivi médical subséquent.

Non-adhésion

Dans l'étude de cohorte de Caro et al. [6] (n= 11 249 femmes), réalisée à partir de la banque de données administratives des services de santé de la Saskatchewan, pour une durée moyenne de suivi de deux ans, comparativement aux patientes ayant un MPR<80%, les patientes avec un MPR \geq 80% avaient un risque significativement plus faible de développer une fracture (HR ajusté 0,84, p=0,006). Les analyses ont été ajustées pour l'âge, un antécédent de fracture, l'utilisation antérieure d'agents prévenant la résorption osseuse, l'utilisation de corticostéroïdes oraux. Cette étude a été effectuée auprès d'utilisatrices prévalentes et incidentes, entre 1996 et 2001. En effet, plus de 40% des femmes étaient des utilisatrices prévalentes. Ceci peut biaiser les résultats puisque les auteurs ne mentionnent pas si la fréquence d'utilisatrices prévalentes était différente entre les patientes adhérentes et non-adhérentes. Bien que les auteurs disent avoir tenu compte de cette variable dans leurs analyses, la prise antérieure d'agents n'était évaluée que de façon dichotomique (oui/non). Une autre limite de cette étude est que seulement 11% des femmes recevaient de l'alendronate ou du risédronate, les deux agents ayant montré la meilleure efficacité pour réduire le risque de fracture ostéoporotique non-vertébrale. De plus, dans l'étude, tous les types de fractures, sauf les fractures secondaires à une néoplasie étaient considérées, ce qui a pu surestimer l'incidence de fractures ostéoporotiques. Enfin, toutes les femmes ayant eu une fracture dans le premier six mois de suivi ont été exclues des analyses, ce qui peut générer un biais de sélection.

Une deuxième étude de cohorte (n= 38 120 femmes) réalisée par la même équipe [170] a été effectuée en utilisant cette fois la banque de données américaine *Protocare Sciences* chez des femmes ayant utilisé des agents prévenant la résorption osseuse entre le 1^{er} janvier 1997 et le 30 juin 2002 . Pour une durée moyenne de suivi de 1,7 ans, comparativement aux patientes ayant un MPR $\geq 80\%$, les patientes avec un MPR $< 80\%$ avaient un risque significativement plus élevé de développer une fracture (HR ajusté 1,17, $p < 0,001$). Les analyses ont été ajustées pour l'âge, un antécédent de fracture, un diagnostic d'ostéoporose, l'utilisation antérieure d'agents prévenant la résorption osseuse, l'utilisation de corticostéroïdes oraux. Cette étude présente les mêmes limites que celle de Caro et al. [6]: plus de 60% des femmes étaient des utilisatrices prévalentes, seulement 35% des femmes recevaient de l'alendronate ou du risédronate et tous les types de fractures, sauf les fractures secondaires à une néoplasie étaient considérées. Par contre, contrairement à la première étude, les fractures survenues dans les premiers six mois suivant l'entrée dans la cohorte étaient considérées comme des facteurs de risque et n'étaient pas exclues, ce qui est un avantage par rapport à l'étude de Caro et al. [6].

L'étude de cohorte de Siris et al.[171] (n= 35 537 femmes) est la première à avoir été effectuée exclusivement chez des nouvelles utilisatrices d'alendronate ou de risédronate. L'étude, d'une durée de 24 mois chez des femmes ayant initié une thérapie entre le 1^{er} janvier 1999 et le 31 décembre 2003, a montré que, comparativement à celles ayant présenté un MPR $< 80\%$, les femmes ayant présenté un MPR $\geq 80\%$ avaient un risque significativement plus faible de développer une fracture de tout site (HR ajusté 0,75, $p < 0,001$), une fracture non-vertébrale (HR ajusté 0,76, $p < 0,001$), une fracture de la hanche (HR ajusté 0,56, $p < 0,001$) ou une fracture vertébrale (HR ajusté 0,63, $p < 0,001$). Les analyses ont été ajustées pour l'âge, un antécédent de fracture, diverses comorbidités, ainsi que la prise de divers médicaments pouvant augmenter le risque de fracture. Pour être considérées nouvelles utilisatrices, les femmes ne devaient pas avoir reçu de bisphosphonates durant les six mois précédant leur entrée dans la cohorte, ce qui implique qu'elles pouvaient par contre avoir reçu d'autres agents prévenant la résorption osseuse tels

l'hormonothérapie substitutive, le raloxifène ou la calcitonine. En effet, les auteurs mentionnent que 12% des patientes avaient reçu de l'hormonothérapie dans les six mois précédant leur entrée dans la cohorte. Une autre limite de cette étude est que les auteurs n'ont pas tenu compte du délai minimal pour le délai d'efficacité des bisphosphonates. Ceci a pu avoir comme conséquence de sous-estimer l'association entre la non-adhésion et le risque de fracture.

Dans une étude cas-témoin imbriquée dans une cohorte de 16 033 femmes ayant initié une bisphosphonate, l'hormonothérapie substitutive ou la calcitonine entre le 1^{er} janvier 1998 et le 31 décembre 2003, Weycker et al.[189] ont identifié 453 cas de fracture ostéoporotique, survenues au moins 3 mois après l'initiation de la thérapie qui ont été appariés à 2160 témoins pour l'âge (\pm trois ans) et la date de début de traitement (\pm 90 jours). Comparativement aux femmes ayant présenté un MPR < 30%, les femmes avec un MPR > 90% avaient un risque significativement plus faible de subir une fracture (OR ajusté 0,70 ; IC 95% 0,52-0,93). Les analyses ont été ajustées pour l'âge, un antécédent de fracture, diverses comorbidités, ainsi que la prise de divers médicaments pouvant augmenter le risque de fracture. Près du tiers des patientes recevaient un traitement autre qu'une bisphosphonate et les cas de fractures survenant dans les trois mois suivant l'initiation de traitement ont été exclus de l'étude

Dans une autre étude de cohorte effectuée à partir des banques de données PHARMO des Pays-Bas chez 8822 femmes ayant initié l'alendronate ou le risédronate entre 1999 et 2004, Penning van Beest et al. [181] rapportent que, comparativement aux femmes avec un MPR \geq 80%, les femmes avec un MPR < 80% avaient 41% plus de risque de subir une fracture ostéoporotique au moins six mois après avoir initié leur traitement (HR 1,41; IC 95% 1,04-1,91). Les analyses ont été ajustées pour l'âge, l'année d'entrée dans la cohorte, un antécédent de fracture et la prise de diverses médications pouvant augmenter le risque de fracture. L'étude comporte un problème quant à l'identification des fractures; tout comme l'étude de Van den Boogaard et al.[179] réalisée par la même équipe des Pays-Bas, seules les fractures nécessitant une hospitalisation étaient considérées. Ensuite, les auteurs allouent

un délai de seulement 90 jours pour le début d'efficacité des bisphosphonates et excluent les fractures survenant dans cette période plutôt que de les considérer comme facteurs de risque. En excluant les patients ayant subi une fracture dans les premiers 90 jours, on introduit un biais de sélection, puisqu'on élimine un sous-groupe de patients à haut risque de subir une seconde fracture.

Enfin, Rabenda et al. [178], dans une étude cas-témoin imbriquée dans une cohorte réalisée à partir des banques de données administratives belges, ont évalué l'association entre l'adhésion au traitement avec l'alendronate et le risque de fracture de la hanche dans la première année de traitement chez des femmes ayant initié une thérapie entre avril 2001 et juin 2004. Les auteurs ont identifié 901 cas de fractures appariés à 4505 témoins de même âge et de même durée de suivi. L'adhésion au traitement a été mesurée à partir du MPR mais évaluée de façon continue plutôt que dichotomique. Les auteurs rapportent qu'une meilleure adhésion était associée à un risque plus faible de fracture de la hanche (OR 0,996 ; IC 95% 0,98-0,99), en ajustant pour l'âge, le type de plan d'assurance et le régime posologique (quotidien ou hebdomadaire). Une limite majeure de l'étude est que les résultats n'ont pas été ajustés pour un antécédent de fracture, ainsi que la prise de médicaments ou la présence de comorbidités pouvant augmenter le risque de fracture. De plus, considérant que dans les ERC, l'efficacité de l'alendronate pour réduire le risque de fracture non-vertébrale s'est montrée statistiquement significative après un an de traitement [142], on peut se questionner sur la validité de cette étude. Compte tenu de la courte durée d'exposition ainsi que du manque important de données concernant les facteurs de risque de fracture des patientes, il est possible que les résultats obtenus ne reflètent qu'un risque de fracture de base plus élevé chez les patientes non-adhérentes.

La recension des écrits permet de constater que dans la presque totalité des études effectuées auprès de nouvelles utilisatrices, on n'exigeait qu'une absence d'exposition de six mois aux bisphosphonates et on permettait une exposition au raloxifène ou à l'hormonothérapie. Bien qu'une femme soit une nouvelle utilisatrice d'une bisphosphonate,

elle n'a peut-être pas le même profil d'utilisation si elle a utilisé l'hormonothérapie auparavant comparativement à une femme n'ayant jamais reçu d'agent prévenant la résorption osseuse. Plusieurs études ont utilisé une définition inadéquate des fractures ostéoporotiques. Certaines études, comme celles de Van den Boogaard et al. [179] ou Penning van Beest et al.[181] ont utilisé une définition peu sensible, puisque seules les fractures nécessitant une hospitalisation étaient considérées, ce qui a pu sous-estimer le nombre de fractures. D'autres études, comme celles de Caro et al.[6] ainsi que Huybrechts et al.[170] ont employé une définition qui manquait de spécificité, puisque tous les types de fractures, sauf les fractures secondaires à une néoplasie étaient considérées, ce qui a pu surestimer l'incidence de fractures ostéoporotiques. On remarque également une variabilité quant à la façon d'évaluer les fractures qui surviennent dans les premiers mois de traitement. Certaines études ne semblent pas les avoir analysées différemment des autres fractures, alors que d'autres études les excluaient des analyses ou les considéraient comme des facteurs de risque. Plusieurs variables potentiellement confondantes, particulièrement les comorbidités telles le diabète ou la démence, bien que ces variables soient souvent disponibles dans les banques de données administratives. Enfin, aucune des études répertoriées n'a fait d'analyse de sensibilité pour évaluer l'impact de variables potentiellement confondantes non disponibles dans les banques de données administratives, telles la DMO, le tabagisme, la consommation d'alcool ou l'IMC sur les estimations obtenues.

3.6 IMPACT DE LA NON-PERSISTANCE ET DE LA NON-ADHÉSION AU TRAITEMENT SUR L'UTILISATION DES SERVICES DE SANTÉ ET LES COÛTS DIRECTS DES SOINS DE SANTÉ

Peu d'études ont évalué l'association entre la non-persistance ou la non-adhésion et l'utilisation des services de santé ainsi que les coûts directs des soins de santé. Dans les

trois études recensées [5,170,190], tous les coûts médicaux ont été considérés, même s'ils n'étaient pas spécifiquement reliés au traitement de l'ostéoporose .

McCombs et al. [5] ont comparé les coûts médicaux chez les femmes persistantes et non-persistantes à partir d'une cohorte de 58 109 nouvelles utilisatrices d'agents prévenant la résorption osseuse, dont 91% recevaient de l'hormonothérapie substitutive, 6% recevaient des bisphosphonates et 3% recevaient du raloxifène. Comparativement aux femmes n'ayant pas été persistantes, les femmes ayant complété un an d'usage continu (la période de grâce allouée était de 14 jours) avaient 26% moins de risque d'être admises dans un hôpital pour toute cause ($p < 0,01$) et ont montré un coût moyen d'honoraires des médecins inférieur (différence moyenne de 56 \$ américains, $p < 0,01$), un coût moyen de services hospitaliers externes inférieur (différence moyenne de 38 \$ américains, $p < 0,05$), un coût moyen d'analyses de laboratoire inférieur (différence moyenne de 9 \$ américains, $p < 0,01$) ainsi qu'un coût moyen hospitalier inférieur (différence moyenne de 155 \$ américains, $p < 0,01$). Par contre, les femmes ayant persisté au traitement avaient un coût moyen de services pharmaceutiques supérieur (différence moyenne de 266\$ américains, $p < 0,01$).

Huybrechts et al. [170] ont évalué l'association entre la non-adhésion (définie comme un MPR < 80%) et le risque d'hospitalisation pour toute cause ainsi que les coûts directs des soins de santé (pour toute cause) à partir d'une cohorte formée de 38 120 utilisatrices prévalentes et nouvelles utilisatrices d'hormonothérapie substitutive (65%) et de bisphosphonates (35%). Pour un suivi moyen de 1,7 ans, comparativement aux femmes avec un MPR $\geq 80\%$, les patientes ayant présenté un MPR < 80% avaient un taux significativement supérieur d'hospitalisation pour toute cause (RR 1,37 ; IC 95% 1,32-1,43) et un coût mensuel moyen de services médicaux significativement supérieur (600 \$ américains par mois, comparativement à 340 \$ américains par mois, $p < 0,001$). Les auteurs ne semblent toutefois pas avoir évalué les coûts pharmaceutiques.

Briesacher et al. [190] ont comparé les coûts annuels médicaux (totaux, pharmaceutiques, hospitaliers, services médicaux externes) pour différentes catégories de MPR (0-19%, 20-39%, 40-59%, 60-79%, 80-100%) dans une cohorte de 17 988 nouvelles utilisatrices d'alendronate ou de risédronate. Comparativement aux femmes ayant présenté un MPR entre 0 et 19%, les femmes avec un MPR entre 80 et 100% ont montré un coût moyen de services médicaux externes annuel inférieur (différence moyenne de 445 \$ américains, $p < 0,05$) et un coût moyen hospitalier inférieur (différence moyenne de 3233 \$ américains, non statistiquement significatif), mais un coût moyen de services pharmaceutiques supérieur (différence moyenne de 997 \$ américains, $p < 0,05$). Ainsi, comparativement aux femmes ayant présenté un MPR entre 0 et 19%, les femmes avec un MPR entre 80 et 100% avaient un coût moyen total annuel significativement inférieur (différence moyenne de 859\$ américains, $p < 0,05$).

Comme les patientes ostéoporotiques souffrent fréquemment d'autres comorbidités telles les maladies cardiovasculaires [81], les analyses où tous les coûts médicaux sont considérés, même s'ils ne sont pas spécifiquement reliés au traitement de l'ostéoporose, risquent de surestimer les coûts directement attribuables à l'ostéoporose, puisqu'en fait, seulement une petite portion des coûts totaux est réellement reliée au traitement de l'ostéoporose ou des fractures ostéoporotiques [191]. En effet, dans une étude de cohorte effectuée à partir de banques de données administratives américaines, Orsini et al.[104] ont évalué que chez les femmes ostéoporotiques subissant une fracture au cours de l'année, seulement 25% des coûts médicaux totaux annuels étaient attribuables à l'ostéoporose, alors que chez les femmes ostéoporotiques ne subissant pas de fracture, cette proportion chutait à 7%.

La recension des écrits ne nous a permis d'identifier aucune étude ayant évalué l'association entre la non-persistance ou la non-adhésion et l'utilisation des services de santé et les coûts directement reliés à l'ostéoporose.

3.7 RÉSUMÉ

La revue de la littérature sur l'utilisation des agents prévenant la résorption osseuse montre que la non-persistance et la non-adhésion au traitement semblent hautement prévalentes et ce, malgré l'introduction de l'alendronate et du risédronate à prise hebdomadaire. Il n'existe présentement pas de standard concernant le type de mesure de persistance ou d'adhésion aux traitements prévenant la résorption osseuse, ce qui crée beaucoup de variabilité entre les différentes études. Dans les études de persistance, très peu d'études ont effectué des analyses de sensibilité pour différentes durées de période de grâce. La plupart des études ayant comparé la persistance et l'adhésion au traitement entre l'alendronate et le risédronate à prise quotidienne ou hebdomadaire comptaient très peu de patientes recevant le risédronate à prise hebdomadaire. De plus, la majorité de ces études ont évalué la persistance et l'adhésion au traitement initial, ce qui peut avoir sous-estimé la persistance et l'adhésion aux traitements à prise quotidienne au profit des agents à prise hebdomadaire, puisque plusieurs femmes ayant initié une bisphosphonate à prise quotidienne peuvent avoir été transférées à une bisphosphonate à prise hebdomadaire en cours de traitement. Ainsi, si on ne s'intéresse qu'à la persistance à prendre le traitement initial, on considérera qu'une femme a cessé de prendre son traitement, alors qu'en fait, elle est toujours persistante et n'a fait que changer de type de formulation.

Les causes de la non-persistance et de la non-adhésion sont multifactorielles et n'ont pas encore été clairement explorées. Les études observationnelles visant à évaluer les déterminants de la persistance et de l'adhésion ne sont pas parvenues à identifier des facteurs hautement prédictifs. De plus, les déterminants répertoriés ne sont pas constants d'une étude à l'autre.

Les études ayant évalué l'association entre la non-adhésion et la non-persistance et le risque de fracture ostéoporotique comportaient souvent des problèmes méthodologiques considérables pouvant compromettre la validité des résultats. Tout d'abord, les études ayant évalué l'impact de la non-persistance sur le risque de fracture ont un devis inadéquat. En

effet, il est difficile d'assurer une période d'exposition équivalente pour les patientes jugées non-persistantes à prendre leur traitement. Ensuite, les études répertoriées présentaient souvent des lacunes au niveau de l'identification d'utilisatrices incidentes (inclusion d'utilisatrices prévalentes ou période d'absence d'exposition exgée souvent insuffisante), de même qu'au niveau de la définition des fractures (manque de sensibilité ou de spécificité) et de l'identification des variables confondantes (absence d'ajustement pour des variables potentiellement confondantes habituellement disponibles dans les banques de données). En outre, aucune étude n'a procédé à des analyses de sensibilité pour évaluer l'impact de variables potentiellement confondantes non disponibles dans les banques de données administratives, telles la DMO, le tabagisme, la consommation d'alcool ou l'IMC , sur les estimations obtenues.

Enfin, peu d'études ont comparé l'utilisation des services de santé et les coûts directs des soins de santé chez les patientes adhérentes et non-adhérentes aux agents prévenant la résorption osseuse. De plus, les études recensées n'ont procédé qu'à des analyses où tous les coûts médicaux ont été considérés, même s'ils n'étaient pas spécifiquement reliés au traitement de l'ostéoporose, ce qui risque de surestimer les coûts directement attribuables à l'ostéoporose.

Tableau 1 *Résumé des études ayant utilisé des questionnaires pour mesurer la persistance ou l'adhésion au traitement*

Auteurs	Population	Agents évalués	Mesures	Résultats
Ettinger et al.[160], 1998	n = 812 femmes -Nouvelles utilisatrices	Alendronate die	Persistance et adhésion au traitement initial -Questionnaire téléphonique et banque de données (période de grâce de 30 jours)	- % d'individus ayant cessé le traitement après 8 mois : -Questionnaire : 29% -Banque de données : 35% -14% des femmes ne respectent pas consignes de sécurité - 52% ne le prennent pas à jeûn
Papaioannou et al.[4], 2002	n = 1967 (91% de femmes) -Nouveaux utilisateurs -Participants de l'étude CaMos	HRT 14,9% Étidronate 60,8% Alendronate die 24,3%	Persistance à prendre le traitement initial -Évaluée de façon dichotomique (oui/non) 1, 2 et 3 ans après l'initiation du traitement	- % d'individus ayant cessé le traitement après 1, 2 et 3 ans : HRT : 20%, 25%, 29% Étidronate : 10%, 19%, 28% Alendronate : 22%, 30%, 36%
Hamilton et al. [161], 2003	n = 275 femmes -Nouvelles utilisatrices	Risédrionate die	Adhésion au traitement initial On demande aux patients quand et comment ils prennent le risédronate lors d'une visite de suivi à une clinique d'ostéoporose	-26% des patientes ne respectent pas les instructions

CaMos= étude canadienne multicentrique sur l'ostéoporose; die= une fois par jour; HRT= hormone replacement therapy;

Tableau 1 (suite)

Auteurs	Population	Agents évalués	Mesures	Résultats
Tosteson et al. [163], 2003	n = 956 femmes -Nouvelles utilisatrices	HRT 34,9% Raloxifène 26,8% Alendronate die 38,3%	Persistance à prendre le traitement initial -Évaluée de façon dichotomique (oui/non) par questionnaire téléphonique 4 et 12 mois après l'initiation du traitement	- % d'individus ayant cessé le traitement après une durée moyenne de 7 mois : HRT 26%, Raloxifène :19%, Alendronate 19%
Turbi et al. [162], 2004	n = 902 femmes -Nouvelles utilisatrices	Alendronate die 47% Raloxifène 53%	Persistance à prendre le traitement initial (oui/non) Adhésion au traitement initial (questionnaire de Morisky, test d'autocompliance)	Après un an : -% d'individus ayant cessé le traitement : Alendronate 26%, Raloxifène 16% -Non-Adhésion Alendronate 46%, Raloxifène 31%
Carr et al. [164], 2006	n = 533 femmes -Utilisatrices prévalentes	Bisphosphonate die : 29.6% Bisphosphonate hebdo : 70,4%	Persistance à prendre le traitement initial (oui/non) Adhésion au traitement initial (nombre de comprimés pris dans le mois précédant)	Étude transversale % d'individus ayant cessé le traitement : Bisphosphonate die 59% Bisphosphonate hebdo 28% -Non-adhésion : Bisphosphonate die 51% Bisphosphonate hebdo 53%

die= Une fois par jour; hebdo= hebdomadaire; HRT= hormone replacement therapy;

Tableau 1 (suite)

Auteurs	Population	Agents évalués	Mesures	Résultats
Rossini et al. [165], 2006	n = 9851 femmes -Utilisatrices prévalentes -Patientes référées à des centres de suivi d'ostéoporose	Calcium-Vitamine D 17% HRT 8% Raloxifène 7,9% Clodronate 17,7% Alendronate die 17,3%, hebdo 22,5% Risédronate die 9,5%	Persistance et adhésion au traitement initial Questionnaire administré à l'examen de DMO de suivi.	- % d'individus ayant cessé le traitement après un an : Calcium-Vitamine D 23%, HRT 23%, Raloxifène 16%, Clodronate 29% Alendronate die 21%, hebdo 7% Risédronate die 19% -Adhésion ≤ 80% : Calcium-Vitamine D :48%, HRT 10% Raloxifène 23%, Clodronate 39% Alendronate die 31%, hebdo 16%, Risédronate die 26%

die= Une fois par jour; DMO= densité minérale osseuse; hebdo= hebdomadaire; HRT= hormone replacement therapy;

Tableau 2. Résumé des études ayant utilisé des banques de données administratives pour mesurer la persistance ou l'adhésion

Auteurs	Population	Agents évalués	Mesures	Résultats
McCombs et al. [5], 2004	n= 58 109 -Plus de 90% de femmes -Nouvelles utilisatrices	-HRT 91% -Alendronate, risédronate, étidronate 6%, raloxifène 3%	Persistance à prendre tout traitement -Période de grâce : 14 jours Adhésion à tout traitement -MPR sur période fixe d'un an	Après un an -% d'individus ayant cessé le traitement : HRT 69%, Bisphosphonates 76%, Raloxifène 82% -MPR moyen : HRT 74%, Bisphosphonates 68%, Raloxifène 61%
Caro et al. [6], 2004	n = 11 249 femmes -Nouvelles utilisatrices et utilisatrices prévalentes	-HRT 28% -Étidronate 61% -Alendronate die 11%	Adhésion à tout traitement -MPR sur durée de suivi totale	Pour un suivi moyen de deux ans : --MPR < 80% 51%
Huybrechts et al. [170], 2006	n = 38 120 femmes -Nouvelles utilisatrices et utilisatrices prévalentes	- HRT 65% -Alendronate die/hebdo 33% -Risédronate die/hebdo 2%	Adhésion à tout traitement -MPR sur durée de suivi totale	Pour un suivi moyen de 1,7 an:-MPR < 80% 74%
Cramer et al. [172], 2005	n = 2741 femmes -Nouvelles utilisatrices	-Alendronate die 63% -Alendronate hebdo 27% -Risédronate die 14% -Risédronate hebdo 0%	Persistance à prendre le traitement initial -Période de grâce : 30 jours Adhésion au traitement initial -MPR sur période fixe d'un an	Après un an :-% d'individus ayant cessé le traitement : -Bisphosphonates die : 68% -Bisphosphonates hebdo : 56% -MPR <80% : -Bisphosphonates die : 60%, hebdo : 45%

die= Une fois par jour; hebdo= hebdomadaire; HRT= hormone replacement therapy; MPR= medication possession ratio;

Tableau 2. (suite)

Auteurs	Population	Agents évalués	Mesures	Résultats
Solomon et al. [176], 2005	n = 40 002 (96% de femmes) -Nouvelles utilisatrices	-Alendronate ou risédronate die 47% -Calcitonine 29% -HRT 13% -Raloxifène 6% -Combinaisons 4%	Persistance à prendre tout traitement -Période de grâce : 120 jours	Après un an : % d'individus ayant cessé le traitement 45%
Ettinger et al. [168], 2006 et Recker et al. [169], 2005	n = 211 319 femmes -Utilisatrices prévalentes (n = 180 323) -Nouvelles utilisatrices (n = 24 436) -Changement d'agent (n= 6560)	-Alendronate ou risédronate die 16% - Alendronate ou risédronate hebdo 84%	Persistance à prendre le traitement initial - ≥1 jour de médicament par mois (Ettinger et al.) Adhésion au traitement initial -MPR sur période fixe d'un an (Recker et al.)	Après un an, % d'individus ayant cessé le traitement : -Nouvelles utilisatrices : Prise die 84%, Prise hebdo 69% - Utilisatrices prévalentes : Prise die 61%, Prise hebdo 42% -Changement d'agent : Prise die 81%, Prise hebdo 55% MPR < 80% : -Nouvelles utilisatrices : Prise die 87%, Prise hebdo 75% - Utilisatrices prévalentes : Prise die 65%, Prise hebdo 52% -Changement d'agent : Prise die 85%, Prise hebdo 64%

die= Une fois par jour; hebdo= hebdomadaire; HRT= hormone replacement therapy; MPR= medication possession ratio;

Tableau 2. (suite)

Auteurs	Population	Agents évalués	Mesures	Résultats
Siris et al. [171], 2006	n = 35 537 femmes -Nouvelles utilisatrices	-Alendronate die/hebdo 85% -Risédronate die/hebdo 15%	Persistance à prendre toute bisphosphonate -Période de grâce : 30 jours Adhésion à toute bisphosphonate -MPR sur période fixe de deux ans	À deux ans : -% d'individus ayant cessé le traitement : 80% -MPR < 80% 57%
Brankin et al. [173], 2006	n = 7567 femmes (GPRD) n = 5962 femmes (MEDIPLUS) n = 1801 femmes (DIN-LINK) -Nouvelles utilisatrices	GPRD: -Alendronate ou risédronate die 18% -Alendronate ou risédronate hebdo 48% MEDIPLUS : -Alendronate ou risédronate die 18% -Alendronate ou risédronate hebdo 48% DIN-LINK -Alendronate ou risédronate die 18% -Alendronate ou risédronate hebdo 48%	Persistance à prendre le traitement initial -Période de grâce : 30 jours Adhésion au traitement initial -MPR sur période fixe d'un an	Après un an : % d'individus ayant cessé le traitement : GPRD Régimes die 61%, hebdo 48% MEDIPLUS Régimes die 67%, hebdo 56% DIN-LINK Régimes die 44%, hebdo 30% MPR < 80% : GPRD Régimes die 49%, hebdo 35% MEDIPLUS Régimes die 58%, hebdo 43% DIN-LINK Régimes die 60%, hebdo 52%

die= Une fois par jour; DIN-LINK= Doctors Independent Network database; hebdo= hebdomadaire; GPRD= General Practice Research Database; HRT= hormone replacement therapy; MEDIPLUS= IMS Disease Analyzer; MPR= medication possession ratio;

Tableau 2. (suite)

Auteurs	Population	Agents évalués	Mesures	Résultats
Penning-van Beest et al. [177], 2006	n = 2124 femmes -Nouvelles utilisatrices	-Alendronate die 44% -Alendronate hebdo 16% -Risédronate die 8% -Étidronate 32%	Persistance à prendre le traitement initial -Période de grâce : 30 jours	% d'individus ayant cessé le traitement après un an : - Alendronate die 65% -Alendronate hebdo 48% -Risédronate die 58%- Étidronate 70%
Lo et al. [175], 2006	n = 13 455 femmes - Nouvelles utilisatrices	-Alendronate hebdo	Persistance à prendre le traitement initial -Périodes de grâce : 30, 60, 120 jours	% d'individus ayant cessé le traitement après un an : Période de grâce de 30 jours : 58% Période de grâce de 60 jours : 50% Période de grâce de 120 jours : 42%
van den Boogaard et al. [179], 2006	n= 14 760 femmes -Nouvelles utilisatrices	-Alendronate die 34% -Alendronate hebdo 24% -Risédronate die 4% -Risédronate hebdo 8% -Étidronate 30%	Persistance à prendre le traitement initial -Période de grâce : moitié de la durée du service antérieur ou 7 jours	% d'individus ayant cessé le traitement après un an : -Alendronate die 67%, hebdo 52% -Risédronate die 67%, hebdo 53% -Étidronate 60%

Weycker et al [174], 2006	n = 18 822 femmes -Nouvelles utilisatrices	-Alendronate ou risédronate die 18% -Alendronate ou risédronate hebdo 48%, HRT 15% , Raloxifène 11% Calcitonine 7%	Persistance à prendre le traitement initial -Période de grâce : 90 jours Adhésion au traitement initial: -MPR sur période fixe d'un an	Après un an : -% d'individus ayant cessé le traitement 47% - MPR < 80% : 70%
---------------------------	---	--	---	--

die= Une fois par jour; hebdo= hebdomadaire; MPR= medication possession ratio;

Tableau 2. (suite)

Auteurs	Population	Agents évalués	Mesures	Résultats
Penning-van Beest et al.[181], 2007	n= 8822 femmes -Nouvelles utilisatrices	-Alendronate/risédronate die: 48% -Alendronate/risédronate hebdo: 52%	Adhésion à toute bisphosphonate -MPR sur période fixe d'un an	Après un an : MPR < 80% : 42%
Rabenda et al.[178], 2007	-Nouvelles utilisatrices Étude de persistance : n = 54 807 femmes Étude d'adhésion : n= 29 157 femmes	Étude de persistance : -Alendronate die 29% -Alendronate hebdo 30% -Passage de alendronate die à alendronate hebdo 41% Étude d'adhésion : -Alendronate die 48% -Alendronate hebdo 52%	Persistance à prendre toute bisphosphonate- Période de grâce :2 ,4,5 semaines, 3 mois Adhésion à toute bisphosphonate -MPR sur période fixe d'un an	Après un an : -% d'individus ayant cessé le traitement Période de grâce de 2 sems : 84% Période de grâce de 4 sems 68% Période de grâce de 5 sems : 60% Période de grâce de 3 mois : 40% - MPR < 80% -Alendronate die 60%

				-Alendronate hebdo 43%
Gold et al. [180], 2007	n = 4769 femmes -Nouvelles utilisatrices	-Alendronate die : 58% -Alendronate hebdo : 42%	Persistance à prendre toute formulation d'alendronate -Période de grâce : 30 jours	% d'individus ayant cessé le traitement après un an : -Alendronate die 74% -Alendronate hebdo 64%

die= Une fois par jour; hebdo= hebdomadaire; MPR= medication possession ratio;

CHAPITRE 4 : OBJECTIFS DU PROGRAMME DE RECHERCHE

Tel que mentionné dans l'introduction de la thèse, ce programme de recherche comprenait trois axes de recherche principaux.

4.1 PREMIER AXE DE RECHERCHE

4.1.1 Objectif principal

- Comparer la persistance et l'adhésion au traitement avec les agents prévenant la résorption osseuse (alendronate, risédronate, étidronate, raloxifène, calcitonine intranasale) pour les périodes de 1998-2001 et 2002-2004 chez des femmes québécoises âgées de 70 ans et plus avec un diagnostic d'ostéoporose ou un antécédent de fracture ostéoporotique vivant en communauté;

4.1.2 Objectifs secondaires

- Décrire et comparer le profil d'utilisation des agents prévenant la résorption osseuse entre les périodes 1998-2001 et 2002-2004 ;
- Évaluer les déterminants de la non-persistance et de la non-adhésion au traitement;
- Évaluer l'impact de l'utilisation de différentes périodes de grâce (30, 45 ou 60 jours) sur la mesure de la persistance;
- Comparer la persistance à prendre le traitement initial et la persistance à prendre tout agent prévenant la résorption osseuse
- Pour la période 2002-2004, comparer la persistance et l'adhésion au traitement avec les bisphosphonates à prise hebdomadaire (alendronate et risédronate) et les mêmes bisphosphonates à prise quotidienne;

Suite aux résultats du premier axe de recherche ainsi qu'à la recension des écrits, nous avons décidé de concentrer les deux autres axes sur l'évaluation de l'alendronate et du risédronate.

4.2 DEUXIÈME AXE DE RECHERCHE

4.2.1 Objectif principal

- Évaluer l'impact de la non-adhésion (définie comme une exposition inférieure à 80% du temps de suivi) à l'alendronate et au risédronate sur le risque de nouvelle fracture non-vertébrale (incluant la fracture de la hanche) chez des femmes québécoises âgées de 68 ans et plus vivant en communauté;

4.2.2 Objectifs secondaires

- Évaluer l'impact de la non-adhésion au traitement avec l'alendronate et le risédronate sur le risque de fracture de la hanche chez des femmes âgées vivant en communauté;
- Évaluer l'impact de la non-adhésion au traitement avec l'alendronate et le risédronate sur le risque de fractures non-vertébrales dans un sous-groupe de femmes âgées de plus de 80 ans;
- Vérifier, au moyen d'une analyse de sensibilité, l'impact potentiel de certaines variables confondantes non disponibles dans les banques de données de la RAMQ sur la validité des résultats;

4.3 TROISIÈME AXE DE RECHERCHE

4.3.1 Objectif principal

- Comparer le coût moyen direct des soins (honoraires des médecins, coûts hospitaliers et coûts pharmaceutiques) attribuables au traitement pharmacologique de l'ostéoporose et à la prise en charge des fractures ostéoporotiques chez des femmes

québécoises de 68 ans et plus non-adhérentes (exposition inférieure à 80% du temps de suivi) et adhérentes (exposition supérieure ou égale à 80% du temps de suivi) à l'alendronate et au risédronate;

4.3.2 Objectifs secondaires

- Évaluer les prédicteurs d'utilisation des services médicaux ainsi que les prédicteurs d'hospitalisation pour une fracture;

CHAPITRE 5 : MÉTHODOLOGIE

5.1 SOURCES DE DONNÉES

Les trois axes du programme de recherche ont été réalisés à partir de données provenant des banques de données administratives de la Régie d'assurance maladie du Québec (RAMQ), ainsi que du fichier de Maintenance et Exploitation des Données pour l'Étude de la Clientèle Hospitalière (MED-ÉCHO). Ces deux types de banques de données ont été liées en utilisant le numéro d'assurance maladie crypté (NAM) des patientes, lequel se retrouve dans chacune des banques de données. La liste complète des variables des banques de données administratives de la RAMQ et du fichier MED-ÉCHO qui étaient disponibles pour la réalisation du programme de recherche est jointe à l'Annexe 3.

5.1.1 Banques de données administratives de la RAMQ

Les banques de données de la RAMQ comprennent quatre types de fichiers : 1) le fichier d'admissibilité, 2) le fichier des bénéficiaires, 3) le fichier des services médicaux, 4) le fichier des services pharmaceutiques.

Le **fichier d'admissibilité** contient les dates de début et de fin d'éligibilité au régime général provincial d'assurance médicaments de la RAMQ. Le **fichier des bénéficiaires** contient la date de décès, si applicable. Le **fichier des services médicaux** contient, d'une part, les données démographiques des patients telles que l'âge, le sexe, la région de Centre Local de Services Communautaires de résidence et les trois premières positions du code postal et, d'autre part, les données se rapportant aux services assurés rendus par les professionnels de la santé rémunérés selon le mode « à l'acte » par la RAMQ en milieu hospitalier ou ambulatoire. Ainsi, pour chaque acte médical pour lequel la RAMQ a versé un montant, sera indiqué: la spécialité du professionnel référant, le code d'acte, la date de

l'acte, le code de diagnostic (correspondant aux codes de la neuvième révision de la classification internationale des maladies (CIM-9) [192]), le type d'établissement où l'acte a été effectué (cabinet, urgence, centre hospitalier, CHSLD), le montant payé pour l'acte, le numéro brouillé du professionnel référant, ainsi que la spécialité du professionnel référant. Il est à noter que les codes de diagnostic CIM-9 sont considérés comme des renseignements utiles à la facturation mais ne sont pas obligatoires.

Finalement, le **fichier des services pharmaceutiques** comprend les informations sur les médicaments d'ordonnance couverts par le régime général provincial d'assurance médicaments reçus en milieu communautaire. Pour chaque médicament acheté, on retrouve les informations suivantes : la date de service, le code d'identification numérique de drogue ou *drug identification number* (DIN), le code de dénomination commune, la classification pharmacothérapeutique telle que définie par l'*American Hospital Formulary Service* (AHFS), le code de forme, le code de dose, la durée de traitement, la quantité servie, le coût total du médicament défrayé par la RAMQ (coût du médicament + coût du service – contribution du bénéficiaire), le numéro crypté de la pharmacie où le service a eu lieu ainsi que celui du prescripteur. Ces informations sont colligées par le pharmacien exécutant l'ordonnance.

Les fichiers médicaux et pharmaceutiques de la RAMQ ont été largement utilisés pour des études pharmacoépidémiologiques [193,194]. Depuis janvier 1997, en vertu de la loi sur l'assurance-médicament du Québec, à partir de 65 ans, tous les résidents du Québec sont automatiquement inscrits au régime public d'assurance médicaments de la RAMQ, à moins qu'ils n'optent pour un régime d'assurance privé. En 2004, seulement 6% des personnes âgées de plus de 65 ans détenaient une couverture d'assurance médicaments offerte exclusivement par un régime privé [195].

5.1.2 Fichier MED-ÉCHO

Le fichier MED-ÉCHO contient les données médico-hospitalières relatives aux hospitalisations survenues dans les établissements québécois dispensant des soins généraux

et spécialisés [196]. Les informations concernant les hospitalisations de courte durée (physiques ou psychiatriques) et les chirurgies d'un jour sont compilées par les établissements avant d'être acheminées au Ministère de la Santé et des Services sociaux du Québec. Dans le cadre de ce programme de recherche, les données du fichier MED-ÉCHO disponibles étaient les suivantes: le NAM crypté du bénéficiaire, le type d'établissement, le type de provenance et de destination, la date d'admission, la date de sortie, la durée de séjour, le diagnostic principal et jusqu'à huit diagnostics secondaires (selon les codes de la CIM-9), la date d'accident et le code d'accident (selon les codes de la CIM-9), si applicable.

5.2 MÉTHODOLOGIE DU PREMIER AXE DE RECHERCHE

5.2.1 Définition de la cohorte

La cohorte initiale était composée d'un échantillon aléatoire de 40% de toutes les femmes de 70 ans et plus qui étaient bénéficiaires du régime général d'assurance médicaments de la RAMQ du 1^{er} janvier 1998 au 30 juin 2003. Nous disposons du fichier des services médicaux et pharmaceutiques des femmes pour les cinq ans précédant leur entrée dans la cohorte et jusqu'au 30 juin 2004. Puisque c'est à partir de 65 ans que la majorité des femmes deviennent bénéficiaires de l'assurance médicaments de la RAMQ, fixer l'âge minimal d'entrée dans la cohorte à 70 ans nous permettait d'évaluer la présence de certaines variables dans les 5 ans précédant l'entrée dans la cohorte sans trop réduire la taille de notre échantillon.

5.2.1.1 Population à l'étude

La population à l'étude était constituée de toutes les femmes de 70 ans et plus ayant initié une thérapie avec l'alendronate (10 mg par jour ou 70 mg par semaine), le risédronate (5 mg par jour ou 35 mg par semaine), l'édronate cyclique, le raloxifène ou la calcitonine en vaporisateur intranasal entre le 1^{er} janvier 1998 et le 30 juin 2001 (cohorte 1998-2001) ou entre le 1^{er} janvier 2002 et le 31 décembre 2003 (cohorte 2002-2004). La date d'entrée dans la cohorte était définie comme la date de la première ordonnance.

5.2.1.1.1 Critères d'inclusion

Pour être considérées comme de nouvelles utilisatrices, les femmes ne devaient pas avoir reçu aucun de ces agents, ni d'hormonothérapie substitutive dans l'année précédant l'entrée dans la cohorte. Les femmes devaient avoir été bénéficiaires du régime général d'assurance médicaments de la RAMQ sans interruption durant les cinq ans précédant l'entrée dans la cohorte et devaient avoir eu une réclamation avec un diagnostic d'ostéoporose (CIM-9 733.0) ou un antécédent de fracture ostéoporotique dans les deux ans précédant l'entrée dans la cohorte. Les fractures ostéoporotiques étaient identifiées par la présence d'un code CIM-9 **ou** d'un code de procédure médicale. Tamblyn et al. [194] ont démontré que la sensibilité de l'utilisation de l'un **ou** l'autre de ces codes pour détecter tout type de fracture (excluant les fractures vertébrales) était de 85%.

Types de fractures considérées comme ostéoporotiques

Les types de fractures qui ont été considérées sont présentées dans les Tableaux 1, 2 et 3.

Tableau 1 *Fractures vertébrales*

Localisation	Codes CIM-9	Codes de procédures
Fracture vertébrale, sans mention de lésion médullaire	805.2, 805.4, 805.6, 805.8	9568, 9569, 9570 à 9577

Tableau 2 *Fractures du bassin, de la hanche et du membre inférieur*

Localisation	Codes CIM-9	Codes de procédures
Fracture du bassin	808.0, 808.2, 808.4, 808.8	2578, 2581, 2584, 2580, 2579, 2583, 2771, 2772, 2773, 2707
Fracture du col du fémur (hanche)	820.0, 820.2, 820.8	2675, 2695, 2638, 2687, 2715, 2716, 2714, 2739, 2688, 2689, 2740, 2742, 2660
Fracture de parties autres ou non précisées du fémur	821.0, 821.2	2667, 2690, 2673
Fracture de la cheville	824.0, 824.2, 824.4, 824.6, 824.8	2708, 2727, 9542, 2886, 2887, 2684
Fracture d'un ou de plusieurs os du tarse et du métatarse	825.2	2685, 2709, 2729, 2711, 2691, 2731, 2732

Tableau 3 *Fractures du membre supérieur ou d'une côte*

Localisation	Codes CIM-9	Codes de procédures
Fracture de l'humérus	812.0, 812.2, 812.4	2590, 2605, 2568, 2630, 2606, 2598, 2591, 2592, 2631, 2655, 2607, 2632, 2608, 2633, 2609, 2634, 2640, 2610, 2635, 2912, 2921
Fracture du radius et cubitus	813.0, 813.2, 813.4 (Colles)	2595, 2612, 2636, 2624, 2649, 2569, 2570, 2571, 2585, 2586, 2587, 2588, 2589, 2599, 2645, 2651, 2652, 2653, 2654, 2735, 2736, 2768, 2769, 2361, 2770, 18041, 18042, 18043
Fracture du carpe simple	814.0	2604, 2618, 2642, 2611, 2620, 2643
Fracture des métacarpiens simple	815.0	2600, 2621, 2616, 2601, 2622, 2627, 2646
Fracture d'une côte simple	807.0	Aucun

Ces fractures ont été sélectionnées suite à la revue de littérature et après consultation auprès des médecins qui ont collaboré au programme de recherche, soit un endocrinologue spécialisé en métabolisme osseux (Dr Louis-Georges Ste-Marie), ainsi qu'un orthopédiste (Dr Julio C Fernandès).

5.2.1.1.2 Critères d'exclusion

Pour éviter d'inclure dans la cohorte des femmes ayant un antécédent ou un risque de fracture non relié à l'ostéoporose, les critères d'exclusion suivant ont été appliqués dans les cinq ans précédant l'entrée dans la cohorte:

- Antécédent de polytraumatisme (plus de trois fractures différentes en moins de cinq jours)
- Hyperthyroïdie (CIM-9 242 ou 245.1 ou prise de propylthiouracile ou de méthimazole)

- Hyperparathyroïdie primaire (CIM-9 252 ou code de procédure médicale pour parathyroïdectomie)
- Maladie de Paget (CIM-9 731 ou prise d'alendronate 40 mg par jour, risédronate 30 mg par jour, étidronate 400 mg par jour ou clodronate)
- Insuffisance rénale sévère (CIM-9 581-589 ou code de procédure médicale pour une hémodialyse, une dialyse péritonéale ou prise de sévélamer, calcitriol, doxercalciférol, alfacalcidol, carbonate de calcium à des doses \geq 2000 mg par jour, ou d'hydroxyde d'aluminium)
- Cancer malin (CIM-9 140.0-195.9, 196.0-198.9, 199.0-199.9, 200.0-208.9, 235.0-239.9, 255.6)
- Maladie coeliaque (CIM-9 579.0)
- Syndrome de Cushing (CIM-9 255.0 ou code de procédure médicale pour une adrénalectomie)
- Transplantation d'organe solide (code de procédure médicale pour une transplantation cardiaque, pulmonaire, hépatique ou rénale)

Ensuite, nous avons exclu les patientes ayant reçu des médicaments pouvant causer une ostéoporose secondaire dans l'année précédant l'entrée dans la cohorte :

- Prise chronique de glucocorticostéroïdes oraux (doses équivalentes ou supérieures à 5 mg de prednisone pour une durée de plus de trois mois)
- Prise chronique d'anticonvulsivants (phénytoïne, phénobarbital)
- Prise chronique d'héparine standard ou d'héparine de faible poids moléculaire
- Prise chronique de cyclosporine ou de tacrolimus

Enfin, nous avons exclu les femmes souffrant d'insuffisance cardiaque (CIM-9 428 ou prise de furosémide en combinaison avec la digoxine, un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, la spironolactone ou un beta-bloqueur) ou de démence (CIM-9 290, 294, 331 ou prise de donépézil, rivastigmine, galantamine ou mémantine) étant donné l'espérance de vie limitée associée à ces maladies.

5.2.1.2 Fin de suivi

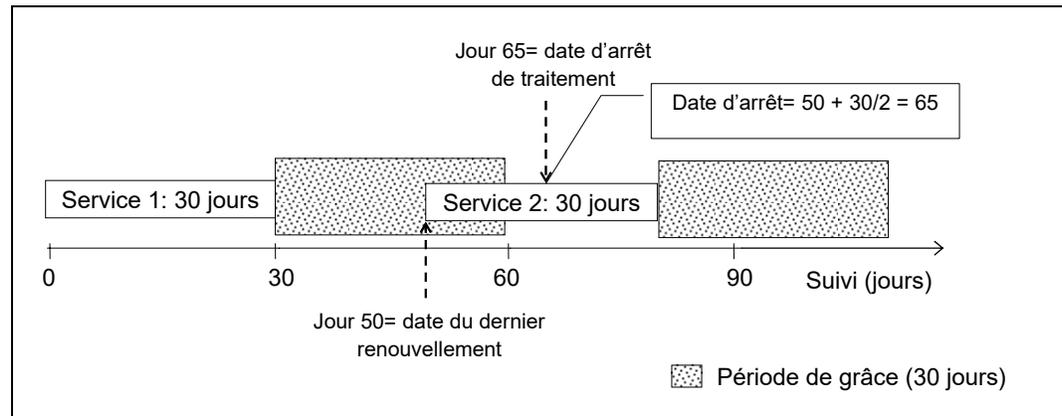
Les patientes étaient suivies pour un maximum de 18 mois ou jusqu'au 31 décembre 2001 (cohorte 1998-2001) ou jusqu'au 30 juin 2004 (cohorte 2002-2004), jusqu'à la survenue d'un critère d'exclusion en cours de suivi, l'admission dans un CHSLD, la perte d'admissibilité au régime d'assurance-médicament de la RAMQ ou la mort.

5.2.2 Mesure de la persistance et de l'adhésion au traitement

Nous avons utilisé les méthodes de mesure les plus rapportées dans la littérature, soit l'emploi d'une période de grâce pour le calcul de la persistance et le MPR sur une période de temps fixe pour le calcul de l'adhésion [182].

Pour la persistance, nous avons employé une période de grâce de 30 jours pour nos analyses principales, puisque c'était la durée maximale la plus souvent utilisée dans les études de persistance répertoriées. Des analyses de sensibilité ont toutefois été effectuées pour évaluer l'effet de périodes de grâce de 45 et 60 jours. Lorsqu'une patiente était non-persistante, sa date d'arrêt de traitement était calculée comme suit : on ajoutait à la date du dernier renouvellement le nombre de jours correspondant à la moitié de la durée de traitement du dernier renouvellement. Par exemple, si la date du dernier renouvellement était le 1^{er} juin et que la durée de traitement était de 30 jours, la date d'arrêt était fixée au 16 juin. La méthode de calcul de la persistance est illustrée à la Figure 1.

Figure 1 Schématisation du calcul de la persistance à prendre le traitement



Pour les analyses principales, les patientes qui changeaient d'agent en cours de suivi, par exemple, celles qui passaient d'une bisphosphonate à prise quotidienne à une bisphosphonate à prise hebdomadaire étaient considérées persistantes si le changement avait été fait à l'intérieur de la période de grâce. Des analyses supplémentaires ont par ailleurs été effectuées pour évaluer la persistance à prendre le traitement initial.

L'adhésion au traitement a été mesurée en utilisant le MPR sur une période fixe d'un an (l'année suivant l'initiation du traitement) et définie de façon dichotomique, en utilisant comme valeur seuil un $\text{MPR} \geq 80\%$ comme critère d'adhésion optimale. Dans le cas où une patiente avait un MPR supérieur à 100%, nous assumions que son MPR était de 100%.

5.2.3 Déterminants de la persistance et de l'adhésion au traitement

Les déterminants suivants ont été évalués, tant pour la persistance que l'adhésion : l'âge à l'entrée dans la cohorte (en continu), un test de DMO ou un antécédent de fracture ostéoporotique dans les deux ans précédant l'entrée dans la cohorte. Nous avons également évalué la présence de facteurs de risque de chute (maladie de Parkinson, hypotension orthostatique, neuropathies, paralysie, épilepsie, cécité, histoire d'accident vasculaire

cérébral, antécédent de chute), le nombre de classes pharmacothérapeutiques AHFS, la prise d'antidépresseurs ou d'anxiolytiques, le nombre de pharmacies, le nombre de médecins, le nombre de visites médicales en externe, ainsi qu'une histoire d'hospitalisation pour toute cause dans l'année avant l'entrée dans la cohorte.

5.2.4 Analyses statistiques

Les caractéristiques des femmes des cohortes 1998-2001 et 2002-2004 ont été comparées avec des tests de Chi-deux pour les variables catégoriques et des tests de T pour les variables continues. Pour les variables continues dont la distribution était non-normale, nous avons comparé les médianes des deux groupes avec un test de Wilcoxon (*Wilcoxon rank-sum test*).

Persistence

Une analyse de survie de Kaplan-Meier a été employée pour comparer le temps avant l'arrêt de traitement entre les deux cohortes. Le *Log-Rank Test* a été utilisé afin de comparer la persistance à prendre les agents prévenant la résorption osseuse des cohortes 1998-2001 et 2002-2004 sur une période de suivi maximale de 18 mois. Des analyses de sensibilité ont été effectuées pour évaluer l'effet de périodes de grâce de 45 et 60 jours ainsi que pour évaluer la persistance à l'agent initial. Ensuite, un modèle de régression de Cox a été utilisé pour estimer un *hazards ratio* pour une période de suivi maximale d'un an [90]. Le modèle a été ajusté pour les déterminants précédemment décrits. Nous avons utilisé une procédure *Stepwise* avec une valeur de $p \leq 0,25$ pour l'entrée dans le modèle et une valeur de $p \leq 0,15$ pour rétention dans le modèle final. Le postulat de proportionnalité des hasards (*proportional hazards assumption*) a été évalué graphiquement, en s'assurant que les deux courbes de survie de la persistance à prendre le traitement des cohortes 1998-2001 et 2002-2004 transformées logarithmiquement (*log-log survival curves*) étaient parallèles. La matrice de corrélation des covariables a également été évaluée pour s'assurer qu'il n'y avait pas de problème de collinéarité.

Enfin, pour évaluer la valeur prédictive du modèle final, nous avons calculé la statistique R^2 généralisée (*generalized R^2 statistic*) [197] .

La formule pour calculer cette statistique est la suivante :

$$R^2 = 1 - e^{-(LRT/n)}$$

Où $LRT = -2\log L(0) - [-2\log L(p)]$

$-2\log L(0)$ = log-likelihood du modèle sans aucune variable

$-2\log L(p)$ = log-likelihood du modèle avec p variables

n = taille d'échantillon

La statistique R^2 généralisée va donner un résultat entre 0 et 1. Plus la valeur est près de 1, plus grande est la valeur prédictive du modèle. La statistique R^2 généralisée n'est qu'un indicateur. Elle ne doit toutefois pas être interprétée comme une proportion de la variation de la variance de la variable réponse expliquée par le modèle.

Adhésion

La probabilité d'avoir un MPR < 80% pour une période d'observation d'un an, en ajustant pour les déterminants précédemment décrits a été évaluée avec une régression logistique multivariée. Nous avons utilisé une procédure *Stepwise* avec une valeur de $p \leq 0,25$ pour l'entrée dans le modèle et une valeur de $p \leq 0,15$ pour rétention dans le modèle final.

Toutes les analyses ont été effectuées avec la version 9.1.3 du logiciel SAS (SAS Institute Inc, Cary, North Carolina) et une valeur de p inférieure à 0,05 a été considérée comme le seuil de signification statistique.

5.3 MÉTHODOLOGIE DU DEUXIÈME AXE DE RECHERCHE

Pour cet axe de recherche, nous avons utilisé un devis cas-témoin imbriqué dans une cohorte. L'utilisation de ce type de devis conduit pratiquement aux mêmes estimations que si la cohorte entière était utilisée, mais à une meilleure efficacité [198]. À titre d'exemple, pour le deuxième axe de recherche, après avoir appliqué les critères d'inclusion et d'exclusion, nous disposions d'une cohorte de 30 259 femmes, parmi lesquelles nous avons identifié 1038 cas de fractures. Si nous avions utilisé un devis de cohorte conventionnel, chaque fois qu'une nouvelle fracture survenait, il aurait fallu inclure dans l'analyse tous les patients encore dans la cohorte au moment de la survenue de la fracture, ce qui aurait fait un total d'observation à analyser d'approximativement $1038 \times 30259 = 31\,408\,842$ observations. Par contre, dans un devis cas-témoin imbriqué dans une cohorte, on identifie tous les cas de fracture, puis aléatoirement, on sélectionne un nombre déterminé de personne-temps à risque de développer la fracture au moment où le cas est survenu (en général de 4 à 20 témoins). Les résultats obtenus seront similaires à ceux observés si on avait utilisé la cohorte entière, sauf que ce devis nécessite un nombre beaucoup plus restreint d'observations, soit $4 \times 1038 = 4132$. C'est pour cette raison que le devis cas-témoin imbriqué dans une cohorte est considéré plus efficace que le devis de cohorte conventionnel [198].

5.3.1 Définition de la nouvelle cohorte

Nous avons obtenu en novembre 2006 une nouvelle cohorte formée de toutes les femmes âgées de 68 ans et plus ayant initié un agent prévenant la résorption osseuse (alendronate, risédronate, étidronate, raloxifène, calcitonine) entre le 1^{er} janvier 2002 et le 31 décembre 2005. Nous disposions du suivi de ces patientes jusqu'au 30 mars 2006. Cette cohorte a été jumelée au fichier MED-ÉCHO pour la même période.

Les résultats du premier axe de recherche (présentés à la section 6.1) ont montré que pour la période de 2002-2004, l'alendronate et le risédronate étaient les agents prévenant la résorption osseuse les plus fréquemment utilisés. De plus, considérant que ce sont les deux seuls agents ayant montré une efficacité pour réduire le risque de fracture non-vertébrale, nous avons décidé de nous concentrer exclusivement sur ces deux agents pour la suite des travaux.

5.3.1.1 Population à l'étude

La population à l'étude était constituée de toutes les femmes de 68 ans et plus ayant initié une thérapie avec l'alendronate (10 mg par jour ou 70 mg par semaine) ou le risédronate (5 mg par jour ou 35 mg par semaine) entre le 1^{er} janvier 2002 et le 31 mars 2005. La date d'entrée dans la cohorte était définie comme la date de la première ordonnance d'alendronate ou de risédronate.

Bien que les critères d'inclusion et d'exclusion étaient similaires à ceux du premier axe de recherche, certaines modifications ont été faites pour la suite des travaux. Le Tableau 4 présente un résumé des changements.

Tableau 4. Résumé des modifications faites au niveau des critères d'inclusion et d'exclusion

	Premier axe de recherche	Deuxième axe de recherche
Critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> -Absence d'exposition aux agents prévenant la résorption osseuse un an avant l'entrée dans la cohorte -Bénéficiaires du régime général d'assurance médicaments de la RAMQ sans interruption durant les cinq ans précédant l'entrée dans la cohorte -Diagnostic d'ostéoporose (CIM-9 733.0) ou un antécédent de fracture ostéoporotique dans les deux ans précédant l'entrée dans la cohorte 	<ul style="list-style-type: none"> -Absence d'exposition aux agents prévenant la résorption osseuse deux ans avant l'entrée dans la cohorte -Bénéficiaires du régime général d'assurance médicaments de la RAMQ sans interruption durant les deux ans précédant l'entrée dans la cohorte -Considéré comme une variable d'ajustement plutôt que comme un critère d'inclusion
Critères d'exclusion	<ul style="list-style-type: none"> -Prise de médicaments pouvant causer une ostéoporose secondaire dans l'année précédant l'entrée dans la cohorte -Insuffisance cardiaque ou démence -N'a pas été évalué 	<ul style="list-style-type: none"> -Considéré comme une variable d'ajustement plutôt que comme un critère d'exclusion -Considéré comme une variable d'ajustement plutôt que comme un critère d'exclusion -Ostéomalacie

5.3.1.1.1 Critères d'inclusion

Pour être considérées comme de nouvelles utilisatrices, les femmes ne devaient pas avoir reçu aucun de ces agents, ni d'étidronate, de raloxifène, de calcitonine, ou

d'hormonothérapie substitutive au cours des deux années précédant l'entrée dans la cohorte. Comparativement au premier axe de recherche, la durée minimale d'absence d'exposition a été augmentée à deux ans plutôt qu'un an étant donné la publication de nouvelles données suggérant un effet résiduel potentiel des bisphosphonates [145]. Les femmes devaient avoir été bénéficiaires du régime général d'assurance médicaments de la RAMQ sans interruption durant les deux ans précédant l'entrée dans la cohorte, plutôt que cinq ans, comme c'était le cas pour le premier axe de recherche, ce qui permettait d'augmenter la taille de l'échantillon.

Pour cet axe de recherche, nous avons décidé d'inclure les femmes même si elles n'avaient pas eu de diagnostic d'ostéoporose ou de fracture ostéoporotique avant l'entrée dans la cohorte, et d'utiliser plutôt ces critères comme des variables d'ajustement.

5.3.1.1.2 Critères d'exclusion

Les critères d'exclusion étaient les mêmes que ceux du premier axe de recherche, à quelques exceptions. D'abord, nous avons ajouté comme critère d'exclusion un diagnostic d'ostéomalacie (CIM-9 268.2). Plutôt que d'exclure les femmes prenant des médicaments pouvant causer de l'ostéoporose secondaire ou souffrant d'insuffisance cardiaque ou de démence, nous avons considéré ces critères comme des variables potentiellement confondantes. La présence d'un critère d'exclusion a été évaluée dans les deux ans précédant l'entrée dans la cohorte.

5.3.1.2 Fin de suivi

Les patientes étaient suivies jusqu'au 31 mars 2006 ou jusqu'à la survenue d'un critère d'exclusion en cours de suivi, l'ajout d'un deuxième type d'agent prévenant la résorption osseuse ou le passage à un agent autre que l'alendronate ou le risédronate, l'admission dans un CHSLD (la date d'admission a été définie comme la première date où un premier service médical a été réclamé avec un code d'établissement correspondant), la perte d'éligibilité au régime d'assurance médicaments de la RAMQ ou la mort.

5.3.2 Identification des cas et des témoins

Les types de fractures considérées comme ostéoporotiques étaient les mêmes que ceux du premier axe, sauf deux exceptions. Premièrement, nous avons décidé de ne pas tenir compte des fractures vertébrales pour l'identification des cas incidents, puisque d'une part, ces fractures sont sous-diagnostiquées, et d'autre part, il nous serait impossible de savoir s'il s'agit de fractures vertébrales incidentes ou prévalentes. De plus, la sensibilité des codes CIM-9 et des codes de procédures n'a jamais été évaluée, contrairement aux autres types de fracture. Deuxièmement, nous avons ajouté la fracture simple de la clavicule (code CIM-9 810.0 ou codes de procédure médicale 02259, 02537).

Considérant que, tel que présenté dans le chapitre 2 de la présente thèse, l'efficacité des bisphosphonates pour réduire le risque de fracture non-vertébrale n'est pas immédiate et s'est montrée efficace après un minimum de six mois pour le risédronate et un an pour l'alendronate, nous avons considéré les fractures incidentes survenant au moins un an après l'entrée dans la cohorte. Comme dans l'étude de Huybrechts et al. [170], les fractures survenant durant la première année étaient considérées comme des facteurs de risque. Ceci est en accord avec une récente revue méthodologique qui suggère que les fractures survenant tôt après le début de la thérapie ne peuvent être associées à la non-adhésion [184]. Nous avons toutefois effectué des analyses de sensibilité pour évaluer l'impact d'une fenêtre de temps plus courte (six mois) ou d'aucune fenêtre.

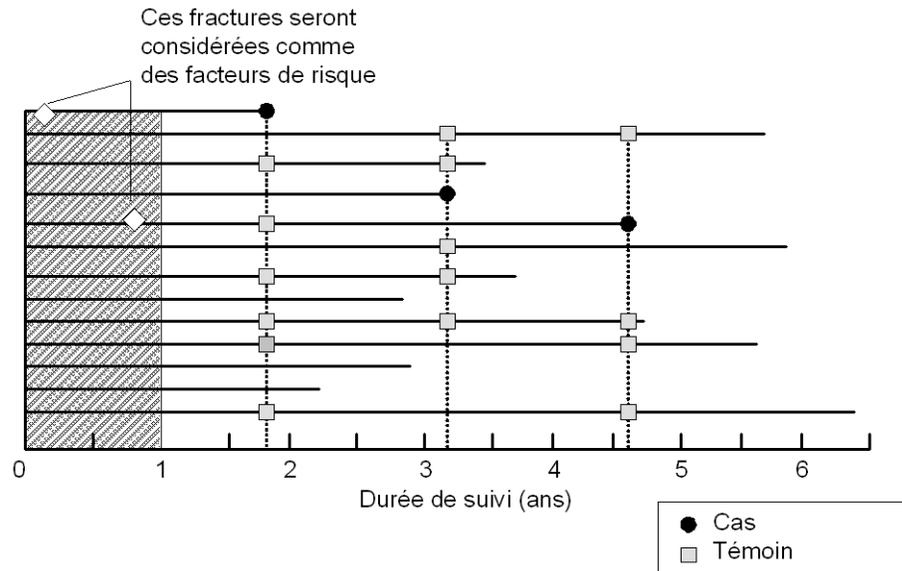
Pour s'assurer d'identifier des cas incidents et non prévalents de fracture, il ne devait y avoir eu aucune réclamation pour ce type de fracture dans les six mois précédant s'il s'agissait d'une fracture de la hanche et dans les trois mois précédant pour les autres types de fractures non-vertébrales.

Pour chaque cas, jusqu'à 20 témoins ont été sélectionnés selon la méthode de *l'incidence density sampling* [199]. Cette méthode implique qu'une même patiente peut être

sélectionnée comme témoin pour plus d'un cas et qu'un cas peut avoir été sélectionné comme témoin avant de devenir un cas. Les témoins ont été appariés au cas pour l'âge (\pm un an) et la durée de suivi.

La date index des cas correspondait à la date de la fracture. La date index des témoins était la date correspondant à la même durée de suivi que leur cas. La Figure 2 illustre le devis utilisé.

Figure 2 Devis du deuxième axe de recherche



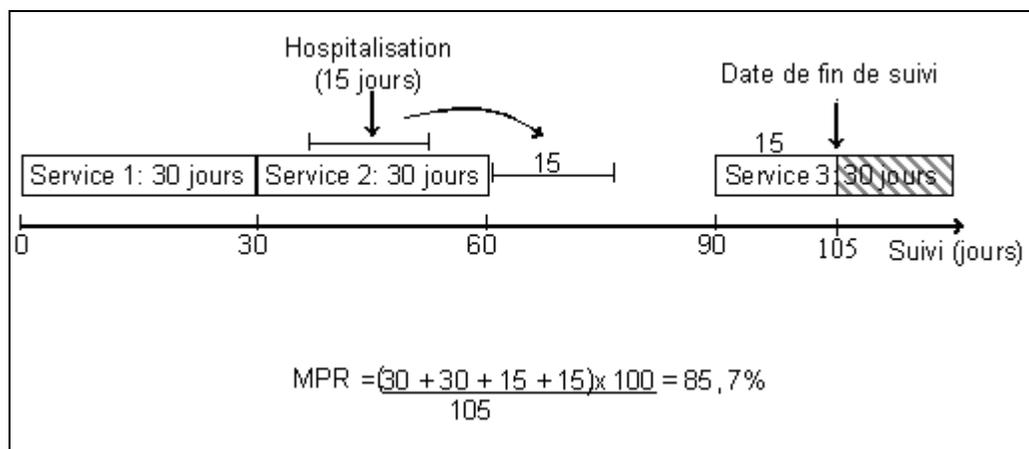
5.3.3 Mesure de l'exposition (non-adhésion)

La revue de littérature ayant montré qu'un nombre considérable de femmes qui cessent leur agent prévenant la résorption osseuse vont éventuellement le réinitier, nous avons jugé que la mesure d'exposition la plus adéquate serait le MPR.

La méthode de calcul du MPR utilisée pour le premier axe de recherche a été légèrement modifiée afin de tenir compte des hospitalisations en cours de suivi. Les durées

d'hospitalisation ont été tirées du fichier MED-ÉCHO. Lorsqu'une femme était hospitalisée moins de deux mois après avoir renouvelé une ordonnance d'alendronate ou de risédronate, nous assumions que son médicament lui avait été fourni lors de son hospitalisation, et ainsi que la patiente avait un MPR de 100% pour la durée de l'hospitalisation. La modification suivante a également été apportée: si la durée de service excédait la date de fin de suivi, la durée était tronquée à la date de fin de suivi, ce qui évitait de surestimer le MPR. La méthode de calcul du MPR est illustrée à la Figure 3.

Figure 3 Schématisation du calcul de l'adhésion



Pour les analyses principales, nous avons défini le MPR de façon dichotomique, en utilisant un $\text{MPR} \geq 80\%$ comme seuil d'adhésion optimale. Nous avons toutefois effectué une analyse de sensibilité pour laquelle le MPR a été défini en trois catégories:

($\text{MPR} < 50\%$, $50\% \leq \text{MPR} < 90\%$, et $\text{MPR} \geq 90\%$).

5.3.4 Variables potentiellement confondantes

Nous avons pris en considération plusieurs variables potentiellement confondantes : le type de régime de bisphosphonate reçu au moment de l'entrée dans la cohorte (hebdomadaire ou

quotidien), un faible revenu (recevoir un supplément de revenu garanti au moment de l'entrée dans la cohorte), avoir passé un examen de DMO ou avoir eu un code diagnostic CIM-9 d'ostéoporose dans l'année avant l'entrée dans la cohorte et durant le suivi, avoir eu une fracture ostéoporotique dans les deux ans précédant l'entrée dans la cohorte ou durant la première année de suivi. Ces variables ont été obtenues à partir du fichier des services pharmaceutiques et du fichier des services médicaux des banques de données administratives de la RAMQ.

Nous avons également identifié la présence de codes diagnostics ou de marqueurs médicamenteux de diverses comorbidités pouvant augmenter le risque de fracture: un facteur de risque de chute (tel que défini pour le premier axe de recherche), la démence, l'arthrite rhumatoïde, l'hypertension, l'hyperlipidémie, l'insuffisance cardiaque, la maladie coronarienne, la maladie cérébrovasculaire, ou la maladie vasculaire périphérique. La présence de ces comorbidités a été évaluée dans l'année précédant l'entrée dans la cohorte ainsi que pendant le suivi. Les codes CIM-9 ainsi que les médicaments utilisés comme marqueurs sont listés dans la méthodologie de l'article. Ces variables ont été obtenues à partir du fichier des services pharmaceutiques et du fichier des services médicaux des banques de données administratives de la RAMQ.

Nous avons aussi ajusté pour le nombre de classes pharmacothérapeutiques AHFS, le nombre de visites médicales en externe, ainsi qu'une histoire d'hospitalisation pour toute cause dans l'année précédant la date index.

Finalement, la prise de médicaments pouvant augmenter le risque de fracture a été considérée, incluant: la prise de glucocorticostéroïdes oraux (une dose équivalente ou supérieure à 5 mg de prednisone par jour durant plus de trois mois dans l'année précédant la date index), l'utilisation chronique d'anticonvulsivants (phénytoïne, phénobarbital, carbamazépine, ou acide valproïque), d'anticoagulants (antagonistes de la vitamine K, héparine standard ou de faible poids moléculaire) ou d'inhibiteurs de la pompe à protons

dans l'année avant la date index. Nous avons aussi répertorié la prise de narcotiques, de benzodiazépines ou d'antidépresseurs dans le mois avant la date index. En effet, tel que discuté dans la revue de la littérature, les médicaments agissant sur le système nerveux semblent augmenter principalement le risque de fracture secondaire à une chute.

5.3.5 Analyses statistiques

Les caractéristiques des cas et des témoins ont été comparées avec des tests de Chi-deux pour les variables catégorielles et des tests de T pour les variables continues. Pour les variables continues dont la distribution était non-normale, nous avons comparé les médianes des deux groupes avec un test de Wilcoxon (*Wilcoxon rank-sum test*).

Nous avons utilisé un modèle de régression conditionnelle pour calculer le rapport de taux (*rate ratio*) de fracture non-vertébrale en association avec un MPR < 80%, en ajustant pour les variables potentiellement confondantes présentées précédemment. Étant donné le nombre important de variables, nous avons utilisé une procédure *Backward* avec une valeur de $p \leq 0,10$ pour rétention dans le modèle final.

Toutes les analyses ont été effectuées avec la version 9.1.3 du logiciel SAS (SAS Institute Inc, Cary, North Carolina) et une valeur de p inférieure à 0,05 a été considérée comme le seuil de signification statistique

5.3.6 Analyses de sensibilité pour évaluer l'impact potentiel de certaines variables confondantes non disponibles dans les banques de données de la RAMQ

Les banques de données administratives de la RAMQ ne contiennent pas d'information sur certains facteurs de risque de fracture tels le tabagisme ou la consommation d'alcool. Or, on peut émettre l'hypothèse que ces facteurs de risque de fracture soient plus prévalents chez les patientes qui sont non-adhérentes. En effet, des études suggèrent que les femmes qui

sont adhérentes à leur médication adoptent en général un style de vie plus sain, c'est le phénomène appelé *healthy user bias* [200].

Pour évaluer l'impact potentiel que ce biais pourrait avoir sur l'association trouvée, nous avons utilisé l'analyse de sensibilité *Rule-out approach*, telle que présentée par Schneeweiss et al. [201]. Cette analyse vise à évaluer quelle serait l'amplitude de l'association entre la variable confondante et l'exposition (dans le cas présent, la non-adhésion) pour que l'association entre la non-adhésion et le risque de fracture observée ait été faussement augmentée, alors quelle aurait dû être de 1.

L'analyse permettra d'obtenir une mesure d'association entre la non-adhésion et la variable confondante non-mesurée en fonction de l'association observée, de l'association estimée entre la variable confondante et le risque de fracture, la prévalence estimée de la variable confondante dans la population à l'étude et la prévalence de l'exposition (dans le cas présent, la prévalence de la non-adhésion dans la population à l'étude).

Soit :

ARR = Mesure d'association observée (obtenue au moyen de la régression logistique conditionnelle multivariée)

RR_{CD} = Mesure d'association estimée entre la variable confondante et le risque de fracture (obtenue à partir de la littérature)

P_C = Prévalence estimée de la variable confondante dans la population (obtenue à partir de la littérature)

P_E = Prévalence de l'exposition observée dans la population à l'étude

On cherche à obtenir OR_{EC} (mesure d'association entre la non-adhésion et la variable confondante)

Ceci nous permettra d'évaluer pour différentes valeurs d'association entre la variable confondante et le risque de fracture (RR_{CD}), quelle est l'amplitude de OR_{EC} nécessaire pour invalider l'association observée entre la non-adhésion et le risque de fracture.

5.3.7 Analyses de sous-groupes

Nous avons procédé à une analyse de sous-groupe afin d'évaluer l'impact de la non-adhésion sur le risque de fracture dans un sous-groupe composé exclusivement de femmes de plus de 80 ans.

Enfin, nous avons effectué une deuxième analyse cas-témoin imbriquée dans la cohorte où seules les fractures de la hanche ont été considérées.

5.4 MÉTHODOLOGIE DU TROISIÈME AXE DE RECHERCHE

5.4.1 Définition de la cohorte

Pour cet axe, nous avons utilisé la cohorte reçue en novembre 2006.

5.4.1.1 Population à l'étude

La population à l'étude était constituée de toutes les femmes de 68 ans et plus ayant initié une thérapie avec l'alendronate (10 mg par jour ou 70 mg par semaine) ou le risédronate (5 mg par jour ou 35 mg par semaine entre le 1^{er} janvier 2002 et le 31 mars 2004 (afin de nous assurer un suivi minimal de deux ans, soit jusqu'au 31 mars 2006). La date d'entrée dans la cohorte était définie comme la date de la première ordonnance d'alendronate ou de risédronate.

5.4.1.1.1 Critères d'inclusion

Les critères d'inclusion étaient les mêmes que ceux du deuxième axe de recherche.

5.4.1.1.2 Critères d'exclusion

Les critères d'exclusion étaient les mêmes que ceux du deuxième axe de recherche. Par contre, puisque nous souhaitions avoir la même durée de suivi et ainsi mesurer l'adhésion et les coûts sur la même période (deux ans) pour toutes les patientes, les patientes ayant développé un critère d'exclusion en cours de suivi, ayant reçu un agent autre que l'alendronate ou le risédronate (à l'exception de la calcitonine intranasale, puisque cet agent peut être utilisé pour le soulagement de la douleur suite à une fracture vertébrale), ayant été admise dans un CHSLD, ayant perdu leur éligibilité à la RAMQ ou décédées en cours de suivi ont été exclues des analyses.

5.4.1.2 Fin de suivi

Les patientes ont été suivies pour une période fixe de deux ans.

5.4.2 Mesure de l'exposition (non-adhésion)

Nous avons utilisé la même méthode de mesure que pour le deuxième axe de recherche. Comme pour les deux autres axes de recherche, un MPR $\geq 80\%$ a été considéré comme seuil d'adhésion optimale.

5.4.3 Mesure du coût direct des soins

Les coûts ont été estimés selon la perspective de l'État, soit celle du gouvernement du Québec. Nous avons employé la méthode *Sum_Diagnosis Specific* [191], c'est-à-dire que seuls les coûts directement attribuables à l'ostéoporose ou au traitement des fractures ostéoporotiques ont été considérés. Nous avons évalué trois composantes des coûts directs des soins de santé : le coût des honoraires des médecins, le coût d'hospitalisation, ainsi que le coût pharmaceutique. Nous ne pouvions considérer les coûts d'institutionnalisation, puisque les médicaments distribués ne sont pas enregistrés dans les banques de données de la RAMQ. De même, il nous était impossible d'évaluer les coûts liés à la réadaptation, tels que les séances de physiothérapie ou d'ergothérapie.

5.4.3.1 Coût des honoraires des médecins

Le coût des honoraires des médecins a été extrait du fichier des services médicaux. Ce coût correspond au montant versé par la RAMQ aux médecins généralistes et spécialistes pour des services médicaux rendus à l'hôpital ou en externe pour le traitement ou le suivi médical d'une fracture ostéoporotique. Après une analyse préliminaire, nous avons décidé de ne pas considérer les actes ou procédures qui avaient comme seul code diagnostic l'ostéoporose (code CIM-9 733.0), puisque ceci nous assurait de ne capter que des actes reliés au traitement de fractures.

Le coût des honoraires a été ajusté à la valeur 2006 en utilisant l'Indice des prix à la consommation du Québec pour les soins de santé (source : Statistiques Canada, CANSIM, mise à jour du 21 juin 2007).

Tableau 5 *Indice des prix à la consommation pour les soins de santé au Québec de 2002 à 2006*

	2002	2003	2004	2005	2006
Soins de santé	100,0	101,4	103,9	105,8	107,3
Variation en % depuis l'année 2002					

5.4.3.2 Coût d'hospitalisation

Toutes les hospitalisations ayant pour diagnostic principal ou comme premier diagnostic secondaire une fracture ostéoporotique survenue durant la période de suivi ont été identifiées à partir du fichier MED-ÉCHO. Le coût d'hospitalisation a été calculé en multipliant la durée d'hospitalisation (obtenue à partir du fichier MED-ÉCHO) par le coût moyen général *per diem* d'hospitalisation pour l'année 2006, soit 762,99\$ (source : Gouvernement du Québec, Ministère de la santé et des services sociaux, direction de l'allocation des ressources, septembre 2007). Le coût moyen général *per diem* inclut les dépenses de fonctionnement des centres d'activités utilisés pour traiter les patients admis à l'hôpital pour des problèmes de santé physique. Ces dépenses sont celles associées aux soins infirmiers (unités de soins, etc.), aux services diagnostiques (imagerie médicale, laboratoire, etc.) et thérapeutiques (bloc opératoire, pharmacie, etc.), aux services administratifs (administration générale, informatique) ainsi qu'aux activités d'hôtellerie (alimentation, buanderie, entretien ménager, etc.) et de soutien à la composante bâtiments (fonctionnement et entretien des installations, de l'équipement médical, etc.). On n'y retrouve pas les dépenses d'immobilisation ni celles de rémunération médicale.

5.4.3.3 Coût pharmaceutique

Le coût des médicaments a été obtenu à partir du fichier des services pharmaceutiques. Ce coût correspondait au coût total remboursé par la RAMQ au pharmacien pour l'exécution d'une ordonnance (coût du médicament + coût de l'honoraire professionnel facturé par le pharmacien – contribution du bénéficiaire). Les coûts considérés étaient ceux reliés au remboursement d'alendronate, de risédronate, de suppléments de calcium et de vitamine D,

ainsi que de calcitonine intranasale. Ce coût n'a pas été ajusté pour l'inflation, puisque de 1994 à 2007, une politique de non-augmentation du prix des médicaments inscrits à la Liste des médicaments de la RAMQ était en vigueur.

5.4.4 Variables potentiellement confondantes

Les variables potentiellement confondantes suivantes ont été évaluées : l'âge (≥ 80 ou < 80 ans), la région de résidence [190] (si le deuxième caractère du code postal est le chiffre 0, on considère qu'il s'agit d'une région rurale, sinon d'une région urbaine), avoir passé un examen de DMO (oui/non), avoir eu un code diagnostic CIM-9 d'ostéoporose (oui/non), avoir un antécédent de fracture ostéoporotique, le score de maladie chronique (*chronic disease score* (CDS)) [202] et la présence d'un facteur de risque de chute (tel que défini dans les axes de recherche précédents). En se basant sur la distribution des scores observés, le CDS a été stratifié en quatre catégories ($CDS = 0$, $0 < CDS < 5$, $5 \leq CDS < 10$, et $CDS \geq 10$). Ce score est calculé à partir des médicaments utilisés pour des maladies chroniques durant une période de 12 mois. Un score est attribué en fonction de la sévérité de la maladie. Il a été démontré que le CDS est un bon prédicteur de coûts de santé et du risque d'hospitalisation [202]. Ces variables potentiellement confondantes ont été évaluées dans l'année précédant l'entrée dans la cohorte, à l'exception de l'âge et de la région de résidence (au moment de l'entrée dans la cohorte) et l'antécédent de fracture (dans les deux ans précédant l'entrée dans la cohorte).

L'utilisation des services de santé dans l'année précédant l'entrée dans la cohorte a également été prise en considération, soit le nombre de visites médicales en externe (> 13 ou ≤ 13 ; cette valeur seuil correspondait au 75^e percentile de la distribution du nombre de visites), ou une hospitalisation pour toute cause (oui/non).

Enfin, pour la modélisation du coût des médicaments, nous avons également tenu compte du type de plan d'assurance médicaments (supplément de revenu garanti maximal, supplément de revenu partiel ou aucun supplément de revenu). En effet, pour les patients

recevant un supplément de revenu garanti maximal, la portion du coût des médicaments remboursée par la RAMQ est plus grande.

5.4.5 Analyses statistiques

5.4.5.1 Caractéristiques démographiques et utilisation des services médicaux antérieurs

Les caractéristiques des patientes avec un MPR $\geq 80\%$ et des patientes avec un MPR $< 80\%$ ont été comparées avec un test de Chi-deux pour les variables catégorielles et un test de T pour les variables continues. Pour les variables continues dont la distribution était non-normale, nous avons comparé les médianes des deux groupes avec un test de Wilcoxon (Wilcoxon rank-sum test).

5.4.5.2 Modélisation des coûts moyens prédits

Comme c'est typiquement le cas avec les coûts de santé [203], tel que présenté dans le Tableau 6, la distribution des coûts observés était non-normale et asymétrique vers la droite. L'emploi d'une régression linéaire ordinaire pour modéliser les coûts prédits n'était donc pas optimal.

Tableau 6 *Distribution des coûts observés*

	Coûts d'honoraires médecins	Coûts des d'hospitalisation	Coûts pharmaceutiques
Moyenne	44 \$	457 \$	802 \$
Médiane	0 \$	0 \$	846 \$
Mode	0 \$	0 \$	32 \$
Coefficient de dissymétrie (<i>skewness</i>)	9,08	11,79	1,34
Test de Kolmogorov- Smirnov pour la normalité	p< 0,01	p< 0,01	p< 0,01

5.4.5.2.1 Coûts d'honoraires des médecins et coûts hospitaliers

Puisque l'incidence de fracture est faible, la majorité des patientes n'ont pas eu recours aux services d'un médecin et n'ont pas été hospitalisées pour une fracture, et par conséquent n'ont pas généré de coûts : seulement 9 % des femmes ont eu des coûts d'honoraire des médecins non-nuls et 3% des patientes ont eu des coûts hospitaliers non-nuls. Étant donné la forte proportion de coûts nuls, nous avons décidé de modéliser les coûts d'honoraire des médecins ainsi que les coûts d'hospitalisation avec un *two-part model* [203,204].

Le *two-part model* a été implanté en suivant les étapes proposées par Afifi et al. [204] :

1. Régression logistique multiple effectuée sur tout l'échantillon où y (probabilité d'utiliser un service médical)=1 si coûts d'honoraires des médecins non-nuls (si patiente a reçu au moins un service médical pour le traitement d'une fracture) ou $y=0$ si coûts d'honoraires des médecins nuls (si patiente n'a reçu aucun service

médical pour le traitement d'une fracture). On ajoute au modèle les variables potentiellement confondantes décrites à la section 5.4.5.

2. En utilisant les coefficients dérivés à partir du modèle défini à l'étape 1, on calcule pour chaque patiente sa probabilité d'utiliser un service médical, en supposant que toutes les femmes de l'échantillon sont non-adhérentes ($\text{MPR} < 80\%$), mais sans changer les autres covariables.
3. Toujours en utilisant les coefficients dérivés à partir du modèle défini à l'étape 1, on calcule pour chaque patiente sa probabilité d'utiliser un service médical, en supposant que toutes les femmes de l'échantillon sont adhérentes ($\text{MPR} \geq 80\%$), mais sans changer les autres covariables.
4. En n'incluant que les patientes ayant eu des coûts non-nuls, on effectue une régression gamma, où la variable dépendante sera le coût prédit des services médicaux (conditionnel à l'utilisation de services médicaux), la variable indépendante sera l'adhésion et les variables d'ajustement seront les covariables présentées au point 5.4.5.
5. En utilisant les coefficients dérivés à partir du modèle défini à l'étape 4, on calcule pour chaque patiente un coût prédit conditionnel à l'utilisation de services médicaux, en supposant que toutes les femmes de l'échantillon sont non-adhérentes ($\text{MPR} < 80\%$), mais sans changer les autres covariables.
6. En utilisant les coefficients dérivés à partir du modèle défini à l'étape 4, on calcule pour chaque patiente un coût prédit conditionnel à l'utilisation de services médicaux, en supposant que toutes les femmes de l'échantillon sont adhérentes ($\text{MPR} \geq 80\%$), mais sans changer les autres covariables.
7. Pour chaque patiente, on multiplie la probabilité d'avoir recours à un service médical obtenue à l'étape 2 par le coût prédit conditionnel obtenu à l'étape 5, on obtient le coût prédit si la patiente a un $\text{MPR} < 80\%$.

8. Pour chaque patiente, on multiplie la probabilité obtenue à l'étape 3 par le coût prédit conditionnel obtenu à l'étape 6, on obtient le coût prédit non conditionnel si la patiente a un MPR $\geq 80\%$.
9. Pour chaque patiente, on fait la différence entre le coût obtenu à l'étape 7 et le coût obtenu à l'étape 8.

Tableau 7 Exemple de calcul du coût prédit à partir du two-part model

Patiente A	Première partie (A) : Régression logistique	Deuxième partie (B): Régression gamma	Coût prédit non conditionnel (produit de A et B)
	Probabilité d'utiliser services médicaux (entre 0 et 1)	Coût prédit conditionnel (si la patiente utilise un service médical)	
si MPR < 80%	0.15	500 \$	75 \$
si MPR $\geq 80\%$	0,10	450 \$	45 \$

La différence de coût attribuable à un MPR < 80% est donc : 75 \$ - 45\$ = 30\$

10. Finalement, on fait la moyenne des différences obtenues.

Nous avons utilisé la même méthode pour l'implantation du *two-part model* pour modéliser les coûts hospitaliers.

Le choix d'une régression gamma pour la deuxième partie du *two-part model* s'est basé sur l'algorithme proposé par Manning et al. [205]. Les étapes proposées pour le choix de la meilleure distribution sont les suivantes :

Faire une régression linéaire dans laquelle $y = \ln(\text{coûts})$ et les variables indépendantes sont le MPR et les variables potentiellement confondantes.

Si le coefficient de kurtosis (coefficient d'aplatissement) des résidus (y observé- y prédit) de la régression linéaire est nettement supérieur à 3 (valeur du kurtosis pour une distribution normale), il est préférable de modéliser les coûts avec une régression linéaire et de transformer les coûts pour obtenir $y = \ln(\text{coûts})$. Si le coefficient de kurtosis des résidus est environ de 3 ou moins, un modèle linéaire généralisé (generalized linear model) est à favoriser.

Pour déterminer quel type de distribution utiliser (Poisson, Gamma, Gaussienne), il faut effectuer un test de Park modifié :

$$\ln(y_i - \hat{y}_i)^2 = \lambda_0 + \lambda_1 \ln(\hat{y}_i) + v_i$$

L'estimation du coefficient λ_1 indique le type de distribution à utiliser :

$\lambda_1 = 0$ Non-linéaire avec estimateurs des moindres carrés

$\lambda_1 = 1$ Poisson

$\lambda_1 = 2$ Gamma

$\lambda_1 = 3$ Inverse-Gaussienne

Pour les coûts des honoraires médicaux, le coefficient de kurtosis des résidus était de -0,92 et le coefficient λ_1 était de 2,1. Nous avons donc opté pour l'emploi d'une régression gamma.

Pour les coûts hospitaliers, le coefficient de kurtosis des résidus était de -0,47 et le coefficient λ_1 était de 1,5. Nous avons donc opté pour l'emploi d'une régression gamma.

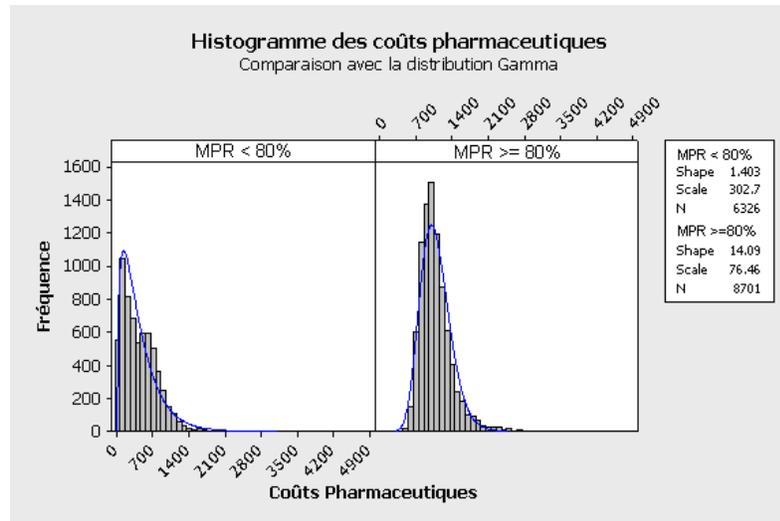
5.4.5.2.2 Coûts pharmaceutiques

Toutes les patientes de la cohorte avaient reçu au moins une ordonnance d'alendronate ou de risédronate. Comme toutes les patientes avaient un coût de médicaments non-nul, il n'était pas nécessaire d'employer un *two-part model*. La distribution des coûts pharmaceutiques étant fortement influencée par le niveau de MPR, nous avons décidé d'appliquer à nouveau l'algorithme de Manning et al. [205] pour le choix du modèle, mais de faire les tests séparément pour les patientes avec un MPR < 80% et un MPR ≥ 80%.

Pour les patientes avec un MPR < 80%, le coefficient de kurtosis des résidus était de -0,38 et le coefficient λ_1 était de 1,2. Pour les patientes avec un MPR ≥ 80%, le coefficient de kurtosis des résidus était de 3,14 et le coefficient λ_1 était de 2,9.

Tel que présenté à la Figure 4, l'évaluation graphique de la distribution des coûts chez les patientes ayant un MPR < 80% et chez celles ayant un MPR ≥ 80% confirme qu'un modèle de régression gamma semble adéquat.

Figure 4. Comparaison de la distribution des coûts pharmaceutiques avec la distribution gamma



Nous avons utilisé les étapes suivantes pour évaluer la différence de coûts pharmaceutiques moyenne attribuable à la non-adhésion [204]:

1. Effectuer une régression gamma
2. En utilisant le modèle de régression gamma défini à l'étape 1, on force toutes les femmes de l'échantillon à être non-adhérentes ($MPR < 80\%$). Ceci nous permet d'obtenir pour chaque femme un coût prédit si la patiente a un $MPR < 80\%$.
3. Toujours en utilisant le modèle de régression gamma défini à l'étape 1, on force toutes les femmes de l'échantillon à être adhérentes ($MPR \geq 80\%$). Ceci nous permet d'obtenir pour chaque femme un coût prédit si la patiente a un $MPR \geq 80\%$.
4. Pour chaque patiente, on fait la différence entre le coût obtenu à l'étape 2 et le coût obtenu à l'étape 3.
5. Finalement, on fait la moyenne des différences obtenues

5.4.5.2.3 Intervalles de confiance

Pour obtenir des intervalles de confiance autour des différences de coûts mesurées, un bootstrap non-paramétrique avec 1000 répétitions a été utilisé. Les bornes de l'intervalle de confiance 95% ont été estimées à partir de la méthode des percentiles empiriques: la borne inférieure correspond à la valeur du 2,5^e percentile de la distribution et la borne supérieure correspond à la valeur du 97,5^e percentile de la distribution obtenue suite au bootstrap.

Toutes les analyses ont été effectuées avec la version 9.1.3 du logiciel SAS (SAS Institute Inc, Cary, North Carolina).

5.5 CONSIDÉRATIONS ÉTHIQUES

Le programme de recherche a été évalué et approuvé par le Comité d'éthique de la recherche des sciences de la santé de l'Université de Montréal. Le certificat d'éthique est joint à l'Annexe 2.

CHAPITRE 6 : RÉSULTATS – MANUSCRITS

Les résultats des trois axes du programme de recherche sont présentés dans les manuscrits suivants :

6.1 DISCONTINUATION OF ANTIRESORPTIVE THERAPIES: A COMPARISON BETWEEN 1998-2001 AND 2002-2004 AMONG OSTEOPOROTIC WOMEN

Blouin J, Dragomir A, Ste-Marie LG, Fernandes JC, Perreault S.

J Clin Endocrinol Metab 2007; 92: 887-894.

6.2 IMPACT OF NON-COMPLIANCE WITH ALENDRONATE AND RISEDRONATE ON THE INCIDENCE OF NONVERTEBRAL OSTEOPOROTIC FRACTURES AMONG ELDERLY WOMEN

Blouin J, Dragomir A, Moride Y, Ste-Marie LG, Fernandès JC, Perreault S.

Br J Clin Pharmacol 2008 (epub ahead of print)

6.3 COMPARISON OF DIRECT HEALTHCARE COSTS RELATED TO THE PHARMACOLOGICAL TREATMENT OF OSTEOPOROSIS AND TO THE MANAGEMENT OF OSTEOPOROTIC FRACTURES AMONG COMPLIANT AND NON-COMPLIANT WOMEN: A POPULATION-BASED STUDY

Blouin J, Dragomir A, Fredette M, Ste-Marie LG, Fernandès JC, Perreault S. Osteoporosis International (soumis, mars 2008)

L'auteure principale confirme sa contribution à la définition des cohortes, aux analyses statistiques, à l'interprétation des résultats, ainsi qu'à l'écriture des manuscrits.

Les références citées dans les articles se retrouvent à la fin de chaque article.

PREMIER AXE DE RECHERCHE

**6.1 DISCONTINUATION OF ANTIRESORPTIVE THERAPIES: A COMPARISON
BETWEEN 1998-2001 AND 2002-2004 AMONG OSTEOPOROTIC WOMEN**

Article publié dans *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*

Copyright 2007, The Endocrine Society

Reproduit avec la permission de *The Endocrine Society*

(permission de l'éditeur en annexe)

**Discontinuation of Antiresorptive Therapies:
A Comparison between 1998-2001 and 2002-2004 among Osteoporotic Women**

Julie Blouin, MSc¹; Alice Dragomir, MSc¹; Louis-Georges Ste-Marie, MD²;
Julio Cesar Fernandes, MD² ; Sylvie Perreault, PhD¹
Faculty of Pharmacy¹ and Faculty of Medicine², University of Montreal, Quebec, Canada

Short title: Discontinuation of Antiresorptive Therapies

Key terms: Osteoporosis, Discontinuation, Non-Adherence, Administrative databases;

Number of words (text): 3676

Number of words (abstract): 257

Number of references: 34

Number of tables: 4

Number of figures: 2

Correspondence and requests for reprints should be addressed to:

Sylvie Perreault, PhD

PO Box 6128, Centre-Ville Station

Montreal, Quebec, Canada

H3C 3J7

Tel: 514 343-6111 ext. 1-3149

Fax: 514 343-6120



This study was funded by the Canadian Institutes of Health Research
(Ottawa, Ontario, Canada)

6.1.1 Abstract

Context: Studies having reported high rates of discontinuation of antiresorptive therapies (ART) may not reflect their actual utilization.

Objectives: We compared probability of discontinuation among women aged 70 years or older with a diagnosis of osteoporosis or recent osteoporotic fracture having started ART (alendronate, risedronate, cyclical etidronate, raloxifene, nasal calcitonin) between 1998-2001 or 2002-2004.

Patients and Methods: We constructed two cohorts of women using Régie de l'assurance maladie du Québec databases. Discontinuation was defined as a lapse of ≥ 30 days after completion of a refill. Switching from one ART to another was allowed. Probability of discontinuation was estimated using Kaplan-Meier analysis. Multivariate Cox models were used to identify potential determinants of ART discontinuation over 1 year.

Results: After 1 year, probability of discontinuation was slightly lower in the 2002-2004 cohort than in the 1998-2001 cohort; 52.2% versus 57.5% ($p < 0.001$). This difference remained significant after adjusting for determinants [adjusted rate ratio (RR) 0.92, 95% confidence interval (CI) 0.87-0.98]. Significant determinants of ART discontinuation within 1 year included bone mineral density testing (RR 0.77; CI 0.73-0.82) performed within two years prior to initiation of therapy, and having consulted more than 2 pharmacies (RR 1.15; CI 1.06-1.25) in the year prior to starting therapy. In the 2002-2004 cohort, when switching was allowed, women initiating a once-weekly regimen of alendronate or risedronate did not show a different one-year risk of discontinuation than women initiating daily regimens of the same drugs (RR 0.90; CI 0.82-1.00).

Conclusions: Even if new dosing regimens were introduced, discontinuation of ART among osteoporotic women remains high.

6.1.2 Introduction

Despite the availability of a wide range of effective therapies, there is a major gap in treating women with established osteoporosis [1,2]. Among the minority of osteoporotic women being treated, discontinuation and non-adherence with therapy are common [3-5]. Discontinuation and non-adherence with antiresorptive therapies (ART) have been associated with smaller decreases in bone turnover markers [6], smaller bone mineral density (BMD) gains [6-8] and an increased risk of fractures [9-11].

In the past few years, important changes have taken place in the pharmacotherapy of osteoporosis in Quebec and around the world. First, once-daily alendronate was given provincial drug formulary status in January 1998. It was followed by raloxifene, and nasal calcitonin, which were both given provincial drug formulary status in April 2000, and by once-daily risedronate, as of January 2001. Then, to improve tolerance and convenience, a once-weekly regimen of alendronate was listed in February 2002, followed by a once-weekly regimen of risedronate in June 2003. Furthermore, in July 2002, the Women's Health Initiative [12] trial concluded that when used only for the prevention of postmenopausal osteoporosis, the risks of hormone replacement therapy may outweigh the benefits. Since 2002, a major decline in hormone replacement therapy and continued rise in bisphosphonate prescribing have been reported [13].

From a population-based study, we aimed to compare probability of discontinuation and non-adherence levels between women aged 70 years or older having started ART for treatment of osteoporosis between 1998-2001 and 2002-2004. Our second objective was to identify potential determinants of discontinuation and non-adherence.

6.1.3 Methods

6.1.3.1 Data Sources

This cohort study used a 40% random sample of women aged 70 years and over registered in the administrative databases of the Régie de l'Assurance Maladie du Québec (RAMQ), which administers public health care insurance programs in the province of Quebec, Canada. RAMQ databases contain four types of files. First, the admissibility file lists date of the beginning and end of eligibility to the program. Second, the beneficiary file contains information about date of death, if such is the case. Third, the medical services file includes fee-for-service claims for inpatient and ambulatory medical services and contains demographic information (gender, age) as well as the nature of the medical act, date, site where the act was performed (office, emergency room, hospital), and diagnostic code according to the International Classification of Diseases, ninth revision (ICD-9) classification [14]. Codes for surgical procedures are assigned according to the Canadian classification of diagnostic, therapeutic, and surgical procedures [15]. The medical services file provides information on services distributed to all residents of Quebec. Fourth, the pharmaceutical file contains data on all drugs listed on the RAMQ drug formulary dispensed to community living patients insured by RAMQ for drugs. In 2004, about 94% of Quebec residents aged 65 and older were covered by the RAMQ drug plan [16]. The pharmaceutical file includes the generic name, the drug identification number, strength, form, quantity, date and duration of therapy, as indicated by the community pharmacist who filled the prescription. The RAMQ medical and pharmaceutical files have been validated for research and have been frequently used for pharmacoepidemiologic studies [17,18].

Since alendronate, risedronate, cyclical etidronate, raloxifene and nasal calcitonin are listed on the regular section of the RAMQ drug formulary, no specific criteria must be met for their prescription and they can be prescribed by any physician. Persons covered by the RAMQ drug plan must pay an annual premium, whether or not they purchase prescription

drugs, depending on net family income. In 2004, the annual premium varied from \$0 to \$460 CAN [16]. In addition, each month they purchase prescription drugs, insured persons pay a deductible and a co-insurance corresponding to 25% of the cost of drugs until they reach a maximum monthly contribution which, in 2004, varied from \$16.66 to \$69.92 CAN, regardless of the number of drugs received [16]. RAMQ's usual policy for prescriptions for chronic medications such as osteoporosis therapies is a 30-day initial prescription followed by monthly refills over a 6-month to one-year period. There was no difference in co-payment or in refill practice between the 1998-2001 and 2002-2004 cohorts.

6.1.3.2 Cohort definition

An initial cohort of 62,533 women was identified from the RAMQ pharmaceutical file. To be eligible, women needed to have been newly treated with either alendronate, risedronate, cyclical etidronate, raloxifene or nasal calcitonin between January 1st, 1998, and June 30th, 2001 (1998-2001 cohort), or between January 1st, 2002 and December 31st, 2003 (2002-2004 cohort). The date of the first prescription of ART was defined as the index date. New users were women with neither ART nor hormone replacement therapy dispensed in the year preceding the index date. Women were required to be at least 70 years of age at the time of index date and to have been continuously insured by the RAMQ drug plan for at least 5 years prior to the index date.

We were interested in secondary prevention of osteoporosis: we included women with a diagnosis of osteoporosis (ICD-9 code 733.0) or an osteoporotic fracture (ICD-9 or medical procedure code for a spine, rib, humerus, radius, cubitus, carpal-hand, pelvis, hip, femoral shaft, ankle, tarsus or metatarsus fracture) within 2 years prior to the index date. The estimated sensitivity of the use of either diagnostic or procedure code in RAMQ medical file to detect any type of fracture is 85.0% [19]. Women receiving 5 mg of alendronate daily were not included, considering the little evidence supporting the efficacy of this dosage in secondary prevention of osteoporosis.

We excluded women having suffered from polytraumatism (more than 3 fractures in a 5-day lapse). We also excluded women who suffered from other disorders of bone metabolism such as hyperthyroidism (ICD-9 code 242 or 245.1, or drug markers), primary hyperparathyroidism (ICD-9 code 252 or medical procedure codes for exploration and excision of the parathyroid), Paget's disease (ICD-9 code 731, or drug markers), severe renal impairment (ICD-9 codes 581-589, medical procedure codes for hemodialysis or peritoneal dialysis, or drug markers), malignant cancer (ICD-9 codes 140.0-195.9, 196.0-198.9, 199.0-199.9, 200.0-208.9, 235.0-239.9, 255.6), celiac disease (ICD-9 code 579.0), Cushing's disease (ICD-9 code 255.0 or a medical procedure code for adrenalectomy), or solid organ transplant (medical procedure code for a lung, cardiac, hepatic, or kidney transplant) in the 5 years preceding the index date [20].

In addition, we excluded women taking medications that may cause secondary osteoporosis such as chronic use of oral glucocorticoids (≥ 5 mg of equivalent prednisone per day during at least 3 months), continuous use of anticonvulsants (phenytoin or phenobarbital), standard or low-molecular-weight heparin or immunosuppressive therapy (cyclosporine, or tacrolimus) during the year preceding the index date.

Finally, we excluded women with congestive heart failure (ICD-9 code 428 or drug markers) or dementia (ICD-9 codes 290, 294, 331 or drug markers) in the 5 years preceding the index date, because of the limited life expectancy associated with these diseases.

The two final cohorts consisted of 6,032 women for the 1998-2001 cohort and 4,130 women for the 2002-2004 cohort. For both cohorts, subjects were followed for a maximum of 18 months, or until the end of the study period, which was December 31st, 2001 for the first cohort or June 30th, 2004 for the second cohort, or occurrence of an exclusion criterion, admission in a long term public health care institution, loss of eligibility to the RAMQ drug plan, or death. The study protocol was approved by the University of Montreal's Research and Ethics Committee and the Commission d'accès à l'information du Québec.

6.1.3.3 Assessment of Probability of Discontinuation and Non-adherence Level

We developed a program that used data on dispensing date, amount of medication supplied, prescription duration, and type of ART [21]. Discontinuation was defined as having no ART dispensed within 30 days after the end date of a previous prescription for any type of ART. The discontinuation date was set at one-half the last prescription's length of supply. Women who switched from one ART to another within 30 days were still considered persistent with non-exclusive use. Concomitant use of different ART was allowed. In sensitivity analyses, we examined the effect of using 45 and 60-day grace periods on probability of discontinuation. We also assessed one-year probability of discontinuation without allowing switching from the initial ART (exclusive use).

Non-adherence level was evaluated using a Medication Possession Ratio (MPR) [21]. MPR was defined as the percentage of days of ART supply during the first year of follow-up. MPR were calculated for women having had at least 1 year of follow-up, regardless of whether they had discontinued therapy. A woman was considered non-adherent if she had a MPR < 80%. This threshold was chosen since it had been frequently used in other studies [9,10,22,23].

6.1.3.4 Determinants

We assessed several potential determinants of discontinuation and non-adherence with ART: age at the index date, BMD testing or osteoporotic fracture within 2 years prior to the index date, as well as risk of fall, number of different therapeutic drug classes, use of antidepressants or anxiolytics, and health care services use in the year prior to index date. The risk of fall was defined as having an ICD-9 code or taking drugs for Parkinson's disease, having an ICD-9 code for orthostatic hypotension, peripheral neuropathy, functional limitation such as paralysis, epilepsy, blindness, stroke, or having a history of fall. The number of different therapeutic drug classes was defined according to the American Hospital Formulary Service (AHFS) classification. Health care services use included the number of pharmacies, physicians, outpatient medical visits as well as any

hospitalization. For the number of different therapeutic drug classes and health care services use, we compared probability of discontinuation and non-adherence among high users (those in the fourth quartile of the distribution) and others.

6.1.3.5 Statistical Analysis

Women characteristics at baseline were compared using chi-square tests, Student t-tests and Wilcoxon rank sum tests. Probability of discontinuation was estimated using Kaplan-Meier failure time analysis. Multivariable stepwise Cox regression and logistic regression analyses were used to evaluate determinants of discontinuation and non-adherence at one year, respectively. We used a criterion of p-value=0.25 for entry and a p-value=0.15 for retention of a variable in the final models. Generalized R^2 statistic was computed to evaluate how strongly the determinants selected in the final models were related with the risk of discontinuation and non-adherence. Ranging from 0 to 1, the R^2 statistic is closer to 1 when covariates are strongly associated with the dependent variable [24]. Statistical significance was defined at an α level of 0.05. All analyses were performed using SAS software, version 9.1.3 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA).

6.1.4 Results

6.1.4.1 Population Characteristics

As shown in Figure 1, a total of 6,032 women for the 1998-2001 cohort and 4,130 women for the 2002-2004 cohort were identified as being newly treated with ART for secondary prevention of osteoporosis. Characteristics of women at baseline in each cohort are presented in Table 1. For both cohorts, most of the women were included on basis of osteoporosis diagnosis alone. In the 1998-2001 cohort, 24.6% of women had sustained an osteoporotic fracture in the past 2 years, compared to 19.6% in the 2002-2004 cohort ($p<0.001$). The patterns of use of ART varied significantly between the two cohorts. The use of alendronate and risedronate rose from 60.7% in the 1998-2001 cohort to 84.2% in the 2002-2004 cohort ($p<0.001$). Once-weekly regimens of alendronate and risedronate, not

available in the 1998-2001 cohort, accounted for 58% of initial prescriptions of ART in the 2002-2004 cohort.

Compared to the 1998-2001 cohort, women in the 2002-2004 cohort were about 20% more likely to have undergone BMD testing in the 2 years prior to index date ($p < 0.001$). Women in the 1998-2001 cohort used slightly more health care services than women in the 2002-2004 cohort.

Women characteristics at baseline according to the initial ART are presented in Table 2. In the 1998-2001 cohort, compared to those having initiated other types of ART, women for whom the initial ART was nasal calcitonin were older and were 40% more likely to have sustained osteoporotic fractures, but about 30% less likely to have had BMD testing in the past two years. In the 2002-2004 cohort, compared to others, women having initiated ART with nasal calcitonin were also older, and were about 60% more likely to have sustained osteoporotic fractures, and about 50% less likely to have had BMD testing in the past two years.

6.1.4.2 Probability of Discontinuation

Cumulative probability of discontinuation of ART increased rapidly during the first year of treatment for the two cohorts (Figure 2). Kaplan-Meier analysis showed that the unadjusted probability of discontinuation was lower in the 2002-2004 cohort than in the 1998-2001 cohort ($p < 0.001$). After 6 months, 45.8% of women in the 1998-2001 cohort had discontinued ART, compared to 39.4% in the 2002-2004 cohort. After 1 year, probabilities were 57.5% and 52.2%, respectively. Cumulative probability of discontinuation tended to stabilize over time and reached 64.3% (1998-2001 cohort) and 60.5% (2002-2004 cohort) after 18 months. Sensitivity analyses using different grace periods showed similar patterns of discontinuation between 12 and 18 months. After 18 months, using gaps of 45 or 60 days, probabilities of discontinuation were 57.3% and 53.1%, respectively for the 1998-2001 cohort, compared to 54.5% and 51.6%, respectively for the 2002-2004 cohort.

One-year probabilities of discontinuation according to the initial ART with non-exclusive and exclusive use are presented in Table 3. Not allowing switching increased the overall probability of discontinuation by 3.3% in the 1998-2001 cohort and 8.8% in the 2002-2004 cohort. Most switches in the 2002-2004 cohort were due to women changing from a daily regimen of alendronate or risedronate to a weekly regimen of the same drug. Indeed, among women who switched from alendronate once-daily to another ART, 91.4% of them switched to once-weekly alendronate. Among women who switched from risedronate once-daily, 75.4% of them switched to once-weekly risedronate.

As shown in Table 4, after controlling for determinants, women initiating ART in the 2002-2004 period still showed a slightly lower rate ratio (RR) of stopping therapy (RR 0.92; 95% confidence interval (CI) 0.87-0.98) than women in the 1998-2001 cohort.

6.1.4.3 Determinants of discontinuation

In the 1998-2001 cohort, compared to those whom initial ART was once-daily alendronate or risedronate, women initiating ART with nasal calcitonin had a 2.23 higher risk to stop therapy, whereas no statistically significant difference was found for women initiating ART with raloxifene or cyclical etidronate (Table 4, Model 1). In the 2002-2004 cohort, compared to those whom initial ART was once-daily alendronate or risedronate, women initiating ART with cyclical etidronate had a 1.34 higher risk to stop therapy, those initiating with nasal calcitonin had a 1.97 higher risk, whereas no statistically significant difference was found for women initiating ART with once-weekly alendronate or risedronate or raloxifene (Table 4, Model 2).

Other determinants included in the final Cox models yielded similar RR for both periods. Considering both cohorts together (Table 4, Model 3), BMD testing performed within two years prior to index date was associated with a 23% lower risk of discontinuation. Having used >2 dispensing pharmacies in the year prior to index date was associated to a 15% higher risk of discontinuation. Age on the index date, risk of fall, and number of outpatient

medical visits were not related to the risk of stopping ART. Even if some of them were statistically significant, in concert, determinants included in the final models were weakly associated with discontinuation (generalized R^2 statistic varied from 1.2 to 3.6%).

6.1.4.4 Non-adherence

Unadjusted chi-square test showed that the percentage of women with a MPR < 80% was slightly lower in the 2002-2004 cohort, compared to the 1998-2001 cohort (39.2% vs 42.3%, $p=0.010$), respectively. However, after controlling for potential determinants, this difference was no longer significant (odds ratio (OR) 0.93; 95% CI 0.84-1.03).

6.1.4.5 Determinants of non-adherence

Determinants included in the final stepwise logistic regression models showed similar associations to those observed in the Cox models. Considering both cohorts together, BMD testing performed within two years prior to index date was associated with a 33% lower risk of non-adherence. Age on the index date, a risk of fall, and having used >2 dispensing pharmacies in the year prior to index date were not related to the risk of non-adherence. Even if some of them were statistically significant, determinants included in the final logistic regression model were weakly associated with non-adherence (R^2 for the model including both cohorts together was 1.0 %).

6.1.5 Discussion

Overall, probability of discontinuation and non-adherence with ART for both cohorts were high. After adjusting for determinants, we found a slight reduction of the risk of discontinuation in the 2002-2004 cohort, compared to the 1998-2001 cohort, but there was no statistically significant difference for the non-adherence level. In the 2002-2004 cohort, after one year of follow-up, more than 50% of women had stopped their therapy and about 40% had a MPR < 80%.

Compared to once-daily regimens, initiating ART with once-weekly regimens of alendronate and risedronate was not associated with a significantly lower probability of discontinuation. Women initiating raloxifene had a similar risk to stop their therapy than women initiating once-daily alendronate or risedronate. We have shown that women initiating ART with nasal calcitonin tended to be frailer and had the highest probability of discontinuation. It is possible that, in some cases, nasal calcitonin was used for analgesia instead of for the treatment of osteoporosis [25].

Other studies having evaluated discontinuation and non-adherence with ART since the introduction of once-weekly regimens of bisphosphonates using administrative databases showed varying results according to their definition of end of continuation, the grace period or adherence threshold used, and whether switching to another drug was allowed [22,23,26,27]. Lo et al. [26] found that using 30-day or 120-day gaps in the same cohort of women yielded to a 16% variation in the probability of discontinuation, compared to a 60-day gap.

Among studies having used a grace period of 30 days, Peening-van Beest et al. [27] found a one-year overall probability of discontinuation among new users of bisphosphonates (alendronate, etidronate and risedronate) of 57.1% for non-exclusive use and 63.5% for exclusive use. These results are comparable to ours for both non-exclusive and exclusive use. Cramer et al. [23] reported one-year discontinuation probability with exclusive use of 55.8% for once-weekly alendronate and 68.3% for once-daily alendronate and risedronate. This difference with our results for once-daily regimens can be explained by the fact that they excluded women who switched from the analyses. Both Peening-van Beest et al. and Cramer et al. found in multivariate analyses that women on weekly alendronate were less likely to discontinue therapy compared to those on daily regimen of alendronate or risedronate. However, these studies did not include women on once-weekly risedronate, which showed a higher one-year probability of discontinuation than once-weekly alendronate in our cohort. Moreover, we have shown that evaluating discontinuation with only exclusive use overestimates probability of discontinuation among women initiating

once-daily bisphosphonates, since a considerable percentage of women on these drugs will switch to a once-weekly regimen of the same drugs. Lo et al.[26] also reported that a considerable subset of women restarted bisphosphonate or other osteoporosis therapy within 6 months of presumed discontinuation.

Our non-adherence results differ from those of two other studies, although we used the same MPR threshold of 80% over a one-year period [22,23]. Cramer et al. [23] found that 44.7% of women on weekly bisphosphonates had a MPR < 80%, compared to 59.3% of women on daily regimens. Recker et al. [22] reported that 74.8% of women starting on weekly bisphosphonates and 86.8 % of those starting on daily bisphosphonates had a MPR< 80%. However, these studies only assessed non-adherence with exclusive use instead of allowing switching as we did.

Similar to other studies [26,28] , we identified determinants that, even if statistically significant, appeared to be weakly associated with the risk of discontinuation or non-adherence. However, we believe that these determinants can provide insights into implementing strategies to reduce discontinuation and improve adherence with ART. Our results confirm that BMD testing performed prior to initiation of therapy is associated with a lower risk to stop therapy and to be non-adherent [26,28,29]. We found that women consulting the highest number of different pharmacies had a higher risk of discontinuing therapy. This highlights the importance of promoting continuity of care and health care professional-patient communication. Studies have reported that a better monitoring of patients by health care professionals could enhance adherence and persistence to ART [30] and that patients who had received a good education about their disease were less likely to discontinue treatment [31].

Our study had some limitations. Firstly, there was a lack of some clinical data, especially concerning BMD findings. Also, RAMQ databases did not allow us to assess the reasons for ART discontinuation. Thus, we could not know if ART were discontinued following

advice from physicians. However, results from a large survey carried out in 1985 postmenopausal women indicated that among women having stopped ART, less than 10% reported that it was following recommendation of a physician [32].

Also worth mentioning, we used different markers to identify conditions that might have been miscoded or simply not recorded in the RAMQ databases. Finally, the assessment of discontinuation and non-adherence was based on supplies of medication which is an indirect measure of medication-taking behavior. However, although they only approximate medication-taking behavior, administrative databases offer many advantages over other means of data collection such as patient self-reported measures, mainly because they avoid the problem of reporting bias [33]. Moreover, a systematic review showed that administrative databases are particularly suited for the evaluation of drugs intended for long-term therapy [34].

In summary, we have shown that after 18 months, in both cohorts, about two-thirds of women who had initiated osteoporosis therapies had stopped. Clinicians need to be aware that even after the important changes that have taken place in the pharmacotherapy of osteoporosis, including the introduction of once-weekly regimens of bisphosphonates, discontinuation and non-adherence with ART remain high. Further research is needed to better understand determinants of discontinuation and non-adherence with ART.

6.1.6 Reference List

- (1) Giangregorio L, Papaioannou A, Cranney A, Zytaruk N, Adachi JD. Fragility fractures and the osteoporosis care gap: an international phenomenon. *Semin Arthritis Rheum* 2006; 35(5):293-305.
- (2) Perreault S, Dragomir A, Desgagne A et al. Trends and determinants of antiresorptive drug use for osteoporosis among elderly women. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2005; 14(10):685-695.
- (3) Tosteson AN, Grove MR, Hammond CS et al. Early discontinuation of treatment for osteoporosis. *Am J Med* 2003; 115(3):209-216.
- (4) Papaioannou A, Ioannidis G, Adachi JD et al. Adherence to bisphosphonates and hormone replacement therapy in a tertiary care setting of patients in the CANDOO database. *Osteoporos Int* 2003; 14(10):808-813.
- (5) McCombs JS, Thiebaud P, Laughlin-Miley C, Shi J. Compliance with drug therapies for the treatment and prevention of osteoporosis. *Maturitas* 2004; 48(3):271-287.
- (6) Ensrud KE, Barrett-Connor EL, Schwartz A et al. Randomized trial of effect of alendronate continuation versus discontinuation in women with low BMD: results from the Fracture Intervention Trial long-term extension. *J Bone Miner Res* 2004; 19(8):1259-1269.
- (7) Yood RA, Emani S, Reed JI, Lewis BE, Charpentier M, Lydick E. Compliance with pharmacologic therapy for osteoporosis. *Osteoporos Int* 2003; 14(12):965-968.

- (8) Neele SJ, Evertz R, De Valk-De RG, Roos JC, Netelenbos JC. Effect of 1 year of discontinuation of raloxifene or estrogen therapy on bone mineral density after 5 years of treatment in healthy postmenopausal women. *Bone* 2002; 30(4):599-603.
- (9) Caro JJ, Ishak KJ, Huybrechts KF, Raggio G, Naujoks C. The impact of compliance with osteoporosis therapy on fracture rates in actual practice. *Osteoporos Int* 2004; 15(12):1003-1008.
- (10) Huybrechts KF, Ishak KJ, Caro JJ. Assessment of compliance with osteoporosis treatment and its consequences in a managed care population. *Bone* 2006; 38(6):922-928.
- (11) Siris ES, Harris ST, Rosen CJ et al. Adherence to bisphosphonate therapy and fracture rates in osteoporotic women: relationship to vertebral and nonvertebral fractures from 2 US claims databases. *Mayo Clin Proc* 2006; 81(8):1013-1022.
- (12) Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288(3):321-333.
- (13) Udell JA, Fischer MA, Brookhart MA, Solomon DH, Choudhry NK. Effect of the Women's Health Initiative on osteoporosis therapy and expenditure in Medicaid. *J Bone Miner Res* 2006; 21(5):765-771.
- (14) World Health Organization. Manual of the International Statistical Classification of Diseases, Injuries , and Cause of Death. 9 th revision. Geneva, Switzeland: 1977.
- (15) Canadian classification of diagnostic, therapeutic, and surgical procedures, second edition. 1986. Ottawa, Ontario, Canada, Statistics Canada Health Division.
- (16) Régie de l'assurance maladie du Québec. Rapport annuel de gestion 2003-2004. 113-119. 2004. Gouvernement du Québec.

- (17) Tamblyn R, Lavoie G, Petrella L, Monette J. The use of prescription claims databases in pharmacoepidemiological research: the accuracy and comprehensiveness of the prescription claims database in Quebec. *J Clin Epidemiol* 1995; 48(8):999-1009.
- (18) Wilchesky M, Tamblyn RM, Huang A. Validation of diagnostic codes within medical services claims. *J Clin Epidemiol* 2004; 57(2):131-141.
- (19) Tamblyn R, Reid T, Mayo N, McLeod P, Churchill-Smith M. Using medical services claims to assess injuries in the elderly: sensitivity of diagnostic and procedure codes for injury ascertainment. *J Clin Epidemiol* 2000; 53(2):183-194.
- (20) Tannenbaum C, Clark J, Schwartzman K et al. Yield of laboratory testing to identify secondary contributors to osteoporosis in otherwise healthy women. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87(10):4431-4437.
- (21) Sikka R, Xia F, Aubert RE. Estimating medication persistency using administrative claims data. *Am J Manag Care* 2005; 11(7):449-457.
- (22) Recker RR, Gallagher R, MacCosbe PE. Effect of dosing frequency on bisphosphonate medication adherence in a large longitudinal cohort of women. *Mayo Clin Proc* 2005; 80(7):856-861.
- (23) Cramer JA, Amonkar MM, Hebborn A, Altman R. Compliance and persistence with bisphosphonate dosing regimens among women with postmenopausal osteoporosis. *Curr Med Res Opin* 2005; 21(9):1453-1460.
- (24) Allison PD. *Survival Analysis Using the SAS System: A Practical Guide*. 1995. Cary, NC, SAS Institute Inc.
- (25) Pun KK, Chan LW. Analgesic effect of intranasal salmon calcitonin in the treatment of osteoporotic vertebral fractures. *Clin Ther* 1989; 11(2):205-209.

- (26) Lo JC, Pressman AR, Omar MA, Ettinger B. Persistence with weekly alendronate therapy among postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2006; 17(6):922-928.
- (27) Penning-van Beest FJ, Goettsch WG, Erkens JA, Herings RM. Determinants of persistence with bisphosphonates: a study in women with postmenopausal osteoporosis. *Clin Ther* 2006; 28(2):236-242.
- (28) Solomon DH, Avorn J, Katz JN et al. Compliance with osteoporosis medications. *Arch Intern Med* 2005; 165(20):2414-2419.
- (29) Pickney CS, Arnason JA. Correlation between patient recall of bone densitometry results and subsequent treatment adherence. *Osteoporos Int* 2005; 16(9):1156-1160.
- (30) Clowes JA, Peel NF, Eastell R. The impact of monitoring on adherence and persistence with antiresorptive treatment for postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89(3):1117-1123.
- (31) Gold DT, McClung B. Approaches to patient education: emphasizing the long-term value of compliance and persistence. *Am J Med* 2006; 119(4 Suppl 1):S32-S37.
- (32) Rossini M, Bianchi G, Di MO et al. Determinants of adherence to osteoporosis treatment in clinical practice. *Osteoporos Int* 2006; 17(6):914-921.
- (33) West SL, Savitz DA, Koch G, Strom BL, Guess HA, Hartzema A. Recall accuracy for prescription medications: self-report compared with database information. *Am J Epidemiol* 1995; 142(10):1103-1112.
- (34) Andrade SE, Kahler KH, Frech F, Chan KA. Methods for evaluation of medication adherence and persistence using automated databases. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2006; 15(8):565-574.

6.1.7 Figures Legends

Figure 1. Flow chart of inclusion and exclusion criteria

- ^a New ART users: no ART or hormonotherapy dispensed in the year prior to the index date;
- ^b Women can have more than one exclusion criteria;
- ^c Hyperthyroidism, primary hyperparathyroidism, Paget's disease, renal impairment, malignant cancer, celiac disease, Cushing's disease, solid organ transplant;
- ^d Chronic use of oral glucocorticoids (≥ 5 mg of equivalent prednisone per day during at least 3 months) , anticonvulsants (phenytoin or phenobarbital), heparin (standard or low-molecular-weight), immunosuppressives (cyclosporine or tacrolimus);
- ^e Dementia, congestive heart failure;

Figure 2. Probability of discontinuation of antiresorptive therapies over time for the 1998-2001 (n=6032) and 2002-2004 (n=4130) cohorts (non-exclusive use)

Table 1. Women characteristics at baseline according to the study cohort

	1998-2001 Cohort	2002-2004 Cohort	p-value
Number of patients	6032	4130	
Diagnosis of osteoporosis alone ^{a,b}	75.4%	80.3%	<0.001
Osteoporotic fracture alone ^{a,b,c}	14.7%	12.1%	
Diagnosis of osteoporosis and osteoporotic fracture ^{a,b,c}	9.9%	7.6%	
Initial ART			<0.001
Once-weekly alendronate	0.0%	39.4%	
Once-weekly risedronate	0.0%	18.6%	
Once-daily alendronate	56.0%	10.1%	
Once-daily risedronate	4.7%	16.1%	
Cyclical etidronate	30.0%	2.7%	
Raloxifene	5.9%	3.5%	
Nasal calcitonin	3.4%	9.7%	
Mean age ^d (SD)	76.5 (5.0)	77.6 (5.3)	<0.001
BMD testing ^{a,c}	62.8%	76.0%	<0.001
Risk of fall ^{e,f} (yes/no)	2.3%	2.4%	0.780
Medication use ^e			
Antidepressants (yes/no)	2.5%	2.4%	0.834
Anxiolytics (yes/no)	45.4	40.3	<0.001
Median number of therapeutic drug classes (IQR)	4.0 (2.0-6.0) Mode=2	4.0 (2.0-6.0) Mode=3	<0.001 ^g

Table 1 (continued). Women characteristics at baseline according to the study cohort

	1998-2001 Cohort	2002-2004 Cohort	p-value
Health care services use ^c			
Median number of pharmacies (IQR)	1.0 (1.0-2.0) Range=1-11	1.0 (1.0-2.0) Range=1-9	<0.001 ^g
Median number of physicians (IQR)	6.0 (4.0-9.0)	5.0 (3.0-8.0)	<0.001 ^g
Median number of outpatient medical visits (IQR)	9.0 (6.0-13.0)	8.0 (5.0-12.0)	<0.001 ^g
Hospitalization (yes/no)	25.8%	23.4%	0.005

ART: antiresorptive therapy; SD: standard deviation; BMD: bone mineral density; IQR: interquartile range;

^a Within two years prior to index date; ^b ICD-9 code; ^c Medical procedure code; ^d At the index date; ^e In the year prior to the index date; ^f ICD-9 code or taking drugs for Parkinson's disease, orthostatic hypotension, peripheral neuropathy, paralysis, epilepsy, blindness, stroke, or having a history of fall; ^g Wilcoxon rank sum test;

Table 2. Women characteristics at baseline according to initial antiresorptive therapy

1998-2001 Cohort (n=6032)					
	Once-daily alendronate	Once-daily risedronate	Cyclical etidronate	Raloxifene	Nasal Calcitonin
Number of patients	3375	285	1810	358	204
Diagnosis of osteoporosis alone ^{a, b} (%)	75.3	83.7	75.1	80.2	60.3
Osteoporotic fracture alone ^{a, b, c} (%)	13.9	8.1	16.1	11.2	29.4
Osteoporosis and osteoporotic fracture ^{a, b, c} (%)	10.8	8.2	8.8	8.6	10.3
Mean age ^d (SD)	76.3 (4.9)	76.6 (4.5)	77.0 (5.2)	74.9 (4.2)	78.7 (5.7)
BMD testing ^{a, c} (%)	63.9	79.7	57.6	76.5	43.6
Risk of fall ^{e, f} (yes/no) (%)	2.0	1.4	2.9	2.2	3.4
Medication use ^e					
Antidepressants(yes/no) (%)	2.6	2.1	2.3	2.0	4.4
Anxiolytics (yes/no) (%)	44.7	43.5	46.5	47.2	47.6
Median number of therapeutic drug classes (IQR)	4 (2-6)	4 (2-6)	4 (2-6)	3 (2-6)	4 (2-6)
Health care services use ^e					
Median number of pharmacies (IQR)	1 (1-2)	1 (1-2)	1 (1-2)	1 (1-2)	1 (1-2)
Median number of physicians (IQR)	6 (4-9)	5 (4-8)	6 (4-9)	5 (3-8)	6 (4-10)
Median number of outpatient medical visits (IQR)	9 (6-13)	8 (5-13)	9 (6-14)	8 (5-12)	10 (6-14.5)
Hospitalization (yes/no) (%)	26.8	19.3	25.0	21.5	32.4

SD: standard deviation; BMD: bone mineral density; IQR: interquartile range;

^a Within two years prior to index date; ^b ICD-9 code; ^c Medical procedure code; ^d At the index date; ^e In the year prior to the index date; ^f ICD-9 code or taking drugs for Parkinson's disease, orthostatic hypotension, peripheral neuropathy, paralysis, epilepsy, blindness, stroke, or having a history of fall

Table 2 (continued). Women characteristics at baseline according to initial antiresorptive therapy

	2002-2004 cohort (n=4130)						
	Once-weekly alendronate	Once-weekly risedronate	Once-daily alendronate	Once-daily risedronate	Cyclical etidronate	Raloxifene	Nasal Calcitonin
Number of patients	1625	767	417	666	110	146	399
Diagnosis of osteoporosis alone ^{a, b} (%)	81.4	84.8	79.6	83.6	78.2	92.5	58.4
Osteoporotic fracture alone ^{a, b, c} (%)	11.0	8.3	10.8	8.6	18.2	3.4	32.8
Osteoporosis and osteoporotic fracture ^{a, b, c} (%)	7.6	6.9	9.6	7.8	3.6	4.1	8.8
Mean age ^d (SD)	77.3 (5.3)	77.6 (5.4)	76.9 (4.9)	77.3 (4.8)	77.9 (5.2)	76.1 (5.0)	80.0 (6.0)
BMD testing ^{a, c} (%)	79.6	85.0	73.4	77.2	76.4	86.3	40.6
Risk of fall ^{e, f} (yes/no) (%)	2.3	1.2	3.6	1.4	1.8	2.7	5.5
Medication use ^c							
Antidepressants (yes/no) (%)	2.3	2.9	2.6	2.0	1.8	2.7	2.8
Anxiolytics (yes/no) (%)	39.6	37.9	37.9	40.2	37.3	36.3	52.4

SD: standard deviation; BMD: bone mineral density; IQR: interquartile range;

^a Within two years prior to index date; ^b ICD-9 code; ^c Medical procedure code; ^d At the index date; ^e In the year prior to the index date; ^f ICD-9 code or taking drugs for Parkinson's disease, orthostatic hypotension, peripheral neuropathy, paralysis, epilepsy, blindness, stroke, or having a history of fall

Table 2 (continued). Women characteristics at baseline according to initial antiresorptive therapy

	2002-2004 cohort (n=4130)						
	Once-weekly alendronate	Once-weekly risedronate	Once-daily alendronate	Once-daily risedronate	Cyclical etidronate	Raloxifene	Nasal Calcitonin
Median number of therapeutic drug ^c classes (IQR)	4 (2-6)	4 (2-6)	4 (2-6)	4 (2-6)	4 (2-7)	4 (2-6)	5 (3-7)
Health care services use ^c							
Median number of pharmacies (IQR)	1 (1-2)	1 (1-2)	1 (1-2)	1 (1-2)	1 (1-2)	1 (1-2)	1 (1-2)
Median number of physicians (IQR)	5 (3-7)	5 (3-7)	5 (3-8)	5 (3-7)	5 (3-8)	5 (3-7)	6 (4-10)
Median number of outpatient medical visits (IQR)	7 (4-11)	7 (4-12)	8 (5-12)	7 (5-12)	8 (5-13)	7.5 (5-12)	8 (5-13)
Hospitalization (yes/no) (%)	23.5	19.2	26.6	19.5	24.5	11.6	37.8

SD: standard deviation; BMD: bone mineral density; IQR: interquartile range;

^a Within two years prior to index date; ^b ICD-9 code; ^c Medical procedure code; ^d At the index date; ^e In the year prior to the index date; ^f ICD-9 code or taking drugs for Parkinson's disease, orthostatic hypotension, peripheral neuropathy, paralysis, epilepsy, blindness, stroke, or having a history of fall

Table 3. One-year probabilities of discontinuation with non-exclusive and exclusive use

	Non-exclusive use			Exclusive use		
	1998-2001 Cohort n=6032	2002-2004 Cohort n=4130	p-value	1998-2001 Cohort n=6032	2002-2004 Cohort n=4130	p-value
Initial ART						
Once-weekly alendronate	*	45.3%	*	*	47.4%	*
Once-weekly risedronate	*	54.8%	*	*	56.5%	*
Once-daily alendronate	55.6%	51.8%	0.075	58.8%	80.8%	<0.001
Once-daily risedronate	*	52.9%	*	*	72.4%	*
Cyclical etidronate	61.4%	64.8%	0.638	64.7%	71.1%	0.334
Raloxifene	48.1%	52.0%	0.289	51.1%	56.8%	0.154
Nasal calcitonin	78.8%	74.8%	0.139	86.1%	82.8%	0.164
Overall	57.5%	52.2%	< 0.001	60.8%	61.0%	0.998

ART: antiresorptive therapy;

* not applicable

Table 4. Multivariable stepwise Cox regression models assessing determinants of discontinuation of antiresorptive therapies over 1 year (non-exclusive use)

	Final adjusted models		
	Rate ratio (95% confidence interval)		
	Model 1	Model 2	Model 3
	1998-2001 Cohort ^a N= 6032	2002-2004 Cohort ^a N= 4130	Both Cohorts ^b N= 10 162
Period of initiation of ART			
1998-2001	—	—	Reference
2002-2004	—	—	0.92 (0.87-0.98)
Initial ART			
Once-weekly alendronate or risedronate	—	0.90 (0.82-1.00)	—
Once-daily alendronate or risedronate	Reference	Reference	—
Cyclical etidronate	1.06 (0.99-1.15)	1.34 (1.04-1.72)	—
Raloxifene	0.86 (0.73-1.01)	1.09 (0.85-1.38)	—
Nasal Calcitonin	2.23 (1.88-2.64)	1.97 (1.70-2.28)	—
Age ^c (continuous)	1.00 (0.99-1.01)	1.00 (0.99-1.01)	1.00 (1.00-1.01)
BMD testing ^d within 2 years prior to index date	0.79 (0.73-0.85)	0.89 (0.80-0.99)	0.77 (0.73-0.82)
Risk of fall ^{e,f} (yes/no)	*	*	0.86 (0.72-1.04)
Health care services use ^f			
Number of dispensing pharmacies (>2)	1.16 (1.05-1.28)	1.16 (1.02-1.32)	1.15 (1.06-1.25)
Number of outpatient medical visits (>12)	*	*	1.06 (0.99-1.12)
Hospitalization (yes/no)	*	1.09(0.98-1.20)	*

ART: antiresorptive therapy; BMD: bone mineral density;

Model 1: Generalized R² statistic= 0.023; Model 2: Generalized R² statistic= 0.036;

Model 3: Generalized R² statistic= 0.012;

* Variable not selected by the Stepwise procedure for this model

^a Initial ART and age were included in the model a priori; ^b Period of initiation and age were included in the model a priori; ^c At the index date; ^d Medical procedure code; ^e ICD-9 code or taking drugs for Parkinson's disease, orthostatic hypotension, peripheral neuropathy, paralysis, epilepsy, blindness, stroke, or having a history of fall; ^f In the year prior to index date

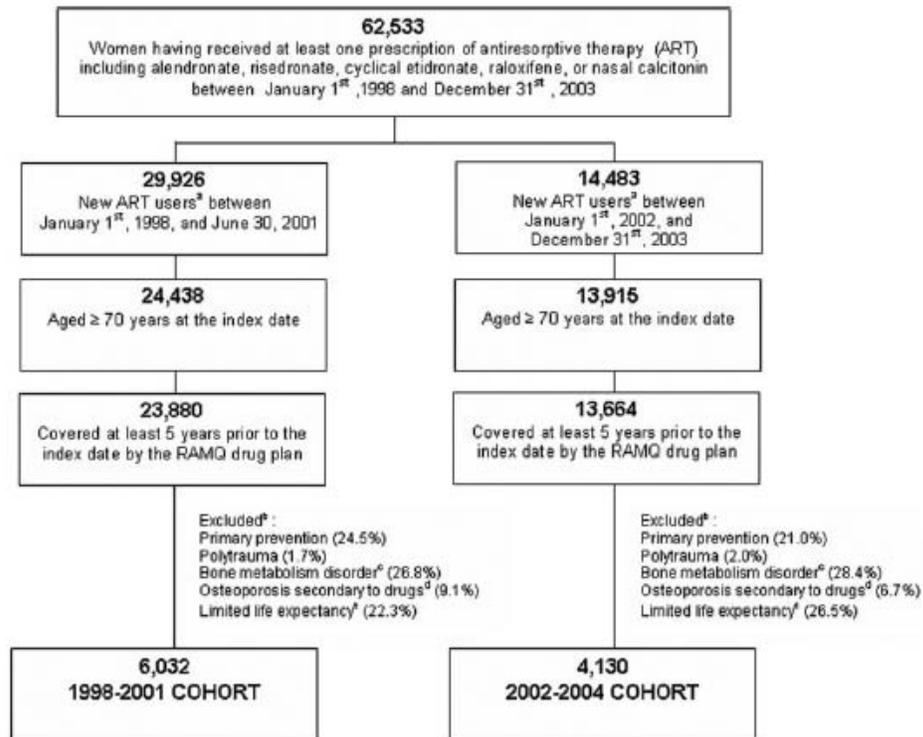
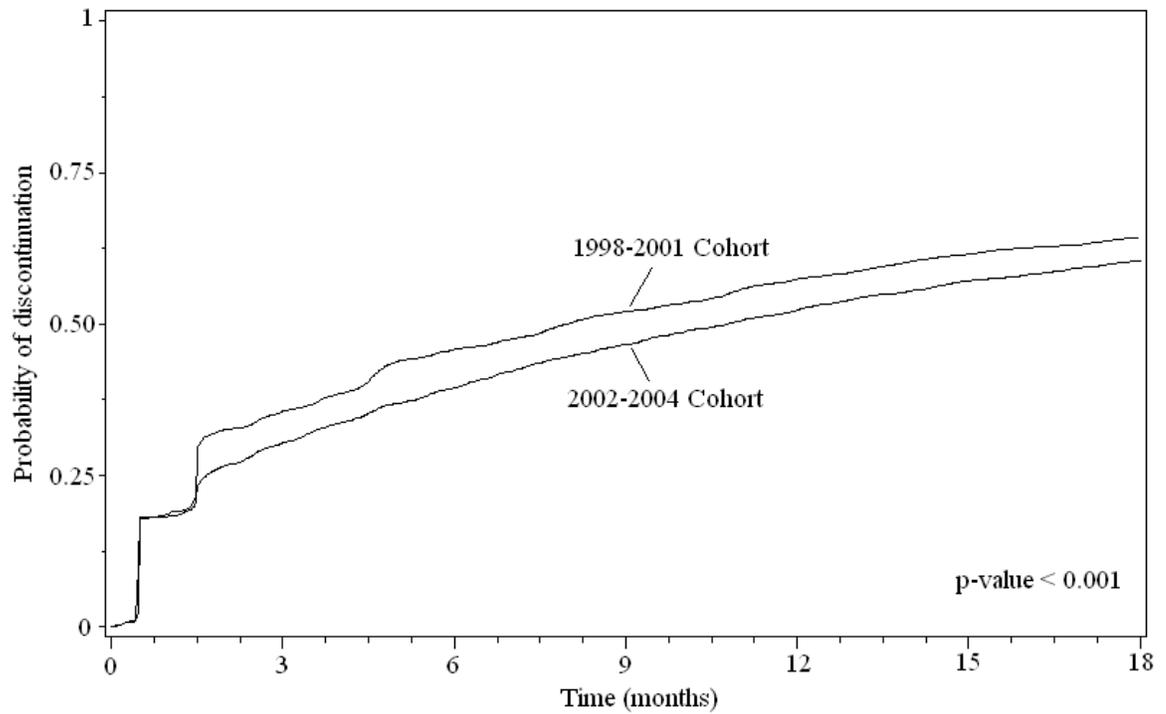
Figure 1. Flow chart of inclusion and exclusion criteria

FIG. 1. Flow chart of inclusion and exclusion criteria; a, new ART users: no ART or hormone therapy dispensed in the year before the index date; b, women can have more than one exclusion criteria; c, hyperthyroidism, primary hyperparathyroidism, Paget's disease, renal impairment, malignant cancer, celiac disease, Cushing's disease, solid organ transplant; d, chronic use of oral glucocorticoids (≥ 5 mg of equivalent prednisone per day during at least 3 months), anticonvulsants (phenytoin or phenobarbital), heparin (standard or low molecular weight), immunosuppressives (cyclosporine or tacrolimus); e, dementia, congestive heart failure.

Figure 2. Probability of discontinuation of antiresorptive therapies over time for the 1998-2001 (n=6032) and 2002-2004 (n=4130) cohorts (non-exclusive use)



DEUXIÈME AXE DE RECHERCHE

**6.2 IMPACT OF NON-COMPLIANCE WITH ALENDRONATE AND
RISEDRONATE ON THE INCIDENCE OF NONVERTEBRAL OSTEOPOROTIC
FRACTURES AMONG ELDERLY WOMEN**

Br J Clin Pharmacol 2008 (epub ahead of print)

Copyright 2008, British Pharmacological Society, Blackwell Publishing

Reproduit avec la permission de *Blackwell Publishing*

(permission de l'éditeur en annexe)

**Impact of Non-Compliance with Alendronate and Risedronate on the Incidence of
Nonvertebral Osteoporotic Fractures in Elderly Women**

Julie Blouin, MSc,¹ Alice Dragomir, MSc,¹ Yola Moride, Ph.D.,¹
Louis-Georges Ste-Marie, MD,² Julio Cesar Fernandes, MD,³ and Sylvie Perreault, Ph.D.¹

¹ Faculty of Pharmacy, University of Montreal, Quebec, Canada, ² Faculty of Medicine,
University of Montreal, Quebec, Canada

Corresponding Author:

Sylvie Perreault, Ph.D.

PO Box 6128, Centre-Ville Station

Montreal, Quebec, Canada

H3C 3J7

Phone: 1 (514) 343-6111 ext. 3149

Fax: 1 (514) 343-6120

Running head: Impact of Non-compliance with Alendronate and Risedronate on Fracture
Risk

Keywords: Alendronate, risedronate, non-compliance, osteoporosis, osteoporotic fractures,
pharmacoepidemiology, administrative databases

Number of text words: 4679

Number of references: 50

Number of tables: 3

Number of figures: 2

What is already known about this subject

- Compliance with alendronate and risedronate is suboptimal.
- Few studies specifically evaluated the impact of non-compliance with alendronate or risedronate on the incidence of osteoporotic fractures in community-dwelling elderly women.

What this study adds

- Among community-dwelling elderly women, non-compliance (defined as medication possession ratio < 80%) with alendronate or risedronate was associated with a 27% increased risk of nonvertebral fractures (RR 1.27; 95% CI, 1.12-1.44).
- This study was the first to assess the impact of non-compliance with bisphosphonates in a subgroup of women aged over 80. Among women aged over 80, MPR < 80% was associated with a 48% greater risk of sustaining a nonvertebral fracture (RR 1.48; 95% CI, 1.19-1.85), compared to women with a MPR \geq 80%.

6.2.1 Abstract

Aims: To evaluate the association between non-compliance with alendronate and risedronate and the risk of nonvertebral osteoporotic fracture in community-dwelling elderly women.

Methods: A nested case-control study was conducted using the Quebec administrative health databases. To be included in the cohort, women needed to be aged 68 and older and to have initiated a treatment with alendronate or risedronate between January 1, 2002 and March 31, 2005. Cases consisted of all women with an incident nonvertebral osteoporotic fracture occurring ≥ 1 year after initiation of therapy. Each case was matched with up to 20 controls using incidence density sampling, according to age (± 1 year) and follow-up duration. A woman was non-compliant if she had a medication possession ratio (MPR) of less than 80% for total follow-up duration. Rate ratios (RR) for fractures were estimated through conditional logistic regression analysis, adjusting for potential confounders.

Results: Among the 30,259 women included in the cohort, 1,036 nonvertebral fracture cases were identified and were matched to 20,069 controls. Compared to women with a MPR $\geq 80\%$, those with a MPR $< 80\%$ had a greater risk of nonvertebral fracture (adjusted RR 1.27; 95% confidence interval (CI), 1.12-1.44). Considering hip fracture only, the multivariate model yielded similar results, (adjusted RR 1.28; 95% CI, 1.02-1.61).

Conclusions: Among community-dwelling elderly women, non-compliance with alendronate or risedronate is associated with an increased risk of nonvertebral fracture.

6.2.2 Introduction

Osteoporotic fractures have extensive clinical and economical consequences, and are a major public health concern. The estimated worldwide number of new osteoporotic fractures for the year 2000 was 9.0 million, of which 1.6 million were at the hip, 1.7 million were at the distal forearm, and 1.4 million were clinical vertebral fractures [1].

The important burden of nonvertebral fractures highlights the need for osteoporosis therapies with efficacy that extends beyond the spine. Alendronate and risedronate have both shown significant effect on vertebral and nonvertebral fracture reduction [2]. In clinical trials, significant reductions in the incidence of nonvertebral fractures were apparent after 6 months of treatment for risedronate [3] and 12 months for alendronate [4].

A major concern about alendronate and risedronate is the lack of medication compliance [5;6]. Compliance can be defined as the extent to which a patient acts in accordance with the prescribed interval and dose of a dosing regimen. It is usually measured over a period of time and reported as a percentage [7]. Compliance differs from persistence, which is defined as the duration of time from initiation to discontinuation of therapy. A systematic review of 14 observational studies reported that, for a 1-year period, on average, patients being prescribed daily regimen of alendronate or risedronate were only exposed to their treatment between 46 to 64% of the time; whereas patients receiving weekly regimens were exposed between 58 to 76% of the time [5].

Non-compliance with antiresorptive therapies has been associated with a 16 to 50% increased risk of fracture [8-13]. However, few studies specifically evaluated the impact of non-compliance with alendronate or risedronate. Furthermore, none of these studies evaluated the impact of non-compliance in the subgroup of elderly women. This is an appreciable knowledge gap, given that this age group is at high risk of sustaining osteoporotic fractures [14].

The aim of this population-based study was to evaluate the association between non-compliance with alendronate or risedronate and the incidence of nonvertebral osteoporotic fractures among community-dwelling elderly women in the province of Quebec, Canada.

6.2.3 Methods

A nested case-control study was conducted using the linked administrative health databases of the province of Quebec (referred to as the Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ) and MED-ECHO databases). It has been shown that a nested case-control study design leads to practically the same results as those that would be obtained if the whole cohort was used, but at greater efficiency [15]. The study protocol was approved by the Commission d'Accès à l'Information du Québec and by the University of Montreal Research Ethics Committee.

6.2.3.1 Data Source

The RAMQ databases are claims-based and contain four types of files which can be linked via a unique patient identification number included in each file. The patient identification number is scrambled to ensure patient confidentiality. The *medical services* file contains fee-for-service claims for inpatient and outpatient medical services supplied to all residents of Quebec. It includes demographic information (gender, age) as well as the nature of the medical act, date, location (office, emergency room, hospital), and associated diagnoses coded according to the *International Classification of Diseases, ninth revision* (ICD-9). The *pharmaceutical file* contains data on all drugs listed in the RAMQ drug formulary that are dispensed to community-dwelling patients who are enrolled in the public drug plan. The pharmaceutical file includes the generic name, the drug identification number, strength, form, quantity, date and duration of therapy, as indicated by the community pharmacist who filled the prescription. Drugs received during a hospitalization are not recorded in the database. Between 2002 and 2006, more than 90% of Quebec residents aged 65 and older

were covered by the RAMQ drug plan [16]. The *admissibility file* lists the date of the beginning and end of eligibility to the RAMQ drug plan. Finally, the *beneficiary file* contains information about the date of birth and death, if applicable. The RAMQ databases have been frequently used for pharmacoepidemiologic studies. The combination of diagnostic and procedure codes in the medical services file has been shown to be a sensitive indicator of fractures in the elderly [17], and data on medications recorded in the pharmaceutical file were found to be comprehensive and valid [18].

The MED-ECHO database contains information about acute-care hospitalizations and was used to obtain length of hospital stay, if applicable.

6.2.3.2 Study Cohort

From the RAMQ pharmaceutical file, a total of 38,343 women having filled an initial prescription of alendronate (10 mg once-daily or 70 mg once-weekly) or risedronate (5 mg once-daily or 35 mg once-weekly) between January 1, 2002 and March 31, 2005 were identified. To be considered new users, women needed to have not filled any prescription of bisphosphonates (alendronate, risedronate, etidronate), raloxifene, calcitonin or hormone replacement therapy at least 2 years prior to initiation of alendronate or risedronate. The date of entry in the cohort was the date of the first dispensing of alendronate or risedronate. To be eligible in the cohort, women needed to be at least 68 years old at cohort entry and to have been continuously covered by the RAMQ drug plan during the 2 years prior to cohort entry.

To avoid entering into the cohort women with fracture risk not related to osteoporosis, women having one of the following diseases in the 2 years before cohort entry were excluded: 1) malignant neoplasm or neoplasms of uncertain behavior (ICD-9 codes 140-195, 196-198, 199, 200-208, 235-238, 239, and 255.6 or having received a prescription of pamidronate or clodronate); 2) Paget's disease (ICD-9 code 731.0, 731.1 or drug markers); 3) osteomalacia (ICD-9 code 268.2); 4) Cushing's syndrome (ICD-9 code 255.0 or a

medical procedure code for adrenalectomy); 5) hyperthyroidism (ICD-9 code 242 or drug markers); 6) primary hyperparathyroidism (ICD-9 code 252.0 or medical procedure codes for exploration or excision of the parathyroid glands); 6) celiac sprue (ICD-9 code 579.0); 7) impaired renal function (ICD-9 code 581–589, medical procedure codes for haemodialysis or peritoneal dialysis, or drug markers); 8) solid organ transplant (medical procedure code for a lung, cardiac, hepatic, or kidney transplant). Women having sustained fractures likely to be secondary to serious trauma [multiple fractures (ICD-9 codes 804, 819, 828) or vertebral fracture with spinal cord injury (ICD-9 code 806)] within 2 years prior to cohort entry were also excluded. Women with other types of prior fractures were not excluded. Women were followed-up into the cohort until occurrence of an exclusion criterion, admission in a long-term public health care institution (defined by the date of the first medical service rendered in such type of institution), end of RAMQ drug plan enrollment, switch to another type of antiresorptive agent or prescription of an additional agent, death, or the end of the study period (March 31, 2006), whichever occurred first.

6.2.3.3 Identification of cases and controls

In order to allow a time-window for the onset of bisphosphonates effectiveness [3;4], cases consisted of all women in the study cohort who had an incident nonvertebral fracture at least one year after initiation of bisphosphonates therapy. In agreement with a recent methodological review [19], fractures occurring during the first year of therapy were assessed for both cases and controls and considered as potential confounders, since they could not be associated with non-compliance. Fractures were identified by the presence of either an ICD-9 code or a medical procedure code from the medical services file. The estimated sensitivity of the use of either diagnostic or procedure code in RAMQ medical file to detect any fracture is 85.0% [17]. The highest sensitivity is for the detection of hip fractures (97.2%) [17]. Fracture sites selected were hip (ICD-9 codes 820.0, 820.2, 820.8), pelvis (ICD-9 codes 808.0, 808.2, 808.4, 808.8), rib (ICD-9 code 807.0), humerus (ICD-9 codes 812.0, 812.2, 812.4), radius or ulna (ICD-9 codes 813.0, 813.2, 813.4), clavicle (ICD-9 code 810.0), carpal or metacarpal bones (ICD-9 codes 814.0, 815.0), ankle (ICD-9

codes 824.0, 824.2, 824.4, 824.6, 824.8), tarsus or metatarsus (ICD-9 code 825.2).

Vertebral fractures were not included because more than two thirds of them do not come to clinical attention [20] and thus would not be captured in the RAMQ databases. The date of the first claim related to an incident nonvertebral fracture at least one year after initiation of bisphosphonates therapy was defined as the index date.

To avoid the identification of prevalent hip fractures as incident cases, women were considered to have a new fracture if they incurred a claim at least 6 months after a previous claim for a hip fracture. For the other nonvertebral fractures, women were considered to have a new fracture if they incurred a claim at least 3 months after a previous claim for the same fracture type. This different time-window for hip and nonvertebral fracture was chosen based on the literature review [104].

For each case, up to 20 controls were randomly selected from the study cohort, using incidence density sampling [21]. The maximum number of controls per case was fixed at 20 in order to increase the statistical power of the study [22]. Controls were matched to cases according to age (± 1 year). The index date of the controls was the date resulting in the same number of days of follow-up (based on the number of days between date of entry in the cohort and date of fracture) as their respective case. All risk sets that included at least 1 case and 1 matched control were retained for further analyses.

6.2.3.4 Exposure Ascertainment

Within each risk set, compliance was measured by calculating the medication possession ratio (MPR), which was defined as the number of days' supply of medication received divided by the number of days between date of entry in the cohort and index date [23]. Thus, the time period over which compliance was assessed was the same for cases and controls. For prescriptions extending beyond the index date, days' supply was truncated at the index date. Since drugs dispensed in hospitals are not recorded in RAMQ databases, if a woman had an acute-care hospitalization between the date of entry in the cohort and

index date and had filled a prescription for the bisphosphonate less than 2 months prior to admission, compliance was assumed to be 100% during hospital stay, otherwise, it was assumed that the woman did not receive the drug during the hospitalization. The supply of medication dispensed prior to hospital admission was carried over to the post-discharge period. If MPR exceeded 100%, it was truncated at 100%.

For the main analyses, MPR was evaluated as a dichotomous variable, using a threshold of MPR <80% to identify non-compliant women. This threshold was selected since it has been used in several other studies evaluating compliance with osteoporosis therapies [8;10;12]. Due to the arbitrary nature of this threshold, a sensitivity analysis was also conducted, using different ranges of MPR in order to evaluate the effect of decreasing levels of compliance.

6.2.3.5 Potential Confounders

Several potential confounders which can be measured using the RAMQ databases were considered. These included: type of bisphosphonate received at cohort entry (alendronate versus risedronate), non-compliance with calcium and vitamin D supplements (defined as a MPR < 80% during follow-up, of note, patients who did not fill any prescription for calcium and vitamin D supplements were considered to have a MPR < 80%), low income [24] (receiving maximum guaranteed income supplement from the Canadian government); a procedure code for a bone mineral density testing [25] (BMD); a diagnosis of osteoporosis [25] (ICD-9 code 733.0); a prior osteoporotic fracture [14]; risk factor for falls [26], such as a history of prior accidental fall (ICD-9 codes E880, E884, E885, E886, E888), Parkinson's disease (ICD-9 code 332.0 or drug markers), orthostatic hypotension (ICD-9 code 458.0 or drug markers), epilepsy (ICD-9 code 345), blindness (ICD-9 code 369) or specific neurologic or gait abnormalities (ICD-9 codes 340, 342, 344, 358, 359, 781.2, 781.3); dementia [27] (ICD-9 code 290, 294, 331, 334-335 or donepezil, rivastigmine, galantamine, or memantine); rheumatoid arthritis [14] (ICD-9 code 714.0 or drug markers); hypertension [28] (ICD-9 codes 401-404 or use of calcium channel blockers

or β -blockers without markers of coronary artery disease, thiazides diuretics or angiotensin converting enzyme inhibitors (ACEi) without furosemide); hyperlipidemia [29] (ICD-9 code 272 or drug markers); diabetes mellitus [30] (ICD-9 code 250 or drug markers); congestive heart failure [28] (ICD-9 code 428 or use of furosemide with digoxin, ACEi, spironolactone or β -blockers); coronary artery disease [28] (ICD-9 codes 410-414, procedure codes such as coronary artery bypass surgery or angioplasty, nitrates); cerebrovascular disease [28] (ICD-9 codes 430-438, medical procedure or drug markers); peripheral vascular disease [28] (440-447, or medical procedure for noncoronary angioplasty or use of pentoxifylline). All these variables were assessed in the year prior to cohort entry and during follow-up, except for low income (at cohort entry) and prior osteoporotic fracture (within 2 years prior to cohort entry and during the first year following cohort entry).

As used in our previous published methodology [6], patient comorbidities and opportunity for follow-up were assessed through the number of different therapeutic classes (according to the American Hospital Formulary Service classification) dispensed and outpatient medical visits, as well as any hospitalization during the year prior to index date.

Finally, the use of medications known to increase the risk of fracture was assessed, such as oral glucocorticosteroids [14] (≥ 5 mg of prednisone equivalent per day for at least 3 months during the year prior to index date), chronic use (≥ 290 days out of 365) of anticonvulsants (phenytoin, phenobarbital, carbamazepine, or valproic acid) [31], anticoagulants [32] (vitamin K antagonists, standard or low-molecular-weight heparin), or proton pump inhibitors [33] during the year prior to the index date, as well as current use of opiates [34], benzodiazepines [35], or antidepressants [34]. Current use was defined as at least one prescription dispensed within 30 days prior to index date.

6.2.3.6 Statistical Analyses

Characteristics of fracture cases and controls were compared using Chi-square test and Student t test, respectively for categorical and continuous variables. Wilcoxon rank-sum test was used to compare medians for continuous variables with non-normal distributions. Conditional logistic regression models were used to determine crude and adjusted Rate Ratios (RRs) for nonvertebral fractures in association with MPR < 80%. All potential confounders previously listed were entered in the model and subjected to a backward elimination [36] using a criterion of $P \leq .100$ for retention in the final model.

Several sensitivity analyses were conducted to assess the robustness of the results. *First*, the MPR was re-defined according to 3 mutually exclusive categories (MPR < 50%, $\geq 50\% - < 90\%$, or $\geq 90\%$). A Cochran-Armitage test was also performed to evaluate if there was a trend in nonvertebral fracture risk across these 3 categories of MPR. *Second*, another nested case-control analysis was conducted in which only hip fractures were considered. For this analysis, other types of nonvertebral fractures occurring after 1 year of treatment were considered as prior osteoporotic fractures and were assessed as potential confounders in the model. *Third*, some potentially confounding variables, such as smoking or body mass index, are not recorded in the RAMQ databases, and hence could not be considered in this study. The *rule-out approach* sensitivity analysis [37;38] was therefore used to assess the extent necessary for such residual confounding to fully explain the observed association between non-compliance and the risk of nonvertebral osteoporotic fracture.

All reported P values are two-sided, with a significance level of .05, and 95% confidence intervals (CIs). All analyses were performed using SAS software, version 9.1 (SAS Institute Inc., Cary, NC).

6.2.4 Results

After applying inclusion and exclusion criteria, the final study cohort consisted of 30,259 women. The mean age at cohort entry was 77.1 ± 6.1 years and the mean duration of follow-up in the cohort was 703 ± 392 days. A total of 1,038 incident cases of nonvertebral fractures having occurred at least one year after cohort entry were identified. Of these cases, 2 were excluded from the nested case-control analysis since they could not be matched to any control, leading to a total of 1,036 cases and 20,069 controls.

6.2.4.1 Study population

Among cases, the distribution of fracture sites was hip ($n=287$, 27.7%), distal forearm ($n=65$, 6.3%), and other nonvertebral sites ($n=684$, 66.0%). Hip fractures were more frequent among older women; they accounted for 35.8 % of nonvertebral fractures in women aged over 80, compared to 23.6 % in women aged 80 or younger ($P < .001$). As presented in Table 1, among cases, 58.2% of women had started on alendronate, compared to 57.9% for controls ($P = .268$). Switching from one bisphosphonate to the other was uncommon. Among cases, 7.3% of women starting therapy with alendronate switched to risedronate some time during follow-up, whereas 11.8% of women starting therapy with risedronate switched to alendronate. Among controls, these values were 7.2% and 8.3%, respectively. About 70% of cases and controls were dispensed calcium and vitamin D supplements at the time of cohort entry. We found that MPR with calcium and vitamin D supplements was low, for both cases and controls: 60.1% of cases and 59.9% of controls had a $MPR < 80\%$ ($p=0.859$). Interestingly, among women having had a $MPR < 80\%$ with alendronate and risedronate, 81.6% of them also had a $MPR < 80\%$ with calcium and vitamin D supplements, whereas only 44.8% of women having shown a $MPR \geq 80\%$ with alendronate had a $MPR < 80\%$ with calcium and vitamin D supplements ($P < .001$)

As shown in Table 1, cases were frailer and presented with more risk factors for fracture than controls. Compared to controls, they were almost twice more likely to have sustained a prior osteoporotic fracture. Cases were also almost twice more likely than controls to suffer

from dementia and presented more frequently with other comorbidities such as risk factors for falls, or cardiovascular disease. Finally, compared to controls, cases were more likely to have had exposure to medications known to increase fracture risk during the year prior to index date, except for oral glucocorticosteroids and benzodiazepines.

6.2.4.2 Association between non-compliance with alendronate and risedronate and risk of nonvertebral fracture

More cases had a MPR <80% during follow-up compared to controls (respectively, 45.7% and 40.7%, $P = .002$). The association between non-compliance and risk of nonvertebral fracture remained statistically significant after adjusting for potential confounders (RR 1.27; 95% CI, 1.12-1.44) (Table 2). When the analysis was restricted to women aged over 80 years ($n = 6891$, 349 cases, 6,542 controls), the association between non-compliance and risk of nonvertebral fracture was even greater (RR 1.48; 95% CI, 1.19-1.85).

The association between MPR and fracture risk varied according to the number of days of follow-up. Among women with the longest follow-up (> 850 days), MPR <80% was associated with a 48% increased risk of nonvertebral fracture (RR 1.48; 95% CI 1.15-1.91). Among women with follow-up ≤ 850 days, the association between MPR and nonvertebral fracture risk was lower (RR 1.21; 95% CI 1.04-1.40).

6.2.4.3 Risk factors for Fracture

As indicated in Table 2, a prior osteoporotic fracture (RR 2.09; 95% CI 1.80-2.42), dementia (RR 1.57; 95% CI 1.28-1.91), and long-term use of anticonvulsants (RR 1.67; 95% CI 1.04-2.67) or opiates (RR 2.77; 95% CI 2.17-3.53) were important risk factors for nonvertebral fracture. Having a diagnostic code for osteoporosis, having a peripheral vascular disease, having been hospitalized, or having used antidepressants were also associated with a 24 to 44% increased risk of nonvertebral fracture. Finally, women having

had a BMD test in the year prior to cohort entry or during follow-up had a 20% lower risk to sustain a fracture, whereas women suffering from hyperlipidemia had a 15% lower risk.

6.2.4.4 Sensitivity analyses

When the MPR was re-defined according to 3 categories (MPR < 50%, $\geq 50\%$ - < 90%, or $\geq 90\%$), Cochran-Armitage test showed that there was a trend indicating a greater risk of fracture with decreasing compliance (P for trend = .001). As presented in Figure 1, in the adjusted model, compared to women with a MPR $\geq 90\%$, women with a MPR <50% had a 29% greater risk of fracture (adjusted RR 1.29; 95% CI 1.11-1.50).

In another nested case-control analysis in which only hip fractures were considered as the outcome (n=6,702; 329 cases, 6,373 controls), a similar association was found between non-compliance and fracture risk (adjusted RR 1.28; 95% CI 1.02-1.61) (Table 3). Statistically significant risk factors for fracture were also similar to those observed in the first nested case-control analysis.

Finally, results of the rule-out approach sensitivity analysis [37; 38] are presented in Figure 2. For the observed RR and given a prevalence of the confounder of 20% and a prevalence of women with a MPR<80% of 41%, the program developed by Schneeweiss will produce for a given set of magnitude of associations between the confounder and the outcome (fracture) what would be the magnitude of the association between the confounder and non-compliance strong enough to have biased the observed RR. These values correspond to the curve on Figure 2. The area to the right of the curve (zone B) shows combinations of associations between confounder-fracture and confounder-non-compliance that would induce confounding by an unmeasured variable strong enough to have elevated the association between non-compliance and fracture risk from the null value (RR=1) to the observed point estimate (RR = 1.27). The area to the left of the curve (zone A) represents combinations that would not be strong enough to have biased the observed RR. The

prevalence of the confounder in the cohort was assumed to be 20% because it minimized the magnitude of the association needed to invalidate the results. The prevalence of women with a MPR<80% was set at 41%, as observed among the controls. As shown on the graph, if the association between the unmeasured confounder and the risk of nonvertebral osteoporotic fracture was 3.00, the association between the confounder and non-compliance would have to be of at least 2.87 to move the observed association (RR=1.27) to the null value (RR=1).

6.2.5 Discussion

Within a population of community-dwelling elderly women, non-compliance with alendronate or risedronate was associated with a greater risk of nonvertebral osteoporotic fracture. In the subgroup analysis in which only hip fractures were considered as the outcome, a similar association was found.

This study was the first to assess the impact of non-compliance with bisphosphonates in a subgroup of women aged over 80. Among women aged over 80, MPR < 80% was associated with a 48% greater risk of sustaining a nonvertebral fracture, compared to women with a MPR \geq 80%. These results emphasize the benefits associated with compliance to bisphosphonates in this population at high risk of fracture.

We chose to use a 80% compliance threshold because it had been frequently used in other studies evaluating compliance with osteoporosis medications. When compliance was re-defined using different thresholds, consistent with prior research [11-13], there was a trend for a greater risk of fracture with decreasing compliance levels.

These findings are similar to those of other studies having evaluated the association between MPR and osteoporotic fractures [11-13]. Within a cohort of 35,537 women exclusively exposed to alendronate or risedronate (mean age was 65.3 years old), Siris et al. [12] found that women with a MPR \geq 80% of the time over a 24-month period had a 20.1%

lower risk of nonvertebral fracture, compared to women with a MPR < 80% ($P < .001$). Nevertheless, the authors do not specify if they allowed a minimum time-window for the onset of bisphosphonate effectiveness. In a cohort of 8,822 new female users of alendronate or risedronate (mean age was 69.4 years old), Penning-van Beest et al. [13] reported that, excluding fractures occurring in the first year of follow-up, women with a MPR < 80% had a 50% (adjusted HR 1.50; 95% CI 1.06-2.13) increased risk of fracture (vertebral and non-vertebral). It is important to note that in this study, only fractures resulting in a hospitalization were considered.

In another study in which about 70% of women were receiving either alendronate or risedronate (mean age was 68.5 years old among cases and 67.4 among controls), Weycker et al.[11] found that women with a MPR $\geq 90\%$ had a 30% lower risk of fracture (vertebral and nonvertebral) compared to women with a MPR < 30% (adjusted Odds Ratio 0.70; 95% CI 0.52-0.93). The authors only allowed a 90-day period for the onset of therapy effectiveness.

The MPR was used to measure compliance because we believed that this method is more appropriate to capture the cyclical patterns of compliance with osteoporosis medications than measuring compliance as a function of a permissible gap between refills. Indeed, in a large cohort study involving 26,636 new users of an osteoporosis medication (alendronate, calcitonin, estrogen, raloxifene, or risedronate), Brookhart et al.[39] found that among patients who stopped therapy for at least 60 days, an estimated 30% restarted treatment within 6 months, and 50% restarted within 2 years. However, MPR has been criticized for not being particularly sensitive to the cumulative effects of drug therapy [11]. In order to account for this limit, a subgroup analysis was done in which only women with the longest follow-up were included. Among women followed-up for at least 850 days, MPR < 80% was associated with a 48% increased risk of nonvertebral fracture. These results highlight the benefits of long-term exposure to bisphosphonates.

Predictors of non-compliance with alendronate and risedronate are multifactorial and remain inadequately explored. In a cross-sectional survey among 533 women receiving a bisphosphonate, Carr et al.[40] reported that dissatisfaction with therapy, defined by side effects or practical problems taking the medication due to too frequent dosing, or difficulty following special instructions for taking bisphosphonates was associated with a significantly lower risk of compliance (OR 0,65; 95% CI 0,44-0,97). In another survey in which 1015 women were contacted, McHorney et al.[41] found that women having presented most side effects (OR 6.78; IC 95% 4.67-9.86), those with the most skeptical beliefs in drug effectiveness (OR 5.70; IC 95% 3.65-8.92) or drug safety (OR 2.26; IC 95% 1.49-3.42) had significantly greater risk of being non-compliant.

This study involves several limitations. Considering that ICD-9 and medical procedure codes used to identify some types of fractures had low sensitivity (e.g. ribs 25.5%) [17], the number of nonvertebral fracture cases was probably underestimated. However, the sensitivity analysis in which only hip fractures were considered (sensitivity of 97.2%) yielded similar results. This study included only women having filled at least one prescription of alendronate or risedronate; we had no data on women having received a prescription for these agents and who never filled it. In addition, the assessment of non-compliance was based on supplies of medication, which is an indirect measure of medication-taking behaviour, compared to patient self-reported measures or electronic monitoring devices. However, administrative databases offer many advantages over patient self-reported measures, mainly because they avoid the problem of reporting bias [42]. Moreover, even though electronic monitoring devices offer the advantage of indicating the exact moment when the medication was taken, these devices are expensive and it would therefore be difficult to recruit a sample size as large as the one we obtained using administrative databases. We assessed non-compliance to calcium and vitamin D supplements as a potential confounding variable. However, since these supplements can be purchased over the counter, an information bias may have been introduced. Finally, the RAMQ databases did not contain information on potential confounders such as family history of osteoporotic fracture, baseline BMD, body mass index, or lifestyle habits. This

may have lead to residual confounding. However, results from a survey carried out in 9,851 postmenopausal women showed that well-documented risk factors for osteoporotic fractures, such as low BMD (T score < -2.5), early menopause, or family history of osteoporosis were associated with higher compliance with osteoporosis medications [25]. This means that not controlling for those variables would have underestimated the association between non-compliance and fractures, since compliant women may have presented with a higher risk of fracture at baseline compared to non-compliant women. Nevertheless, some less documented lifestyle risk factors for fracture such as smoking, or low level of activity have also been associated with a lower medication compliance [43;44]. The rule-out approach sensitivity analysis that was conducted showed that, to fully explain the observed association between non-compliance and risk of nonvertebral fracture, the magnitude of the association between these potential confounders and osteoporotic fracture would need to be of at least 3.00, whereas the association between these confounders and non-compliance would have be of at least 2.87. To the best of our knowledge, associations with such magnitude have not been reported in the literature between lifestyle habits and non-compliance [43-45]. Therefore, we believe that it is unlikely that the association found is solely due to residual confounding.

In summary, among community-dwelling elderly women, non-compliance with alendronate and risedronate was associated with an increased risk of nonvertebral fracture. These findings highlight the need to implement strategies to increase compliance. Bisphosphonates with less frequent dosing have recently been developed, such as once-monthly oral ibandronate [46] and risedronate [47;48], intravenous ibandronate given every 3 months [49], as well as once-yearly intravenous zoledronic acid [50], which might help to improve patients' satisfaction with therapy. In addition, it is of great importance that health care professionals provide education to women about osteoporosis and the consequences of non-compliance, in order to clarify misconceptions. Frequent monitoring and feedback by health care providers may also be helpful to improve compliance.

Acknowledgment

This study was funded by a grant from the Canadian Institutes of Health Research (Ottawa, Ontario, Canada). Julie Blouin is the recipient of a graduate scholarship in pharmaceutical sciences offered jointly by the Rx&D Health Research Foundation and the Faculty of Pharmacy of the University of Montreal. Dr Sylvie Perreault is a research scholars receiving financial support from the Fonds de la recherche en santé du Québec.

Competing Interests

YM has received a fee for speaking from Merck Frosst. LGSM has received research grants, honoraria for lectures and/or is a board member of Alliance for better bone health - Proctor & Gamble Pharmaceuticals and Sanofi Aventis Canada Inc, Eli Lilly Inc, Hoffmann-Laroche Limited, Merck Frosst, and Novartis Pharma Inc. Other authors have no competing interests to declare.

6.2.6 References

1. Johnell O, Kanis JA. An estimate of the worldwide prevalence and disability associated with osteoporotic fractures. *Osteoporos.Int.* 2006; 17:1726-1733.
2. Cranney A, Guyatt G, Griffith L, Wells G, Tugwell P, Rosen C. Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. IX: Summary of meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. *Endocr.Rev.* 2002; 23:570-578.
3. Harrington JT, Ste-Marie LG, Brandi ML, Civitelli R, Fardellone P, Grauer A, Barton I, Boonen S. Risedronate rapidly reduces the risk for nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis. *Calcif.Tissue Int.* 2004; 74:129-135.
4. Pols HA, Felsenberg D, Hanley DA, Stepan J, Munoz-Torres M, Wilkin TJ, Qinsheng G, Galich AM, Vandormael K, Yates AJ, Stych B. Multinational, placebo-controlled, randomized trial of the effects of alendronate on bone density and fracture risk in postmenopausal women with low bone mass: results of the FOSIT study. Fosamax International Trial Study Group. *Osteoporos.Int.* 1999; 9:461-468.
5. Cramer JA, Gold DT, Silverman SL, Lewiecki EM. A systematic review of persistence and compliance with bisphosphonates for osteoporosis. *Osteoporos.Int.* 2007.
6. Blouin J, Dragomir A, Ste-Marie LG, Fernandes JC, Perreault S. Discontinuation of Antiresorptive Therapies: A Comparison between 1998-2001 and 2002-2004 among Osteoporotic Women. *J.Clin.Endocrinol.Metab* 2007; 92:887-894.

7. Cramer JA, Roy A, Burrell A, Fairchild CJ, Fuldeore MJ, Ollendorf DA, Wong PK. Medication compliance and persistence: terminology and definitions. *Value Health* 2008; 11:44-47.
8. Caro JJ, Ishak KJ, Huybrechts KF, Raggio G, Naujoks C. The impact of compliance with osteoporosis therapy on fracture rates in actual practice. *Osteoporos.Int.* 2004; 15:1003-1008.
9. McCombs JS, Thiebaud P, Laughlin-Miley C, Shi J. Compliance with drug therapies for the treatment and prevention of osteoporosis. *Maturitas* 2004; 48:271-287.
10. Huybrechts KF, Ishak KJ, Caro JJ. Assessment of compliance with osteoporosis treatment and its consequences in a managed care population. *Bone* 2006; 38:922-928.
11. Weycker D, Macarios D, Edelsberg J, Oster G. Compliance with osteoporosis drug therapy and risk of fracture. *Osteoporos.Int.* 2007; 18:271-277.
12. Siris ES, Harris ST, Rosen CJ, Barr CE, Arvesen JN, Abbott TA, Silverman S. Adherence to bisphosphonate therapy and fracture rates in osteoporotic women: relationship to vertebral and nonvertebral fractures from 2 US claims databases. *Mayo Clin.Proc.* 2006; 81:1013-1022.
13. Penning-van Beest FJ, Erkens JA, Olson M, Herings RM. Loss of treatment benefit due to low compliance with bisphosphonate therapy. *Osteoporos.Int.* 2007.
14. Kanis JA, Borgstrom F, De Laet C, Johansson H, Johnell O, Jonsson B, Oden A, Zethraeus N, Pflieger B, Khaltsev N. Assessment of fracture risk. *Osteoporos.Int.* 2005; 16:581-589.

15. Garbe E, Suissa S. Pharmacoepidemiology. In: *Handbook of Epidemiology* eds Pigeot, Iris, Berlin: Springer-Verlag, 2005.
16. Régie de l'assurance maladie du Québec. Rapport annuel de gestion 2003-2004. 113-119. 2004. Government of Quebec.
17. Tamblyn R, Reid T, Mayo N, McLeod P, Churchill-Smith M. Using medical services claims to assess injuries in the elderly: sensitivity of diagnostic and procedure codes for injury ascertainment. *J.Clin.Epidemiol.* 2000; 53:183-194.
18. Tamblyn R, Lavoie G, Petrella L, Monette J. The use of prescription claims databases in pharmacoepidemiological research: the accuracy and comprehensiveness of the prescription claims database in Quebec. *J.Clin.Epidemiol.* 1995; 48:999-1009.
19. Cramer JA, Silverman SL, Gold DT. Methodological considerations in using claims databases to evaluate persistence with bisphosphonates for osteoporosis. *Curr.Med.Res.Opin.* 2007.
20. Cooper C, Atkinson EJ, O'Fallon WM, Melton LJ, III. Incidence of clinically diagnosed vertebral fractures: a population-based study in Rochester, Minnesota, 1985-1989. *J.Bone Miner.Res.* 1992; 7:221-227.
21. Lubin JH, Gail MH. Biased selection of controls for case-control analyses of cohort studies. *Biometrics* 1984; 40:63-75.
22. Pang D. A relative power table for nested matched case-control studies. *Occup.Environ.Med.* 1999; 56:67-69.

23. Peterson AM, Nau DP, Cramer JA, Benner J, Gwadry-Sridhar F, Nichol M. A checklist for medication compliance and persistence studies using retrospective databases. *Value Health* 2007; 10:3-12.
24. Zingmond DS, SooHoo NF, Silverman SL. The role of socioeconomic status on hip fracture. *Osteoporos.Int.* 2006; 17:1562-1568.
25. Rossini M, Bianchi G, Di MO, Giannini S, Minisola S, Sinigaglia L, Adami S. Determinants of adherence to osteoporosis treatment in clinical practice. *Osteoporos.Int.* 2006; 17:914-921.
26. Grisso JA, Kelsey JL, Strom BL, Chiu GY, Maislin G, O'Brien LA, Hoffman S, Kaplan F. Risk factors for falls as a cause of hip fracture in women. The Northeast Hip Fracture Study Group. *N.Engl.J.Med.* 1991; 324:1326-1331.
27. Walter LC, Lui LY, Eng C, Covinsky KE. Risk of hip fracture in disabled community-living older adults. *J.Am.Geriatr.Soc.* 2003; 51:50-55.
28. Sennerby U, Farahmand B, Ahlbom A, Ljunghall S, Michaelsson K. Cardiovascular diseases and future risk of hip fracture in women. *Osteoporos.Int.* 2007.
29. Bauer DC, Mundy GR, Jamal SA, Black DM, Cauley JA, Ensrud KE, van der KM, Pols HA. Use of statins and fracture: results of 4 prospective studies and cumulative meta-analysis of observational studies and controlled trials. *Arch.Intern.Med.* 2004; 164:146-152.
30. Schwartz AV, Sellmeyer DE, Ensrud KE, Cauley JA, Tabor HK, Schreiner PJ, Jamal SA, Black DM, Cummings SR. Older women with diabetes have an increased risk of fracture: a prospective study. *J.Clin.Endocrinol.Metab* 2001; 86:32-38.

31. Souverein PC, Webb DJ, Weil JG, van Staa TP, Egberts AC. Use of antiepileptic drugs and risk of fractures: case-control study among patients with epilepsy. *Neurology* 2006; 66:1318-1324.
32. Gage BF, Birman-Deych E, Radford MJ, Nilasena DS, Binder EF. Risk of osteoporotic fracture in elderly patients taking warfarin: results from the National Registry of Atrial Fibrillation 2. *Arch.Intern.Med.* 2006; 166:241-246.
33. Yang YX, Lewis JD, Epstein S, Metz DC. Long-term proton pump inhibitor therapy and risk of hip fracture. *JAMA* 2006; 296:2947-2953.
34. Ensrud KE, Blackwell T, Mangione CM, Bowman PJ, Bauer DC, Schwartz A, Hanlon JT, Nevitt MC, Whooley MA. Central nervous system active medications and risk for fractures in older women. *Arch.Intern.Med.* 2003; 163:949-957.
35. Wagner AK, Zhang F, Soumerai SB, Walker AM, Gurwitz JH, Glynn RJ, Ross-Degnan D. Benzodiazepine use and hip fractures in the elderly: who is at greatest risk? *Arch.Intern.Med.* 2004; 164:1567-1572.
36. Greenland S. Modeling and variable selection in epidemiologic analysis. *Am.J.Public Health* 1989; 79:340-349.
37. Schneeweiss S. Sensitivity analysis and external adjustment for unmeasured confounders in epidemiologic database studies of therapeutics. *Pharmacoepidemiol.Drug Saf* 2006; 15:291-303.
38. Psaty BM, Koepsell TD, Lin D, Weiss NS, Siscovick DS, Rosendaal FR, Pahor M, Furberg CD. Assessment and control for confounding by indication in observational studies. *J.Am.Geriatr.Soc.* 1999; 47:749-754.

39. Brookhart MA, Avorn J, Katz JN, Finkelstein JS, Arnold M, Polinski JM, Patrick AR, Mogun H, Solmon DH. Gaps in treatment among users of osteoporosis medications: the dynamics of noncompliance. *Am.J.Med.* 2007; 120:251-256.
40. Carr AJ, Thompson PW, Cooper C. Factors associated with adherence and persistence to bisphosphonate therapy in osteoporosis: a cross-sectional survey. *Osteoporos.Int.* 2006; 17:1638-1644.
41. McHorney CA, Schousboe JT, Cline RR, Weiss TW. The impact of osteoporosis medication beliefs and side-effect experiences on non-adherence to oral bisphosphonates. *Curr.Med.Res.Opin.* 2007; 23:3137-3152.
42. West SL, Savitz DA, Koch G, Strom BL, Guess HA, Hartzema A. Recall accuracy for prescription medications: self-report compared with database information. *Am.J.Epidemiol.* 1995; 142:1103-1112.
43. Kim YS, Sunwoo S, Lee HR, Lee KM, Park YW, Shin HC, Kim CH, Kim DH, Kim BS, Cha HS, Huh BY. Determinants of non-compliance with lipid-lowering therapy in hyperlipidemic patients. *Pharmacoepidemiol.Drug Saf* 2002; 11:593-600.
44. Tosteson AN, Grove MR, Hammond CS, Moncur MM, Ray GT, Hebert GM, Pressman AR, Ettinger B. Early discontinuation of treatment for osteoporosis. *Am.J.Med.* 2003; 115:209-216.
45. Kanis JA, Johnell O, Oden A, Johansson H, De Laet C, Eisman JA, Fujiwara S, Kroger H, McCloskey EV, Mellstrom D, Melton LJ, Pols H, Reeve J, Silman A, Tenenhouse A. Smoking and fracture risk: a meta-analysis. *Osteoporos.Int.* 2005; 16:155-162.

46. Reginster JY, Adami S, Lakatos P, Greenwald M, Stepan JJ, Silverman SL, Christiansen C, Rowell L, Mairon N, Bonvoisin B, Drezner MK, Emkey R, Felsenberg D, Cooper C, Delmas PD, Miller PD. Efficacy and tolerability of once-monthly oral ibandronate in postmenopausal osteoporosis: 2 year results from the MOBILE study. *Ann.Rheum.Dis.* 2006; 65:654-661.
47. Delmas PD, Benhamou CL, Man Z, Tlustochowicz W, Matzkin E, Eusebio R, Zanchetta J, Olszynski WP, Recker RR, McClung MR. Monthly dosing of 75 mg risedronate on 2 consecutive days a month: efficacy and safety results. *Osteoporos.Int.* 2007. (published online)
48. Delmas PD, McClung MR, Zanchetta JR, Racewicz A, Roux C, Benhamou CL, Man Z, Eusebio RA, Beary JF, Burgio DE, Matzkin E, Boonen S. Efficacy and safety of risedronate 150 mg once a month in the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Bone* 2008; 42:36-42.
49. Delmas PD, Adami S, Strugala C, Stakkestad JA, Reginster JY, Felsenberg D, Christiansen C, Civitelli R, Drezner MK, Recker RR, Bolognese M, Hughes C, Masanauskaite D, Ward P, Sambrook P, Reid DM. Intravenous ibandronate injections in postmenopausal women with osteoporosis: one-year results from the dosing intravenous administration study. *Arthritis Rheum.* 2006; 54:1838-1846.
50. Black DM, Delmas PD, Eastell R, Reid IR, Boonen S, Cauley JA, Cosman F, Lakatos P, Leung PC, Man Z, Mautalen C, Mesenbrink P, Hu H, Caminis J, Tong K, Rosario-Jansen T, Krasnow J, Hue TF, Sellmeyer D, Eriksen EF, Cummings SR. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N.Engl.J Med.* 2007; 356:1809-1822.

6.2.7 Figures Legend

Figure 1. Association between Non-compliance and Nonvertebral Fractures for Different Ranges of MPR (n=21,105)

RR= Rate Ratio; MPR= Medication Possession Ratio; Reference was MPR \geq 90% (RR = 1.00); For $50\% \leq$ MPR < 90%: Adjusted RR 1.23 (95% CI 1.05-1.44); For MPR < 50%: Adjusted RR 1.29 (95% CI 1.11-1.50); Adjusted for variables listed in Table 1 that were selected by Backward procedure (The variable MPR < 80% was forced in the model a priori): BMD test, diagnostic code for osteoporosis, prior osteoporotic fracture, dementia, hyperlipidemia, coronary artery disease, peripheral vascular disease, prior hospitalization, use of anticonvulsants, use of opiates, use of antidepressants

Figure 2. Rule-out approach sensitivity analysis to assess the strength of residual confounding necessary to fully explain the observed association between non-compliance and nonvertebral fractures

The area at the right (zone B) of the curve shows combinations of associations between confounder-fracture and confounder-non-compliance that would induce confounding by an unmeasured variable strong enough to have elevated the association between non-compliance and fracture risk from the null value (RR=1) to the observed point estimate (RR = 1.27). The area at the left of the curve (zone A) represents combinations that would not be strong enough to bias the observed RR. The prevalence of the confounder was assumed to be 20% and the prevalence of women with a MPR<80% was 41%. As an example, if the association between the confounder and the risk of fracture was 3, an association between the confounder and non-compliance of 2 would not be strong enough to bias the observed association between non-compliance and fracture risk, but an association between the confounder and non-compliance of 4 would be strong enough.

Table 1. Characteristics of Cases and Controls (n=21,105)

	Cases (n =1,036)	Controls (n =20,069)	P
Age (y) at cohort entry, mean \pm SD	78.1 \pm 6.1	78.0 \pm 6.0	.280
Days of follow-up (from cohort entry to index date)			
mean \pm SD	688.4 \pm 251.8	684.4 \pm 248.2	.610
median (IR)	636 (479-854)	629 (478-850)	
Bisphosphonate prescribed at cohort entry			.268
Alendronate 10 mg once-daily	12.2	11.2	
Alendronate 70 mg once-weekly	46.0	46.7	
Risedronate 5 mg once-daily	17.7	16.0	
Risedronate 35 mg once-weekly	24.2	26.1	
Supplements prescribed at cohort entry (within one month before or after cohort entry)			
Calcium supplements	70.5	68.3	.151
Vitamin D supplements	69.0	69.0	.988
Low income at cohort entry	9.3	8.7	.529
BMD test*	60.4	68.2	<.001
Diagnostic code for osteoporosis*	58.1	58.3	.895
Prior osteoporotic fracture [†]	28.7	14.9	<.001
Health condition*			
Risk factor for falls	8.8	5.9	<.001
Dementia	13.8	7.5	<.001
Rheumatoid arthritis	6.0	5.5	.470
Hypertension	69.2	69.9	.636
Hyperlipidemia	36.0	40.4	.005
Diabetes mellitus	16.8	15.3	.184

Table 1 (continued). Characteristics of Cases and Controls (n=21,105)

	Cases (n =1,036)	Controls (n =20,069)	P
Congestive heart failure	13.6	11.4	.030
Coronary artery disease	33.1	28.9	.004
Cerebrovascular disease	9.4	7.3	.011
Peripheral vascular disease	8.7	5.8	<.001
Number of different therapeutic classes [‡] , median (IR)	8.0 (5.0-11.0)	8.0 (5.0-10.0)	<.001 [¶]
Number of outpatient medical visits [‡] , median (IR)	8.0 (5.0-13.0)	7.0 (4.0-11.0)	.028 [¶]
Hospitalization [‡] (at least once)	28.3	19.4	<.001
Medication use Chronic (during the year prior to index date)			
Oral Glucocorticosteroids [§]	3.8	3.7	.950
Anticonvulsants	2.0	1.1	.005
Anticoagulants	4.8	3.6	.041
Proton pump inhibitors	18.2	14.6	.002
Current [¶]			
Opiates	8.4	2.7	<.001
Benzodiazepines	27.9	25.6	0.094
Antidepressants	18.0	11.2	<.001

Values are percentages, unless stated otherwise ; SD = standard deviation; IR= interquartile range;. Low income = Receiving maximum guaranteed income supplement from the Canadian government; Anticonvulsants = phenytoin, phenobarbital, carbamazepine, valproic acid; Anticoagulants = vitamin K antagonists, standard or low-molecular-weight heparin; Risk factor for falls = history of prior accidental fall (ICD-9 codes E880, E884, E885, E886, E888), Parkinson's disease

(ICD-9 code 332.0 or drug markers), orthostatic hypotension (ICD-9 code 458.0 or drug markers), epilepsy (ICD-9 code 345 or drug markers), blindness (ICD-9 code 369) or specific neurologic or gait abnormalities (ICD-9 codes 340, 342, 344, 358, 359, 781.2, 781.3).

* In the year before cohort entry or during follow-up; † Within 2 years prior to cohort entry and during the first year of treatment (as well as during follow-up for vertebral fractures); ‡ During the year prior to the index date; § A daily dose ≥ 5 mg of prednisone equivalent during at least 3 months; ¶ At least one prescription dispensed within 30 days prior to index date; †† Wilcoxon rank-sum test;

Table 2. Crude and Adjusted Rate Ratios of Nonvertebral Osteoporotic Fracture in Association with MPR < 80% (n=21,105)

	Crude RR (95% CI)	Adjusted* RR (95% CI)
MPR ≥ 80% (n =12,455)	Reference	Reference
MPR < 80% (n =8,650)	1.22 (1.08-1.39)	1.27 (1.12-1.44)
BMD test [†]	0.71 (0.62-0.82)	0.80 (0.68-0.93)
Diagnostic code for osteoporosis [†]	1.01 (0.89-1.15)	1.24 (1.07-1.44)
Prior osteoporotic fracture [‡]	2.31 (2.00-2.66)	2.09 (1.80-2.42)
Health condition		
Dementia [†]	1.97 (1.64-2.39)	1.57 (1.28-1.91)
Hyperlipidemia [†]	0.83 (0.73-0.95)	0.85 (0.74-0.97)
Coronary artery disease [†]	1.22 (1.07-1.39)	1.13 (0.98-1.31)
Peripheral vascular disease [†]	1.58 (1.26-1.98)	1.42 (1.12-1.79)
Hospitalization [§] (at least once)	1.62 (1.41-1.86)	1.36 (1.17-1.58)
Medication use (in the year before the index date)		
Anticonvulsants	1.72 (1.09-2.73)	1.67 (1.04-2.67)
Opiates [¶]	3.30 (2.60-4.19)	2.77 (2.17-3.53)
Antidepressants [¶]	1.73 (1.47-2.04)	1.44 (1.21-1.71)

RR= rate ratio; CI= confidence interval; MPR = medication possession ratio;

* Adjusted for variables in Table 1 that were selected by Backward procedure (The variable MPR < 80% was forced in the model a priori).[†] In the year before cohort entry or during follow-up; [‡]Within 2 years prior to cohort entry and during the first year of treatment (as well as during follow-up for vertebral fractures); [§] In the year before the index date; [¶] At least one prescription dispensed within 30 days prior to index date

Table 3. Crude and Adjusted Rate Ratios of Hip Fracture in Association with MPR < 80% (n=6,702)

	Crude RR (95% CI)	Adjusted* RR (95% CI)
MPR ≥ 80% (n =3,954)	Reference	Reference
MPR < 80% (n =2,748)	1.27 (1.02-1.59)	1.28 (1.02-1.61)
BMD test [†]	0.53 (0.42-0.67)	0.62 (0.48-0.82)
Diagnostic code for osteoporosis [†]	0.93 (0.74-1.17)	1.27 (0.98-1.65)
Prior osteoporotic fracture [‡]	2.73 (2.16-3.46)	2.28 (1.78-2.91)
Health condition		
Dementia [†]	3.11 (2.32-4.18)	2.14 (1.57-2.92)
Hyperlipidemia [†]	0.59 (0.45-0.76)	0.62 (0.48-0.81)
Hospitalization [§] (at least once)	2.48 (1.97-3.13)	2.11 (1.66-2.69)
Medication use (in the year before the index date)		
Opiates [¶]	3.05 (1.97-4.71)	2.44 (1.56-3.82)
Antidepressants [¶]	2.07 (1.57-2.72)	1.60 (1.20-2.13)

MPR = medication possession ratio; RR= rate ratio; CI= confidence interval;

* Adjusted for variables in Table 1 that were selected by the Backward procedure (The variable MPR < 80% was forced in the model a priori).[†] In the year before cohort entry or during follow-up; [‡] Within 2 years prior to cohort entry and during the first year of treatment (as well as during follow-up for vertebral fractures); [§] In the year before the index date; [¶] At least one prescription dispensed within 30 days prior to index date ;

Figure 1. Association between Non-compliance and Nonvertebral Fractures for Different Ranges of MPR (n=21,105)

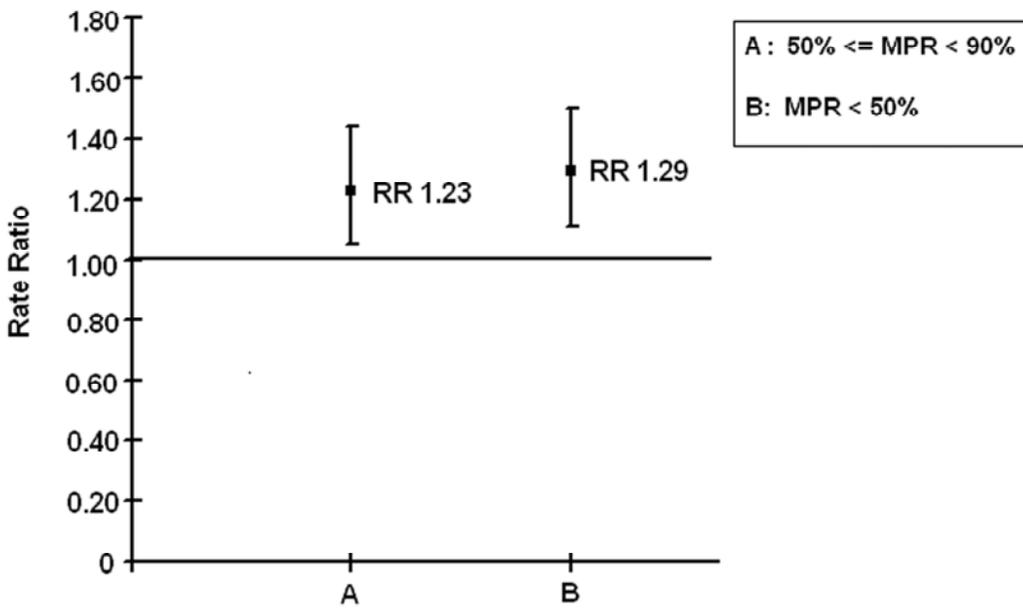
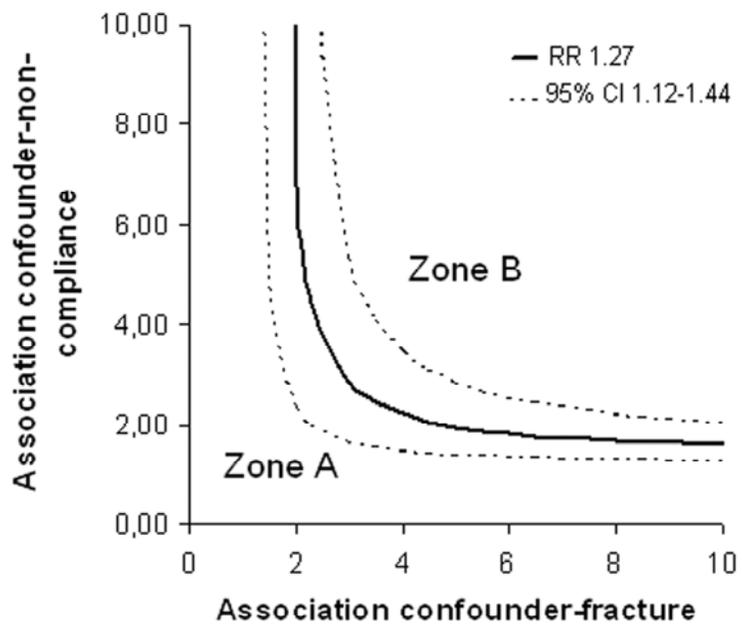


Figure 2. Rule-out approach sensitivity analysis to assess the strength of residual confounding necessary to fully explain the observed association between non-compliance and nonvertebral fractures



6.2.8 Analyses supplémentaires

Afin d'évaluer l'effet de différentes fenêtres de temps allouées pour le délai d'efficacité de l'alendronate et du risédronate, nous avons procédé à deux analyses de sensibilité supplémentaires pour lesquelles nous n'avons alloué aucun délai ou un délai de six mois. Tel que présenté dans le Tableau 4, bien que le choix de différentes fenêtres de temps n'a pas eu d'impact sur le sens de l'association entre la non-adhésion et le risque de fracture, plus le délai alloué augmente et s'approche du délai rapporté dans les essais cliniques (soit minimum six mois pour le risédronate et un an pour l'alendronate), plus l'écart entre la proportion de patientes ayant présenté un MPR < 80% chez les cas et les témoins augmente et plus l'amplitude de l'association augmente.

Tableau 4 Analyse de sensibilité pour différents délais d'efficacité

Délai alloué	Proportion de patientes avec MPR < 80% chez les cas et les témoins			Rapport de taux ajusté* (intervalle de confiance 95%)
	Cas	Témoins	Valeur de p (non ajustée)	
Aucun délai	36,4%	34,3%	0,054	1,16 (1,05-1,28)
six mois	42,3%	39,4%	0,028	1,16 (1,04-1,29)
un an	45,7%	40,7%	0,002	1,27 (1,12-1,44)

* Ajusté pour un test de DMO, un diagnostic d'ostéoporose, un antécédent de fracture ostéoporotique, la démence, l'hyperlipidémie, la maladie coronarienne, la maladie vasculaire périphérique, une hospitalisation antérieure, la prise d'anticonvulsivants, de narcotiques ou d'antidépresseurs.

TROISIÈME AXE DE RECHERCHE

6.3 COMPARISON OF DIRECT HEALTHCARE COSTS RELATED TO THE PHARMACOLOGICAL TREATMENT OF OSTEOPOROSIS AND TO THE MANAGEMENT OF OSTEOPOROTIC FRACTURES AMONG COMPLIANT AND NON-COMPLIANT WOMEN: A POPULATION-BASED STUDY

Article soumis à *Osteoporosis International*

Comparison of Direct Healthcare Costs Related to the Pharmacological Treatment of Osteoporosis and to the Management of Osteoporotic Fractures Among Compliant and Non-Compliant Women: A Population-Based Study

Julie Blouin, B.Pharm, MSc,¹ Alice Dragomir, MSc,¹ Marc Fredette, Ph.D.,²

Louis-Georges Ste-Marie, MD,³ Julio Cesar Fernandes, MD,³ and

Sylvie Perreault, B.Pharm, Ph.D.¹

¹ Faculty of Pharmacy, University of Montreal, Quebec, Canada, ² Department of Management Sciences, HEC Montreal, ³ Faculty of Medicine, University of Montreal, Quebec, Canada

Corresponding Author:

Sylvie Perreault, B.Pharm, Ph.D.

PO Box 6128, Centre-Ville Station

Montreal, Quebec, Canada

H3C 3J7



This study was funded by a grant from the Canadian Institutes of Health Research (Ottawa, Ontario, Canada)

Keywords: Alendronate, risedronate, non-compliance, administrative databases, healthcare costs

6.3.1 Abstract

Introduction: Non-compliance with alendronate and risedronate is common and has been associated with an increased risk of osteoporotic fractures. How this higher incidence of fractures affects osteoporosis-related direct healthcare costs is unknown. This population-based study among community-dwelling elderly women aimed to compare direct healthcare costs related to the pharmacological treatment of osteoporosis and to the management of osteoporotic fractures among compliant and non-compliant users of alendronate and risedronate.

Methods: Using the administrative health databases of Quebec, a cohort of 15,027 women aged 68 years and older having initiated alendronate or risedronate from January 1, 2002 through March 31, 2004 was identified. The index date was the date of the first dispensing of alendronate or risedronate. Medication possession ratio (MPR) and direct healthcare costs (physician care, hospital care, drugs) were assessed during a 2-year follow-up period. Regression models were used to estimate mean predicted cost for compliant (MPR \geq 80%, n = 8,701) and non-compliant (MPR < 80%, n = 6,326) women, adjusting for potential confounders.

Results: Mean predicted physician care cost (in Canadian dollars) was significantly higher among women with MPR < 80% (\$51) compared to women with MPR \geq 80% (\$34): mean difference: \$17; 95% confidence interval (CI) \$2-\$22. Mean predicted hospital care cost was significantly higher among women with MPR < 80% (\$568) compared to women with MPR \geq 80% (\$379): mean difference: \$189; 95% CI \$56-\$320. Mean predicted drugs cost was significantly lower among women with MPR < 80% (\$439) compared to women with MPR \geq 80% (\$1068): mean difference: \$-639; 95% CI \$-649, -\$-629.

Conclusion: Compared to those with MPR \geq 80%, women with MPR < 80% incurred significantly higher physician care costs and hospital care costs. However, due to lower drugs costs, total direct healthcare costs were lower among women with MPR < 80%, compared to women with a MPR \geq 80%. RAMQ databases did not allow us to evaluate all

components of osteoporosis-related costs, such as costs related to rehabilitation after a fracture, or nurse visiting

6.3.2 Introduction

Alendronate and risedronate are currently the most prescribed osteoporosis therapies [1]. However, lack of compliance with these agents has been reported in several observational studies [2, 3]. Non-compliance with alendronate and risedronate has been associated with an increased risk of osteoporotic fractures [4-6]. However, how this higher incidence of fractures affects osteoporosis-related direct healthcare costs is unknown.

To the best of our knowledge, only one study compared direct healthcare costs among women compliant and non-compliant with alendronate and risedronate. In a retrospective cohort of 17,988 new users of alendronate or risedronate, Briesacher et al. [7] reported an overall decrease of \$859 per patient (United States dollars) in annual total healthcare costs (drugs, inpatient and outpatient costs for any cause) for patients with a medication possession ratio (MPR) ranging between 80 to 100% compared to patients with a MPR lower than 20% ($p < 0.05$). However, the study assessed all-cause healthcare costs and did not explore osteoporosis-related costs specifically.

Because the prevalence of chronic diseases increases with advancing age, women with osteoporosis are frequently affected by several comorbidities, such as diabetes mellitus, or cardiovascular diseases [8-10]. Hence, only a small portion of total healthcare costs are specifically related to the treatment of osteoporosis and osteoporosis-related fractures [11, 12]. In a cohort study investigating annual direct healthcare expenditures among osteoporotic women, Orsini et al. [12] reported that, among women sustaining a fracture, 25% of annual total healthcare expenditures were primarily related to osteoporosis, whereas, among women without a fracture, the proportion of total expenditures specifically attributed to osteoporosis was only 7%.

This population-based study aimed to compare direct healthcare costs related to the pharmacological treatment of osteoporosis and to the management of osteoporotic fractures among compliant and non-compliant users of alendronate and risedronate during a 2-year follow-up period.

6.3.3 Methods

6.3.3.1 Data Sources

Data were obtained from the administrative health databases of the province of Québec, Canada (referred to as the Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ) and MED-ECHO databases).

The RAMQ databases are claims-based. They contain four types of files which can be linked via a unique patient identification number included in each file. The patient identification number is scrambled to ensure patient confidentiality. The *medical services* file contains claims for inpatient and outpatient medical services rendered to all residents of Quebec. It includes demographic information (gender, age) as well as the nature of the physician service, date, location (physician office, emergency department (ED), hospital), associated diagnoses coded according to the International Classification of Diseases, ninth revision (ICD-9), and fee for service. The *pharmaceutical file* contains data on all drugs listed on the RAMQ formulary that are dispensed to community-dwelling patients who are registered in the public drug plan. The pharmaceutical file includes the generic name, the drug identification number, date of dispensing, dosage, formulation, quantity and duration of prescription (as specified by the community pharmacist who filled the prescription), as well as amount paid by the RAMQ for the prescription. Medications dispensed during a hospitalization are not recorded in this database. Between 2002 and 2006, about 94% of Quebec residents aged 65 and older were covered by the RAMQ drug plan [13]. Individuals covered by the RAMQ drug plan must pay an annual premium, depending on net family

income. Between 2002 and 2006 the annual premium varied from \$0 to \$521 Canadian dollars.[13] In addition, each month they purchase prescription drugs, insured persons pay a deductible and a coinsurance corresponding to 25% of the cost of drugs until they reach a maximum monthly contribution which, between 2002 and 2006, varied from \$16.66 to \$71.42 Canadian dollars, regardless of the number of drugs received[13]. The *admissibility file* lists the date of the beginning and end of eligibility to the RAMQ drug plan. Finally, the *beneficiary file* contains information about the date of birth and the year of death, if applicable. The RAMQ databases have been frequently used for pharmacoepidemiologic studies. Data on medications recorded in the pharmaceutical file were found to be comprehensive and valid [14].

The MED-ECHO database contains information about acute-care hospitalizations all across Quebec, such as principal diagnosis related to admission and up to 8 secondary diagnosis (according to the ICD-9 codification), date of admission, date of discharge, and length of stay. The MED-ECHO database can be linked to the RAMQ database using the patient identification number.

Ethics approval was obtained from the Commission d'Accès à l'Information du Québec and the University of Montreal Research Ethics Committee.

6.3.3.2 Study Design

From the RAMQ pharmaceutical file, a cohort of 26,858 women having filled an initial prescription of alendronate (10 mg once-daily or 70 mg once-weekly) or risedronate (5 mg once-daily or 35 mg once-weekly) from January 1, 2002 through March 31, 2004 was identified. To be considered new users, women needed to have not received any prescription of bisphosphonates (alendronate, risedronate, etidronate), raloxifene, or hormone replacement therapy at least 2 years prior to initiation of alendronate or risedronate. The index date was the date of the first dispensing of alendronate or risedronate. To be eligible in the cohort, women needed to be at least 68 years old on the

index date and to have been continuously enrolled in the RAMQ drug plan during the 2 years prior to the index date.

To avoid entering in the cohort women with fracture risk not related to osteoporosis, women having one of the following diseases in the 2 years before cohort entry were excluded: 1) malignant neoplasm or neoplasms of uncertain behavior (ICD-9 codes 140-195, 196-198, 199, 200-208, 235-238, 239, and 255.6 or having received a prescription of pamidronate or clodronate); 2) Paget's disease (ICD-9 code 731.0, 731.1 or drug markers); 3) osteomalacia (ICD-9 code 268.2); 4) Cushing's syndrome (ICD-9 code 255.0 or a medical procedure code for adrenalectomy); 5) hyperthyroidism (ICD-9 code 242 or drug markers); 6) primary hyperparathyroidism (ICD-9 code 252.0 or medical procedure codes for exploration or excision of the parathyroid glands); 6) celiac sprue (ICD-9 code 579.0); 7) impaired renal function (ICD-9 code 581–589, medical procedure codes for haemodialysis or peritoneal dialysis, or drug markers); 8) solid organ transplant (medical procedure code for a lung, cardiac, hepatic, or kidney transplant). Women having sustained fractures likely to be secondary to serious trauma [multiple fractures (ICD-9 codes 804, 819, 828) or vertebral fracture with spinal cord injury (ICD-9 code 806)] within 2 years prior to index date were also excluded. Women with other types of prior fractures were not excluded.

The duration of follow-up was 2 years. Women without a complete 2-year period of follow-up due to occurrence of an exclusion criterion, admission in a long-term public healthcare institution, end of RAMQ drug plan enrollment, switch to another type of antiresorptive agent or prescription of an additional agent (except for nasal calcitonin, since it could be used for analgesia [15]), or death were excluded from the analysis.

6.3.3.3 Compliance Measurement

Compliance was measured by calculating the medication possession ratio (MPR), which was defined as the sum of days' supply of medication divided by the length of follow-up,

i.e. 730 days [16, 17]. For prescriptions extending beyond the end of follow-up, days' supply was truncated at the end of follow-up. Since drugs dispensed in hospitals are not recorded in RAMQ databases, if a woman had an acute-care hospitalization during follow-up and had filled a prescription for the bisphosphonate less than 2 months prior to admission, compliance was assumed to be 100% during hospital stay, otherwise, it was assumed that the woman did not receive the drug during the hospitalization. The supply of medication dispensed prior to hospital admission was carried over to the post-discharge period. If MPR exceeded 100%, it was truncated at 100%.

MPR was evaluated as a dichotomous variable, using a threshold of MPR <80% to identify non-compliant women. This threshold was chosen based on the distribution of MPR and also because it had been used in several other studies evaluating compliance with osteoporosis therapies [4, 18, 19].

6.3.3.4 Direct Healthcare Costs Measurement

This analysis used the perspective of the Quebec healthcare system. Expenditures paid by the patients, such as medications copayment or transportation were not considered. All costs were in Canadian dollars. Costs were separated into three mutually exclusive categories : 1) physician care costs; 2) hospital care costs; 3) drugs costs.

Physician care costs included physicians' reimbursement for any inpatient or outpatient service associated to the treatment or follow-up of an osteoporotic fracture. We did not consider claims containing a simple diagnosis code of osteoporosis (ICD-9 code 733.0), since we were interested to the costs related to the treatment of fractures. The combination of diagnostic and procedure codes in the RAMQ medical services file has been shown to be a sensitive indicator of fractures in the elderly [20]. Types of fractures considered as osteoporotic included spine (ICD-9 codes 805.2, 805.4, 805.6, 805.8), hip (ICD-9 codes 820.0, 820.2, 820.8), femur (ICD-9 codes 821.0, 821.2), radius or ulna (ICD-9 codes 813.0, 813.2, 813.4), pelvis (ICD-9 codes 808.0, 808.2, 808.4, 808.8), rib (ICD-9 code 807.0),

humerus (ICD-9 codes 812.0, 812.2, 812.4), clavicle (ICD-9 code 810.0), carpal or metacarpal bones (ICD-9 codes 814.0, 815.0), ankle (ICD-9 codes 824.0, 824.2, 824.4, 824.6, 824.8), tarsus or metatarsus (ICD-9 code 825.2), or pathologic fracture (ICD-9 code 733.1). Costs were extracted from the medical services file of the RAMQ databases. Physician care costs were converted to 2006 values using the medical component of the Canadian Consumer Price Index.

Hospital care costs were calculated by multiplying the length of stay obtained from the MED-ECHO database by the 2006 generic mean per diem cost (762.99 Canadian dollars), which includes nursing care, drug, laboratory, laundry, food, administration and maintenance costs; but excludes physicians reimbursement (Quebec Ministry of Health and Social Services, Direction of resources allocation, September 2007, unpublished data). A hospitalization was identified as osteoporosis-related if the principal or first secondary diagnosis was for one of the osteoporotic fracture described above.

Drugs costs included costs for prescriptions of alendronate, risedronate, calcium, vitamin D, or nasal calcitonin. These costs were extracted from the pharmaceutical file of the RAMQ databases. Drugs costs were not indexed because from 1994 until 2007, there was a freeze on prescription drug prices in Quebec.

6.3.3.5 Potential Confounders

Several potential confounders were considered, including age at index date (< 80 or ≥ 80 years old), geographic residence (rural or urban), a prior BMD testing (yes or no), a prior diagnosis of osteoporosis (yes or no), a prior osteoporotic fracture (yes or no). Patient overall health status was assessed using the Chronic Disease Score (CDS) [21]. Scores are weighted according to the number of different chronic diseases under treatment and the severity of the diseases. The CDS has been shown to be a good predictor of subsequent all-cause hospitalizations and healthcare costs, and a good indicator of baseline comorbidity [21-23]. The CDS was calculated using records on medications dispensed during the year

prior to the index date and stratified into 4 categories: (CDS = 0, $0 < \text{CDS} < 5$, $5 \leq \text{CDS} < 10$, and $\text{CDS} \geq 10$). We also assessed the presence of risk factors for falls (yes or no) [24], such as a history of prior accidental fall (ICD-9 codes E880, E884, E885, E886, E888), Parkinson's disease (ICD-9 code 332.0 or drug markers), orthostatic hypotension (ICD-9 code 458.0 or drug markers), epilepsy (ICD-9 code 345), blindness (ICD-9 code 369) or specific neurologic or gait abnormalities (ICD-9 codes 340, 342, 344, 358, 359, 781.2, 781.3). All these potential confounders were assessed in the year prior to index date, except for age and geographic residence (at index date) as well as prior osteoporotic fracture (within 2 years prior to index date).

Other potential confounders considered were healthcare services utilization in the year prior to the index date, including a high number of outpatient visits (>13 versus ≤ 13 , this threshold was based on the distribution of the number of visits) and all-cause hospitalization (yes or no).

Finally, for the estimation of drugs costs, we also adjusted for the type of RAMQ drug plan (maximum, partial, or no guaranteed income supplement – patients in the maximum guaranteed income supplement plan pay less for their drugs and thus incur higher costs to the healthcare system).

6.3.3.6 Statistical analyses

Characteristics of non-compliant and compliant women were compared using Chi-square tests and Student *t* tests, respectively for categorical and continuous variables.

We were interested in comparing the mean predicted cost for non-compliant and compliant women within each of the three categories of healthcare costs (physician care costs, hospital care costs, and drugs costs), adjusting for potential confounding variables.

The distribution of the three categories of healthcare costs was skewed. With regard to physician care costs and hospital care costs, since a large proportion of the cohort did not use these services, and thus did not incur any cost, two-part models were implemented, according to the procedure described by Afifi et al.[25]. In the first part, a multiple logistic regression was used to predict the probability of using physician care services and the probability of being hospitalized (i.e. the probability of having non-zero costs). All potential confounders previously listed were entered in each regression model. Next, generalised linear models (GLMs) with a gamma distribution and a log link were used to estimate predicted physician care costs and hospital care costs, conditional on positive costs. The log link allows the predicted costs to be directly derived in the linear scale, avoiding problems of transformation and retransformation [26]. The choice of the gamma distribution was based on the algorithm proposed by Manning and Mullahy [27]. For each woman, the unconditional predicted physician care costs and hospital care costs were calculated by multiplying the predicted probability of having costs obtained from the logistic regression model by the conditional prediction of costs obtained from the GLM model [25].

For drugs costs, since all women had received at least one prescription, all subjects had positive costs. Therefore, predicted costs were modeled using only a GLM with a gamma distribution and a log link.

As described by Afifi et al.[25], using the coefficients obtained from the logistic regression and the gamma regression models previously created, for each woman, we modeled the predicted cost assuming that woman was compliant and then the predicted cost assuming that the same woman was non-compliant. Therefore, for each category of costs (physician care costs, hospital care costs, and drugs costs) we obtained a mean predicted cost assuming every women of the cohort were non-compliant and a mean predicted cost assuming every women of the cohort were compliant. We then computed the difference between these 2 costs and computed 95% confidence intervals (CI) around this difference using a nonparametric bootstrap with 1,000 replications. The limits of the 95% CI were estimated

using the percentile method, they corresponded to the 2.5 and 97.5 percentiles of the bootstrap sampling distribution [28].

All reported *P* values are two-sided, with a significance level of .05, and 95% CIs. All analyses were performed using SAS software, version 9.1 (SAS Institute Inc., Cary, NC).

6.3.4 Results

After applying inclusion and exclusion criteria, the final study cohort consisted of 15,027 women. Mean MPR during the 2-year period of follow-up was 69.7% \pm 34.8%. Characteristics of these women according to their MPR level (\geq 80% or $<$ 80%) are presented in Table 1. Compared to women with a MPR \geq 80% (n = 8,701), more women with a MPR $<$ 80% (n=6,326) had a prior BMD test ($p < 0.001$) or a diagnostic code for osteoporosis ($p = 0.014$). Women with a MPR $<$ 80% presented less comorbidities than women with a MPR \geq 80%; they presented a lower CDS ($p < 0.001$) and were less hospitalized in the year prior to index date ($p < 0.001$). During follow-up 7.3% of women with MPR $<$ 80% experienced an incident fracture, compared to 6.4% of women with MPR \geq 80% ($p=0.04$)

Total observed direct healthcare costs were \$12,972,721 among women with MPR \geq 80% and \$6,612,051 among women with MPR $<$ 80%. The distribution of costs among women with MPR \geq 80% and women with MPR $<$ 80% is presented in Figure 1. Among women with MPR \geq 80%, drugs costs accounted for 72 % of total healthcare costs, followed by hospital care costs (25%) and physician care costs (3 %). Among women with a MPR $<$ 80%, the distribution of healthcare costs was as follows: hospital care costs (54%), drugs costs (41%), and physician care costs (5%).

6.3.4.1 Physician care costs

Among women with MPR<80%, 9,2% of women (n= 582) received physician care for the treatment or follow-up of a fracture, compared to 8,5% (n= 736) among women with MPR \geq 80% (p=0,113). Table 2 presents the results from the multiple logistic regression used to predict the probability of using osteoporosis-related physician care (first part of the two-part model). After adjusting for potential confounders, compared to women with a MPR \geq 80%, those with a MPR < 80% had a higher probability of using physician care (Odds Ratio (OR) 1.13; 95% CI 1.01-1.28). Other factors associated with a significantly higher probability of using physician care were age>80 years old (OR 1.34; 95% CI 1.18-1.53), a prior osteoporotic fracture (OR 4.79; 4.18-5.49), and a prior all-cause hospitalization (OR 1.52; 1.32-1.74). Women having had a BMD test prior to index date had a lower probability of using physician care (OR 0.64; 0.56-0.74). Table 3 presents the GLM model used for the second part of the two-part model. Among women having used physician care (n = 1,318), factors associated with significantly higher physician care costs were MPR<80% (p=0.033), age>80 years old (p<0,001) and higher CDS (p<0.001). A prior osteoporotic fracture was associated with significantly lower physician care costs (p<0.001).

As shown in Figure 2, mean predicted physician care cost was significantly higher among women with MPR < 80% (\$51) compared to women with MPR \geq 80% (\$34): mean difference: \$17; 95% confidence interval (CI) \$2-\$22.

6.3.4.2 Hospital care costs

There was a total of 442 hospitalizations for an osteoporotic fracture during follow-up, of which 35.1% were for hip fracture. Mean cost of a hospitalization for a hip fracture was 21 551\$ \pm 15 864\$. Mean cost of a hospitalization for another type of fracture was 12 219\$ \pm 13 688\$.

Among women with MPR < 80%, 3.1% of women (n= 198) were hospitalized at least once for a fracture, compared to 2,4% (n= 211) of women with MPR \geq 80% (p<0.01). Mean

number of days spent in a hospital was 23.9 ± 20.9 days for women with $\text{MPR} < 80\%$ and 20.2 ± 22.0 days for women with $\text{MPR} \geq 80\%$ ($p=0.08$).

As shown in Table 2, after adjusting for potential confounders, compared to women with a $\text{MPR} \geq 80\%$, those with a $\text{MPR} < 80\%$ had a higher probability of having a hospitalization for a fracture (OR 1.33; 95% CI 1.09-1.62). Other factors associated with a significantly higher probability of hospitalization were age > 80 years old (OR 1.92; 95% CI 1.56-2.37), having had a diagnosis code for osteoporosis (OR 1.37; 95% CI 1.07-1.74), a prior osteoporotic fracture (OR 1.74; 95% CI 1.34-2.25), a CDS > 10 (OR 1.53; 95% CI 1.01-2.32), and a prior all-cause hospitalization (OR 1.47; 1.16-1.87). Women having had a BMD test prior to index date had a lower probability of osteoporosis-related hospitalization (OR 0.71; 95% CI 0.55-0.90). Table 3 presents the GLM model used for the second part of the two-part model. Mean predicted hospital care cost was significantly higher among women with $\text{MPR} < 80\%$ (\$568) compared to women with $\text{MPR} \geq 80\%$ (\$379): mean difference: \$189; 95% CI \$56-\$320.

6.3.4.3 Drugs costs

As presented in Table 4, $\text{MPR} < 80\%$ was associated with lower drugs costs ($p < 0.001$). Factors associated with significantly higher drugs costs were: age > 80 years old ($p = 0.009$), receiving partial or maximum guaranteed income supplement ($p < 0.001$), having had a BMD testing ($p < 0.001$), having had a prior fracture ($p < 0.001$), higher CDS ($p < 0.001$), and having had a prior all-cause hospitalization ($p = 0.0075$).

Mean predicted drugs cost was significantly lower among women with $\text{MPR} < 80\%$ (\$439) compared to women with $\text{MPR} \geq 80\%$ (\$1068): mean difference: \$-639; 95% CI \$-649, \$-629.

6.3.4.5 Total healthcare costs

Higher physician care costs and hospital care costs among women with MPR < 80% did not offset higher drugs costs among women with MPR \geq 80%: mean predicted total cost was significantly higher among women with MPR \geq 80% (\$1,488) compared to women with MPR < 80% (\$1,048): mean difference: \$440; 95% CI \$301-\$581.

6.3.5 Discussion

To the best of our knowledge, this study was the first to compare direct healthcare costs attributable to the pharmacological treatment of osteoporosis and to the treatment of osteoporotic fractures among compliant and non-compliant users of alendronate and risedronate.

After adjusting for potential confounding variables, we found that, compared to women with a MPR \geq 80%, those with MPR < 80% had a significantly higher probability of having physician care and being hospitalized. Women with MPR < 80% incurred significantly higher physician care costs and hospital care costs. However, physician care and hospital care costs increases among non-compliant women were not sufficient to offset higher drugs costs among compliant women.

On the other hand, it is important to consider that most of the costs incurred by women with MPR < 80% were related to the management of fractures, whereas among women with MPR \geq 80%, costs were related to pharmacotherapy. Indeed, among women with a MPR < 80%, total osteoporosis-related observed healthcare costs were mostly driven by hospital care costs. Interestingly, even though only 3.1% of women with a MPR < 80% were hospitalized, hospital care costs accounted for 54% of total healthcare costs. Among women with a MPR \geq 80%, drugs costs were the principal component of total direct healthcare costs.

Our findings are similar to those of two other studies having compared disease-related healthcare costs among compliant and non-compliant users of chronic medications [29, 30]. In the first study, Hepke et al. [29], reported that total diabetes-related healthcare costs were higher among patients who were compliant with medication regimens because pharmaceutical cost increases offset decreases in physician care costs, compared to non-compliant patients [29]. In the second study, Sokol et al. [30] evaluated the impact of compliance with medication on disease-related healthcare utilization and costs for 4 chronic illnesses (diabetes mellitus, hypertension, dyslipidemia, and congestive heart failure) during a one-year period of follow-up. The authors reported that for hypertension, medical costs (including outpatient services, ED services, and hospitalization) tended to be lowest at high levels of medication adherence, but offsets in total healthcare costs (sum of medical and drugs costs) were generally not found, mainly due to higher drugs costs [30].

This study had some limitations that must be acknowledged. The assessment of non-compliance was based on supplies of medication, which is an indirect measure of medication-taking behavior. However, administrative databases offer many advantages over other means of data collection such as patient self-reported measures, mainly because they avoid the problem of reporting bias [31]. The RAMQ databases did not contain information on some potential confounders, such as education or lifestyle habits, as well as clinical information such as BMD results, which would have allowed us to adjust for osteoporosis severity more precisely. Some patients may have purchased calcium and vitamin D supplements over the counter, which may have underestimate drugs costs. Since medications dispensed in public long-term institutions are not recorded in RAMQ databases, women who were admitted in a long-term care facility during follow-up (including women admitted after a hip fracture) were excluded from the study. Considering that non-compliant women had a higher probability of being hospitalized for a fracture, we may suppose that more non-compliant women were admitted in a long-term care institution following a fracture compared to compliant women. This means that if the costs related to the treatment of institutionalized women had been considered, this would have reduced the difference in total healthcare costs between non-compliant and compliant women. In a

Canadian study, Cree et al.[32] reported that rates of admission in a long-term care facility fracture for patients aged 65 to 74, 75 to 84, and 85 and older were 5.6%, 16.6%, and 29.8%, respectively. Therefore, our results can only be applied to women who lived in the community before and after fracture and who survived the immediate period postfracture. Moreover, RAMQ databases did not allow us to evaluate all components of costs, such as costs related to rehabilitation after a fracture, or nurse visiting. Some drug costs related to the treatment of a fracture, such as low molecular weight heparin, or narcotics were not considered. Finally, the duration of follow-up was 2 years, which is a relatively short time frame, given the chronic nature of osteoporosis.

In summary, compared to those with $MPR \geq 80\%$, women with $MPR < 80\%$ had a higher probability of using physician care or being hospitalized for a fracture and incurred significantly higher physician care costs and hospital care costs. However, due to lower drugs costs, total healthcare costs were lower among women with $MPR < 80\%$, compared to women with a $MPR \geq 80\%$. Considering that alendronate and risedronate are currently the mainstay of osteoporosis therapy, we believe that further studies should assess the impact of non-compliance on osteoporosis-related healthcare costs, including costs of rehabilitation, nurses visits and using longer periods of follow-up. It is possible that, including all components of direct osteoporosis-related costs, mean total cost would be higher among non-compliant women.

Acknowledgment

This study was funded by a grant from the Canadian Institutes of Health Research (Ottawa, Ontario, Canada). Julie Blouin is the recipient of a graduate scholarship in pharmaceutical sciences offered jointly by the Rx&D Health Research Foundation and the Faculty of Pharmacy of the University of Montreal. Dr Sylvie Perreault is a research scholars receiving financial support from the Fonds de la recherche en santé du Québec.

6.3.6 References

1. Udell JA, Fischer MA, Brookhart MA, Solomon DH, Choudhry NK (2006) Effect of the Women's Health Initiative on osteoporosis therapy and expenditure in Medicaid. *J Bone Miner Res* 21(5):765-71.
2. Cramer JA, Gold DT, Silverman SL, Lewiecki EM (2007) A systematic review of persistence and compliance with bisphosphonates for osteoporosis. *Osteoporos Int* .
3. Blouin J, Dragomir A, Ste-Marie LG, Fernandes JC, Perreault S (2007) Discontinuation of Antiresorptive Therapies: A Comparison between 1998-2001 and 2002-2004 among Osteoporotic Women. *J Clin Endocrinol Metab* 92(3):887-94.
4. Siris ES, Harris ST, Rosen CJ, Barr CE, Arvesen JN, Abbott TA, Silverman S (2006) Adherence to bisphosphonate therapy and fracture rates in osteoporotic women: relationship to vertebral and nonvertebral fractures from 2 US claims databases. *Mayo Clin Proc* 81(8):1013-22.
5. Penning-van Beest FJ, Erkens JA, Olson M, Herings RM (2007) Loss of treatment benefit due to low compliance with bisphosphonate therapy. *Osteoporos Int*.
6. Blouin J, Dragomir A, Moride Y, Ste-Marie LG, Fernandes JC, Perreault S (2008) Impact of Non-Compliance with Alendronate and Risedronate on the Incidence of Nonvertebral Osteoporotic Fractures in Elderly Women. *Br J Clin Pharmacol* (Epub ahead of print).
7. Briesacher BA, Andrade SE, Yood RA, Kahler KH (2007) Consequences of poor compliance with bisphosphonates. *Bone* .

8. Schwartz AV, Sellmeyer DE, Ensrud KE, Cauley JA, Tabor HK, Schreiner PJ, Jamal SA, Black DM, Cummings SR (2001) Older women with diabetes have an increased risk of fracture: a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab* 86(1):32-8.
9. Sennerby U, Farahmand B, Ahlbom A, Ljunghall S, Michaelsson K (2007) Cardiovascular diseases and future risk of hip fracture in women. *Osteoporos Int* .
10. Huopio J, Honkanen R, Jurvelin J, Saarikoski S, Alhava E, Kroger H (2005) Role of chronic health disorders in perimenopausal fractures. *Osteoporos Int* 16(11):1404-11.
11. Akobundu E, Ju J, Blatt L, Mullins CD (2006) Cost-of-illness studies : a review of current methods. *Pharmacoeconomics* 24(9):869-90.
12. Orsini LS, Rousculp MD, Long SR, Wang S (2005) Health care utilization and expenditures in the United States: a study of osteoporosis-related fractures. *Osteoporos Int* 16(4):359-71.
13. Régie de l'assurance maladie du Québec. Rapport annuel de gestion 2003-2004. 113-119. 2004. Government of Quebec.
14. Tamblyn R, Lavoie G, Petrella L, Monette J (1995) The use of prescription claims databases in pharmacoepidemiological research: the accuracy and comprehensiveness of the prescription claims database in Quebec. *J Clin Epidemiol* 48(8):999-1009.
15. Gennari C (2002) Analgesic effect of calcitonin in osteoporosis. *Bone* 30(5 Suppl):67S-70S.

16. Peterson AM, Nau DP, Cramer JA, Benner J, Gwadry-Sridhar F, Nichol M (2007) A checklist for medication compliance and persistence studies using retrospective databases. *Value Health* 10(1):3-12.
17. Sikka R, Xia F, Aubert RE (2005) Estimating medication persistency using administrative claims data. *Am J Manag Care* 11(7):449-57.
18. Caro JJ, Ishak KJ, Huybrechts KF, Raggio G, Naujoks C (2004) The impact of compliance with osteoporosis therapy on fracture rates in actual practice. *Osteoporos Int* 15(12):1003-8.
19. Huybrechts KF, Ishak KJ, Caro JJ (2006) Assessment of compliance with osteoporosis treatment and its consequences in a managed care population. *Bone* 38(6):922-8.
20. Tamblyn R, Reid T, Mayo N, McLeod P, Churchill-Smith M (2000) Using medical services claims to assess injuries in the elderly: sensitivity of diagnostic and procedure codes for injury ascertainment. *J Clin Epidemiol* 53(2):183-94.
21. Von Korff M., Wagner EH, Saunders K (1992) A chronic disease score from automated pharmacy data. *J Clin Epidemiol* 45(2):197-203.
22. Putnam KG, Buist DS, Fishman P, Andrade SE, Boles M, Chase GA, Goodman MJ, Gurwitz JH, Platt R, Raebel MA, Arnold CK (2002) Chronic disease score as a predictor of hospitalization. *Epidemiology* 13(3):340-6.
23. Perkins AJ, Kroenke K, Unutzer J, Katon W, Williams JW, Hope C, Callahan CM (2004) Common comorbidity scales were similar in their ability to predict health care costs and mortality. *J Clin Epidemiol* 57(10):1040-8.

24. Grisso JA, Kelsey JL, Strom BL, Chiu GY, Maislin G, O'Brien LA, Hoffman S, Kaplan F (1991) Risk factors for falls as a cause of hip fracture in women. The Northeast Hip Fracture Study Group. *N Engl J Med* 324(19):1326-31.
25. Afifi AA, Kotlerman JB, Ettner SL, Cowan M (2007) Methods for improving regression analysis for skewed continuous or counted responses. *Annu Rev Public Health* 28:95-111.
26. Manning WG (1998) The logged dependent variable, heteroscedasticity, and the retransformation problem. *J Health Econ* 17(3):283-95.
27. Manning WG, Mullahy J (2001) Estimating log models: to transform or not to transform? *J Health Econ* 20(4):461-94.
28. Haukoos JS, Lewis RJ (2005) Advanced statistics: bootstrapping confidence intervals for statistics with "difficult" distributions. *Acad Emerg Med* 12(4):360-5.
29. Hepke KL, Martus MT, Share DA (2004) Costs and utilization associated with pharmaceutical adherence in a diabetic population. *Am J Manag Care* 10(2 Pt 2):144-51.
30. Sokol MC, McGuigan KA, Verbrugge RR, Epstein RS (2005) Impact of medication adherence on hospitalization risk and healthcare cost. *Med Care* 43(6):521-30.
31. West SL, Savitz DA, Koch G, Strom BL, Guess HA, Hartzema A (1995) Recall accuracy for prescription medications: self-report compared with database information. *Am J Epidemiol* 142(10):1103-12.

32. Cree M, Soskolne CL, Belseck E, Hornig J, McElhaney JE, Brant R, Suarez-Almazor M (2000) Mortality and institutionalization following hip fracture. *J Am Geriatr Soc* 48(3):283-8.

Table 1. Women Characteristics According to their Medication Possession Ratio (MPR) level

Characteristic	MPR \geq 80% (n= 8,701)	MPR < 80% (n= 6,326)	P
Age (y) at index date, mean \pm SD	76.6 \pm 5.8	76.6 \pm 5.8	0.820
Age (y) > 80 at index date, %	24.5	24.9	0.514
Year of index date, %			
2002	38.4	39.9	0.117
2003	50.3	48.6	
2004	11.3	11.4	
Geographic residence at index date, %			
Urban	81.8	84.0	<0.001
Rural	18.2	16.0	
Bisphosphonate prescribed at index date, %			
Alendronate	60.3	58.9	0.084
Risedronate	39.7	41.1	
Guaranteed Income Supplement at index date, %			0.014
None	42.3	43.4	
Partial	48.8	48.9	
Maximum	8.9	7.7	
Prior BMD test (during the year prior to index date), %	64.1	57.8	<0.001
Diagnostic code for osteoporosis (during the year prior to index date), %	43.0	41.0	0.014
Prior osteoporotic fracture (within 2 years prior to index date), %	11.9	11.1	0.123

Table 1 (cont'd). Women Characteristics According to their Medication Possession Ratio (MPR) level

Characteristic	MPR \geq 80% (n= 8,701)	MPR < 80% (n= 6,326)	P
Health condition (during the year prior to index date)			
Chronic Disease Score (CDS) , %			<0.001
0	10.1	13.3	
0 < CDS < 5	32.7	35.6	
5 \leq CDS < 10	40.0	36.9	
CDS \geq 10	17.2	14.2	
Risk factor for falls, %	2.9	2.6	0.380
Health care services utilization (during the year prior to index date)			
Number of all-cause outpatient medical visit, mean \pm SD	9.9 \pm 7.1	9.9 \pm 7.3	0.748
median (Interquartile Range)	8 (5-13)	8 (5-13)	
All-cause hospitalization (at least once), %	21.6	19.1	<0.001

SD= Standard Deviation; BMD= Bone Mineral Density;

Risk factor for falls = history of prior accidental fall (ICD-9 codes E880, E884, E885, E886, E888), Parkinson's disease (ICD-9 code 332.0 or drug markers), orthostatic hypotension (ICD-9 code 458.0 or drug markers), epilepsy (ICD-9 code 345 or drug markers), blindness (ICD-9 code 369) or specific neurologic or gait abnormalities (ICD-9 codes 340, 342, 344, 358, 359, 781.2, 781.3).

Table 2. Results from the multiple logistic regressions used to predict the probability of using physician care and the probability of being hospitalized (first part of the two-part models)

	Physician care (n= 15,027)		Hospitalization (n= 15,027)	
	Crude OR (95% CI)	Adjusted OR (95% CI)	Crude OR (95% CI)	Adjusted OR (95% CI)
MPR \geq 80%	Reference	Reference	Reference	Reference
MPR < 80%	1.10 (0.98-1.23)	1.13 (1.01-1.28)	1.30 (1.07-1.58)	1.33 (1.09-1.62)
Age at index date (> 80 versus \leq 80 years old)	1.81 (1.61-2.04)	1.34 (1.18-1.53)	2.25 (1.84-2.75)	1.92 (1.56-2.37)
Geographic residence at index date (rural versus urban)	1.09 (0.94-1.26)	1.04 (0.89-1.21)	1.05 (0.82-1.37)	1.04 (0.80-1.35)
Prior BMD test*	0.48 (0.42-0.53)	0.64 (0.56-0.74)	0.60 (0.50-0.74)	0.71 (0.55-0.90)
Diagnostic code for osteoporosis*	0.74 (0.66-0.83)	1.10 (0.95-1.27)	0.95 (0.77-1.15)	1.37 (1.07-1.74)
Prior osteoporotic fracture [†]	6.29 (5.55-7.14)	4.79 (4.18-5.49)	2.28 (1.80-2.90)	1.74 (1.34-2.25)
Health condition*				
Chronic Disease Score (CDS)				
0	Reference	Reference	Reference	Reference
0 < CDS < 5	0.96 (0.79-1.18)	0.98 (0.80-1.21)	1.18 (0.81-1.72)	1.21 (0.83-1.76)
5 \leq CDS < 10	1.09 (0.89-1.32)	0.99 (0.81-1.22)	1.35 (0.94-1.94)	1.29 (0.89-1.87)
CDS \geq 10	1.42 (1.14-1.75)	1.10 (0.87-1.39)	1.70 (1.14-2.52)	1.53 (1.01-2.32)
Risk factor for falls*	1.51 (1.12-2.03)	1.08 (0.79-1.49)	1.55 (0.94-2.54)	1.33 (0.80-2.20)

Table 2 (cont'd). Results from the multiple logistic regressions used to predict the probability of using physician care and the probability of being hospitalized (first part of the two-part models)

	Physician care (n= 15,027)		Hospitalization (n= 15,027)	
	Crude OR (95% CI)	Adjusted OR (95% CI)	Crude OR (95% CI)	Adjusted OR (95% CI)
Health care services utilization*				
> 13 all-cause outpatient medical visits (versus ≤ 13)	1.41 (1.24-1.59)	1.04 (0.90-1.20)	1.07 (0.86-1.35)	0.83 (0.65-1.07)
All-cause hospitalization (at least once)	2.81 (2.50-3.16)	1.52 (1.32-1.74)	1.90 (1.54-2.34)	1.43 (1.12-1.83)

MPR= Medication Possession Ratio; OR= Odds Ratio; BMD= Bone mineral density;
 Risk factor for falls = history of prior accidental fall (ICD-9 codes E880, E884, E885, E886, E888), Parkinson's disease (ICD-9 code 332.0 or drug markers), orthostatic hypotension (ICD-9 code 458.0 or drug markers), epilepsy (ICD-9 code 345 or drug markers), blindness (ICD-9 code 369) or specific neurologic or gait abnormalities (ICD-9 codes 340, 342, 344, 358, 359, 781.2, 781.3).
 * During the year prior to index date; †Within 2 years prior to index date;

Table 3. Results from the generalised linear models with gamma distribution and log link used to estimate predicted physician care and hospital care costs, conditional on positive costs (second part of the two-part models)

	Physician Care Costs (n= 1,318)		Hospital care Costs (n= 409)	
	Crude Coefficient (95% CI)	Adjusted Coefficient (95% CI)	Crude Coefficient (95% CI)	Adjusted Coefficient (95% CI)
MPR \geq 80%	Reference	Reference	Reference	Reference
MPR < 80%	0.14 (-0.02, 0.29)	0.17 (0.01, 0.32)	0.17 (-0.03, 0.36)	0.13 (-0.07, 0.33)
Age at index date (> 80 versus \leq 80 years old)	0.24 (-0.35, 0.43)	0.27 (0.10, 0.43)	0.26 (0.06, 0.45)	0.20 (-0.01, 0.40)
Geographic residence at index date (rural versus urban)	-0.02 (-0.22, 0.18)	0.10 (-0.10, 0.30)	-0.17 (-0.42, 0.08)	-0.23 (-0.49, 0.02)
Prior BMD test*	0.03 (-0.12, 0.19)	-0.04 (-0.22, 0.14)	-0.25 (-0.44, -0.06)	-0.17 (-0.41, 0.06)
Diagnostic code for osteoporosis*	0.12 (-0.04, 0.28)	0.14 (-0.04, 0.32)	-0.16 (-0.36, 0.03)	-0.09 (-0.31, 0.13)
Prior osteoporotic fracture [†]	-0.60 (-0.75, -0.44)	-0.67 (-0.85, -0.50)	0.15 (-0.08, 0.38)	0.03 (-0.22, 0.28)
Health condition*				
Chronic Disease Score (CDS)				
0	Reference	Reference	Reference	Reference
0 < CDS < 5	0.45 (0.17, 0.72)	0.49 (0.21, 0.76)	0.14 (-0.23, 0.50)	0.06 (-0.31, 0.43)
5 \leq CDS < 10	0.48 (0.22, 0.75)	0.54 (0.28, 0.81)	0.12 (-0.24, 0.48)	0.02 (-0.34, 0.39)
CDS \geq 10	0.58 (0.29, 0.87)	0.68 (0.39, 0.98)	0.23 (-0.16, 0.60)	0.14 (-0.26, 0.54)
Risk factor for falls*	0.04 (-0.35, 0.43)	-0.01 (-0.41, 0.39)	-0.21 (-0.69, 0.27)	-0.18 (-0.67, 0.30)

Table 3 (cont'd). Results from the generalised linear models with gamma distribution and log link used to estimate predicted physician care and hospital care costs, conditional on positive costs (second part of the two-part models)

	Physician Care Costs (n= 1,318)		Hospital care Costs (n= 409)	
	Crude Coefficient (95% CI)	Adjusted Coefficient (95% CI)	Crude Coefficient (95% CI)	Adjusted Coefficient (95% CI)
Health care services utilization*				
> 13 all-cause outpatient medical visits (versus ≤ 13)	-0.06 (-0.22, 0.11)	0.03 (-0.15, 0.21)	0.12 (-0.10, 0.34)	0.11 (-0.13, 0.35)
All-cause hospitalization (at least once)	-0.20 (-0.36, -0.04)	-0.02 (-0.20, 0.17)	0.14 (-0.07, 0.34)	0.05 (-0.18, 0.28)

MPR= Medication Possession Ratio; BMD= Bone mineral density;

Risk factor for falls = history of prior accidental fall (ICD-9 codes E880, E884, E885, E886, E888), Parkinson's disease (ICD-9 code 332.0 or drug markers), orthostatic hypotension (ICD-9 code 458.0 or drug markers), epilepsy (ICD-9 code 345 or drug markers), blindness (ICD-9 code 369) or specific neurologic or gait abnormalities (ICD-9 codes 340, 342, 344, 358, 359, 781.2, 781.3).

* During the year prior to index date; † Within 2 years prior to index date;

Table 4. Results from the generalised linear models with gamma distribution and log link used to estimate predicted drugs costs (n= 15,027)

	Crude Coefficient (95% CI)	Adjusted Coefficient (95% CI)
MPR \geq 80%	Reference	Reference
MPR < 80%	-0.93 (-0.95, -0.91)	-0.91 (-0.93, -0.89)
Age at index date (> 80 versus \leq 80 years old)	0.09 (0.06, 0.11)	0.03 (0.01, 0.05)
Guaranteed Income Supplement at index date, %		
None	Reference	Reference
Partial	0.14 (0.11, 0.16)	0.09 (0.07, 0.11)
Maximum	0.38 (0.34, 0.42)	0.29 (0.26, 0.33)
Geographic residence at index date (rural versus urban)	0.05 (0.02, 0.08)	0.01 (-0.01, 0.04)
Prior BMD test*	-0.02 (-0.04, 0.01)	0.04 (0.02, 0.07)
Diagnostic code for osteoporosis*	-0.03 (-0.05, -0.01)	0.01 (-0.01, 0.03)
Prior osteoporotic fracture [†]	0.14 (0.10, 0.17)	0.08 (0.05, 0.11)
Health condition*		
Chronic Disease Score (CDS)		
0	Reference	Reference
0 < CDS < 5	0.15 (0.11, 0.19)	0.13 (0.09, 0.16)
5 \leq CDS < 10	0.33 (0.29, 0.37)	0.27 (0.24, 0.30)
CDS \geq 10	0.50 (0.45, 0.54)	0.41 (0.37, 0.44)
Risk factor for falls*	0.16 (0.09, 0.23)	0.07 (-0.01, 0.11)
Health care services utilization*		
> 13 all-cause outpatient medical visits (versus \leq 13)	0.09 (0.07, 0.12)	-0.02 (-0.04, 0.01)
All-cause Hospitalization (at least once)	0.18 (0.15, 0.21)	0.08 (0.05, 0.10)

MPR= Medication Possession Ratio; BMD= Bone mineral density;

Risk factor for falls = history of prior accidental fall (ICD-9 codes E880, E884, E885, E886, E888), Parkinson's disease (ICD-9 code 332.0 or drug markers), orthostatic hypotension (ICD-9 code 458.0 or drug markers), epilepsy (ICD-9 code 345 or drug markers), blindness (ICD-9 code 369) or specific neurologic or gait abnormalities (ICD-9 codes 340, 342, 344, 358, 359, 781.2, 781.3).

* During the year prior to index date; [†]Within 2 years prior to index date;

Figure 1. Distribution of Observed Healthcare Costs among Women with MPR \geq 80% and Women with MPR < 80%

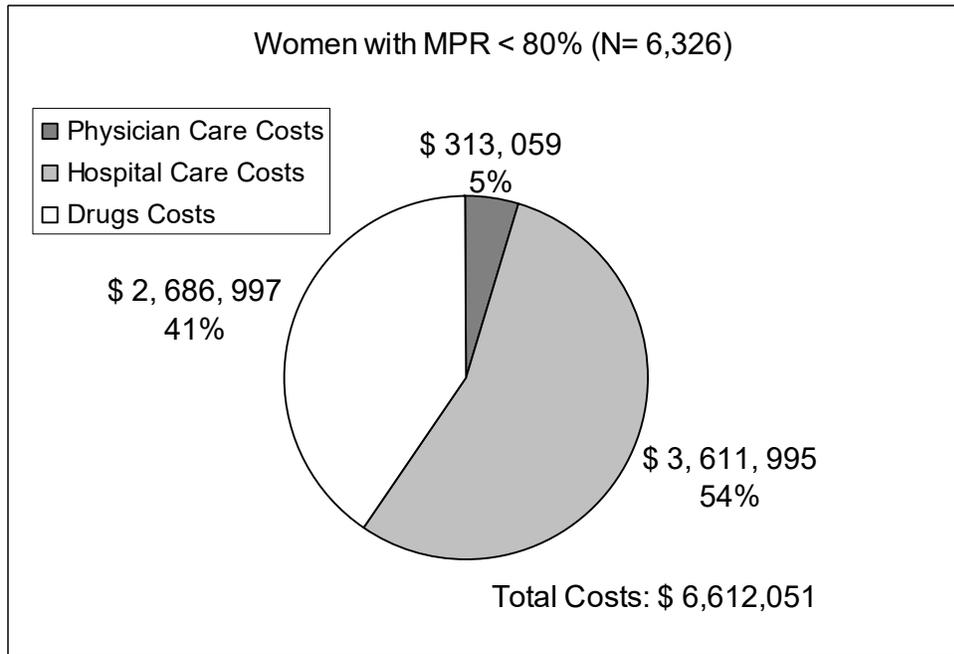
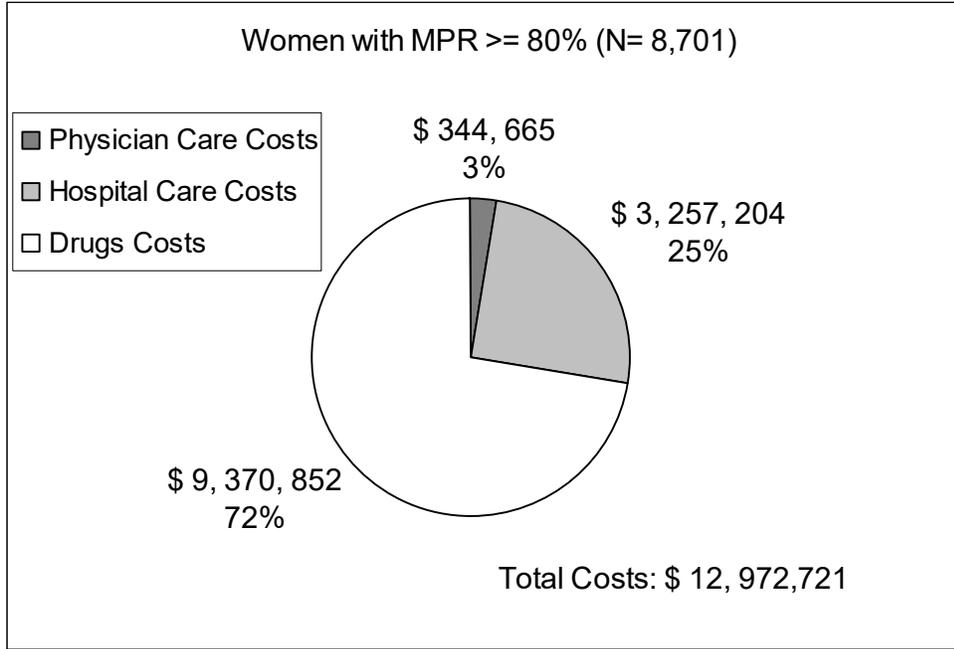
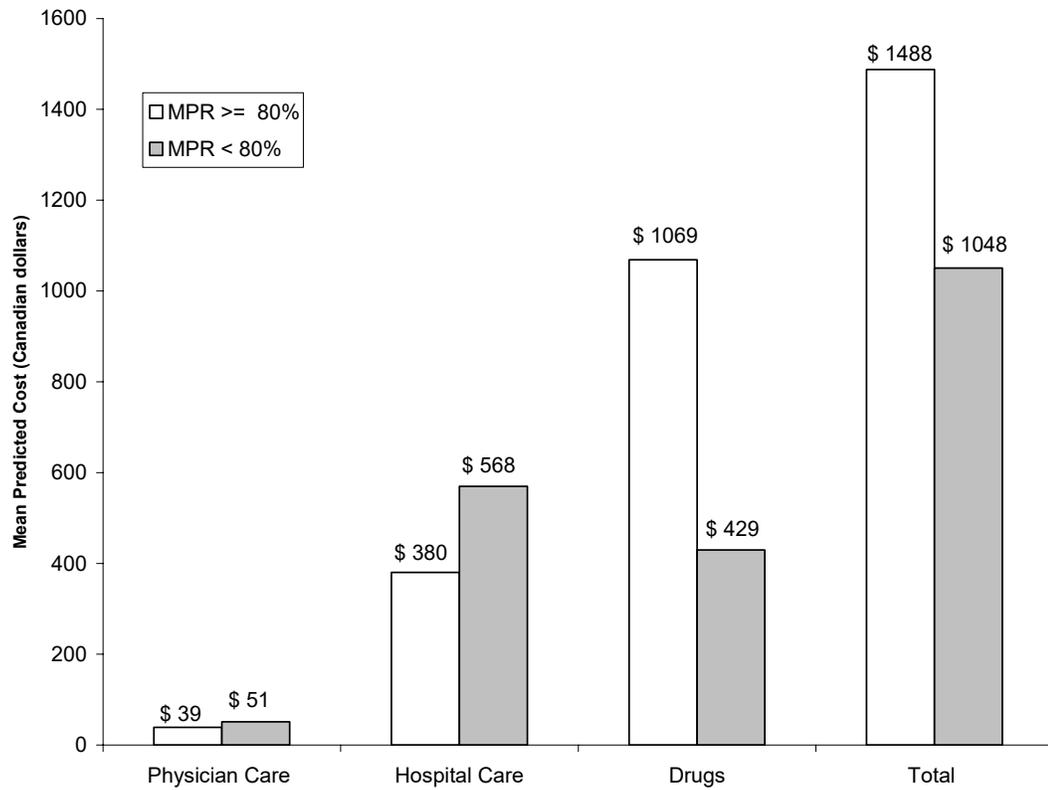


Figure 2. Mean Predicted Direct Healthcare Cost (in Canadian dollars) for Women with MPR \geq 80% and Women with MPR < 80%



CHAPITRE 7 : DISCUSSION ET CONCLUSION

7.1 REVUE DES RÉSULTATS OBTENUS ET CONTRIBUTION À L'AVANCEMENT DES CONNAISSANCES

Tout d'abord, les résultats du premier axe de recherche ont démontré que le profil d'utilisation des agents prévenant la résorption osseuse a changé considérablement entre 1998-2001 et 2002-2004. Pour la période de 2002-2004, près de 85% des femmes recevaient l'alendronate ou le risédronate comme agent initial, comparativement à 60% des femmes pour la période 1998-2001. Parmi les femmes ayant initié l'alendronate ou le risédronate durant la période 2002-2004, près de 70% ont reçu une bisphosphonate à prise hebdomadaire. Cette hausse de l'utilisation de l'alendronate et du risédronate comme agent initial s'est accompagnée d'une chute marquée de l'usage de l'étidronate cyclique qui est passé de 30% des ordonnances initiales pour la période 1998-2001 à seulement 3% pour la période 2002-2004.

Malgré les changements dans le profil d'utilisation des agents prévenant la résorption osseuse, la probabilité de non-persistence à la prise du traitement un an après avoir initié la thérapie n'était que légèrement inférieure pour la période 2002-2004 comparativement à la période 1998-2001 (HR 0,92; IC 95% 0,87-,98). Pour la période 2002-2004, un an après l'initiation de la thérapie, 52,2% des femmes avaient cessé leur agent prévenant la résorption osseuse. Après 18 mois, cette proportion était de 60,5%. Durant la période 2002-2004, la proportion de femmes ayant cessé tout traitement prévenant la résorption osseuse tendait à être inférieure chez les femmes ayant initié l'alendronate ou le risédronate à prise hebdomadaire comparativement à une prise quotidienne, cependant, cette différence n'était pas statistiquement significative. Toujours dans la période 2002-2004, comparativement aux femmes ayant initié l'alendronate ou le risédronate à prise quotidienne, la proportion de femmes ayant cessé leur traitement tendait à être supérieure

chez les femmes ayant initié l'étidronate cyclique, mais était similaire chez les femmes ayant initié le raloxifène, alors que les femmes ayant initié la calcitonine intranasale avaient une plus grande probabilité d'être non-persistante à la prise de leur thérapie. Comparativement aux autres femmes, pour la période 1998-2001 et 2002-2004, les femmes initiant la calcitonine intranasale présentaient plus d'antécédents de fractures. On peut émettre l'hypothèse que la calcitonine intranasale était souvent utilisée pour le soulagement de la douleur suite à une fracture plutôt que pour le traitement de l'ostéoporose. Le constat était similaire pour la non-adhésion : durant la première année suivant l'initiation de la thérapie, la probabilité d'être non-adhérente n'était pas significativement plus faible pour la période 2002-2004 comparativement à la période 1998-2001 (OR 0,93; IC 95% 0,84-1,03).

Nos analyses n'ont permis d'identifier que deux déterminants statistiquement significatifs de la persistance: les femmes ayant eu un examen de DMO dans les deux ans précédant l'entrée dans la cohorte avaient une probabilité plus faible d'être non-persistantes, alors que les femmes ayant acheté des médicaments dans plus de deux pharmacies dans l'année précédant l'entrée dans la cohorte avaient une plus forte probabilité d'être non-persistantes.

Les résultats du premier axe de recherche ont démontré que le problème de non-persistance et de non-adhésion aux traitements prévenant la résorption osseuse est hautement prévalent et ce, malgré l'introduction des nouvelles bisphosphonates à prise hebdomadaire. Ces résultats sont en accord avec les données de la littérature [185]. La minime différence observée entre la persistance et l'adhésion au traitement avec les bisphosphonates à prise hebdomadaire et les bisphosphonates à prise quotidienne peut être expliquée par deux facteurs. D'une part, ceci suggère que la fréquence d'administration n'est pas la seule cause du problème de non-persistance et de non-adhésion au traitement. Ceci souligne la nécessité de mieux comprendre les déterminants et les causes de la non-persistance et de la non-adhésion au traitement. D'autre part, l'absence de différence entre les bisphosphonates à prise hebdomadaire et les bisphosphonates à prise quotidienne pourrait également être reliée au fait que même à une fréquence hebdomadaire, l'horaire d'administration

particulier des bisphosphonates ne convient pas à un grand nombre de femmes, d'où l'intérêt de développer des formulations nécessitant un horaire d'administration encore moins fréquent. Cette étude a l'avantage d'avoir comparé la persistance et l'adhésion au traitement initial ainsi qu'à tout traitement prévenant la résorption osseuse. Nos résultats montrent d'ailleurs qu'en ne considérant que le traitement initial, on surestime la proportion de femmes ayant cessé l'alendronate et le risédronate à prise quotidienne, puisque plusieurs de ces femmes sont en fait transférées à une bisphosphonate à prise hebdomadaire en cours de traitement.

Les objectifs des deux axes de recherche subséquents étaient de tenter d'évaluer l'impact de cet usage non-optimal sur la survenue de fracture, de même que sur l'utilisation des services de santé et les coûts directs des soins de santé.

Les résultats du deuxième axe de recherche ont démontré que les femmes ayant eu un MPR < 80% durant le suivi avaient 27% plus de risque de développer une fracture non-vertébrale plus d'un an après avoir débuté le traitement. Une analyse de sous-groupe a également démontré que chez les femmes de plus de 80 ans, les femmes ayant eu un MPR < 80% durant le suivi avaient 48% plus de risque de développer une fracture non-vertébrale plus d'un an après avoir débuté le traitement. Cette étude était la première à évaluer l'impact de la non-adhésion sur la survenue de fracture dans un sous-groupe de femmes de plus de 80 ans. L'association rapportée était supérieure à celle rapportée dans un essai clinique, possiblement parce que la population de notre échantillon avait un risque de fracture initial plus élevé [148]. C'était également la première étude à effectuer une analyse de sensibilité pour évaluer l'impact sur les résultats de variables potentiellement confondantes non disponibles dans les banques de données administratives.

Enfin, les résultats du troisième axe de recherche montrent que, pour une durée de suivi de deux ans, la non-adhésion au traitement avec l'alendronate et le risédronate est associée à un risque significativement plus élevé de recourir à des services médicaux ou d'être hospitalisé pour une fracture. Comparativement aux femmes ayant maintenu un MPR \geq

80% durant le suivi, les femmes avec un MPR < 80% avaient un coût moyen prédit d'honoraires médicaux et d'hospitalisation significativement plus élevé, mais étant donné leur coût moyen pharmaceutique prédit inférieur, avaient donc un coût total prédit inférieur. Par contre, il importe de mentionner que cette étude n'incluait pas les coûts reliés à la réadaptation, de même que les coûts d'institutionnalisation, lesquels sont considérables. Cette étude était la première à évaluer l'association entre la non-adhésion et l'utilisation des services ainsi que les coûts médicaux directement attribuables au traitement de l'ostéoporose et des fractures ostéoporotiques.

7.2 ÉVALUATION DE LA VALIDITÉ INTERNE DU PROGRAMME DE RECHERCHE

7.2.1 Sélection de la population à l'étude

Toutes les analyses ont été restreintes à de nouvelles utilisatrices des agents prévenant la résorption osseuse. Ceci a permis d'éviter un effet de déplétion des susceptibles (*depletion of susceptibles*) [183]. En effet, tel que démontré par les résultats du premier axe de recherche, la probabilité de cesser un agent prévenant la résorption osseuse est d'autant plus importante dans les premiers mois suivant l'initiation de la thérapie, puis tend à se stabiliser par la suite. Les utilisatrices prévalentes ont « survécu » à la période critique des premiers mois suivant l'initiation de la thérapie et sont donc moins à risque de cesser leur traitement que des nouvelles utilisatrices [206].

De plus, pour être considérées comme nouvelles utilisatrices, les patientes ne devaient avoir reçu aucun agent prévenant la résorption osseuse, ni d'hormonothérapie substitutive dans les deux ans précédant l'entrée dans la cohorte. Cette période d'absence d'exposition était plus longue que dans la plupart des autres études et augmentait la probabilité d'absence d'un effet résiduel d'une thérapie antérieure.

Après discussion avec les membres du comité aviseur, nous avons jugé que les critères d'inclusion et d'exclusion du premier axe de recherche étaient relativement stricts et pouvaient résulter en un biais de sélection potentiel. En effet, puisque nous exigeons que les femmes aient un diagnostic d'ostéoporose ou de fracture ostéoporotique, plusieurs femmes ostéoporotiques mais dont les médecins n'avaient pas fait de réclamation avec un code diagnostic d'ostéoporose pouvaient être exclues. Au Québec, l'inscription d'un code diagnostic avec un code de procédure n'est pas obligatoire pour obtenir un remboursement par la RAMQ. De plus, puisqu'un seul code diagnostic par réclamation est nécessaire, si une femme présente de nombreuses comorbidités, le médecin risque d'inscrire un code diagnostic pour une autre maladie que l'ostéoporose lors d'une réclamation. De plus, les femmes présentant une faible espérance de vie dûe à la présence d'insuffisance cardiaque ou de démence étaient exclues lors du premier axe, ce qui pouvait également introduire un biais de sélection. Tel que décrit dans la section méthodologie de la thèse, la définition de la cohorte a été modifiée afin d'éviter l'introduction de ce biais potentiel pour le deuxième et le troisième axe du programme de recherche.

7.2.2 Mesure de l'exposition

7.2.2.1 Sources de données

Puisque nous avons utilisé des banques de données administratives comme sources de données, les patientes incluses dans chacune des trois études devaient obligatoirement avoir acheté au moins une ordonnance dans une pharmacie. Ainsi, nous n'avons aucune donnée sur les femmes qui ont reçu une ordonnance du médecin mais qui ne l'ont jamais fait exécuter à la pharmacie. Nous n'avons également aucune donnée sur la prise d'échantillons par les patientes. Toutefois, les médecins donnent souvent des échantillons pour une courte période au début du traitement, soit avant qu'une patiente initie la thérapie, donc il est peu probable que ceci ait pu influencer nos résultats.

Une autre limite de l'utilisation de banques de données administratives est qu'un médicament acheté ne sera pas nécessairement consommé. De plus, les banques de données

ne nous permettent pas de savoir si les patientes respectent l'horaire de prise des bisphosphonates. Ainsi, une patiente ayant un MPR $\geq 80\%$ mais qui prend l'alendronate en mangeant n'a pas la même exposition qu'une patiente ayant un MPR $\geq 80\%$ et qui prend l'alendronate à jeûn.

Parmi les autres sources de données utilisées pour évaluer la persistance et l'adhésion au traitement, on retrouve les questionnaires ainsi que les piluliers électroniques. Ces piluliers sont munis d'un bouchon électronique qui enregistre la date et l'heure de chaque ouverture du flacon [207]. Ainsi, comparativement aux banques de données administratives, les piluliers électroniques présentent l'avantage d'indiquer le moment exact de la prise du médicament, ainsi que la date précise où le médicament a été cessé, le cas échéant.

Toutefois, comparativement à l'utilisation de questionnaires ou de piluliers électroniques pour évaluer la persistance et l'adhésion, les banques de données offrent l'avantage de pouvoir évaluer de très larges échantillons. De plus, les mesures de persistance et d'adhésion au traitement évaluées à partir de questionnaires sont souvent surestimées parce qu'elles sont sujettes à un biais de mémoire ou un biais de désirabilité sociale. Enfin, l'emploi des piluliers électroniques est très coûteux, donc peu applicable à de larges échantillons. En outre, puisque les patientes savent qu'un dispositif indique si elles prennent ou non leur médicament, ceci peut générer un effet Hawthorne, c'est-à-dire que les patientes seront plus motivées et prendront leur médicament plus régulièrement qu'à l'habitude, ce qui risque également de surestimer les mesures de persistance et d'adhésion [208].

7.2.2.2 Mesures de la persistance et de l'adhésion

Persistance

Les techniques qui ont été utilisées pour évaluer la persistance et l'adhésion ont été fréquemment citées dans la littérature [157,187]. Pour le calcul de la persistance, les analyses principales ont été réalisées en allouant une période de grâce couramment utilisée,

soit 30 jours, mais nous avons également fait des analyses de sensibilité pour 45 et 60 jours. Pour le premier axe de recherche, nous n'avons pas tenu compte des hospitalisations en cours de suivi. Ainsi, si une patiente a été hospitalisée plus de 30 jours, il est possible que cette femme ait été considérée comme non-persistante alors qu'elle recevait encore son traitement à l'hôpital. Bien que les hospitalisations d'une durée de plus de 30 jours soient peu fréquentes, afin d'éviter cette erreur de classification, nous avons ajusté la mesure de l'adhésion pour tenir compte des hospitalisations pour les deux axes de recherche subséquents.

Il est important de souligner que la mesure de la persistance permet d'identifier un épisode durant lequel une patiente n'a pas renouvelé son traitement pour une durée prolongée, mais n'implique pas nécessairement un arrêt définitif du traitement. En effet, tel que rapporté par Lo et al. [175] ainsi que Brookhart et al. [188], un nombre non-négligeable de femmes semblent réinitier leur agent prévenant la résorption osseuse après un arrêt prolongé. C'est en partie pour cette raison que nous avons utilisé le MPR comme mesure d'exposition pour le deuxième et le troisième axe de recherche.

Adhésion

Dans les trois axes de recherche, l'adhésion a été évaluée de façon dichotomique, en utilisant comme valeur seuil un $\text{MPR} \geq 80\%$ pour définir une adhésion optimale. Cette définition avait l'avantage de permettre de comparer nos résultats avec les données de la littérature, puisque ce seuil est celui qui a été le plus fréquemment utilisé. Il aurait toutefois pu être intéressant de définir l'adhésion en continu et de tenter de définir la valeur seuil correspondant à l'adhésion minimale nécessaire pour prévenir le risque de fracture. Siris et al. [171] ont évalué l'adhésion au traitement avec l'alendronate et le risédronate en continu (MPR entre 0 et 1) et ont montré que pour un MPR entre 0 et 0,5, le risque de fracture demeurait le même par rapport à un MPR de 0, alors qu'à partir d'un MPR de 0,5, le risque de fracture diminue constamment pour atteindre son effet maximal avec des valeurs de MPR près de 1.

Pour les trois axes de recherche, la distribution de l'adhésion ne suivait pas la loi normale, ce qui rendait difficile l'évaluation de l'adhésion en variable continue. Pour le deuxième axe, une analyse de sensibilité a été faite dans laquelle l'adhésion a été définie en trois catégories : $MPR < 50\%$, $50\% \leq MPR < 90\%$, et $MPR \geq 90\%$. Bien que les résultats ont montré que le risque de fracture tendait à augmenter lorsque MPR diminuait, comparativement aux femmes ayant un $MPR \geq 90\%$, le risque de fracture chez les femmes ayant un $MPR < 50\%$ (RR 1,29 ; IC 95% 1,11-1,50) était très similaire à celui observé chez les femmes de la catégorie $50\% \leq MPR < 90\%$ (RR 1,23 ; IC 95% 1,05-1,44). Ceci pourrait être dû à la distribution non-normale de l'adhésion dans l'échantillon, ou à un manque de puissance statistique.

7.2.3 Identification des fractures

Pour le deuxième axe de recherche, afin d'augmenter la probabilité d'identifier des fractures incidentes plutôt que prévalentes et aussi parce que les fractures vertébrales sont souvent sous-diagnostiquées, nous avons restreint notre analyse aux fractures non-vertébrales. Les types de fractures sélectionnés sont ceux les plus fréquemment cités lors d'ERC évaluant l'efficacité des agents prévenant la résorption osseuse à réduire le risque de fracture ostéoporotique et ont été validés par un endocrinologue spécialisé en métabolisme osseux ainsi que par un orthopédiste.

La sensibilité de l'utilisation des codes CIM-9 et des codes de procédure de la RAMQ pour identifier tout type de fracture non-vertébrale est de 85%, mais varie beaucoup en fonction du type de fracture. Bien que la majorité des types de fractures évalués avaient une sensibilité supérieure à 60%, certains types de fractures plus particulièrement la fracture de la côte ont une très faible sensibilité (seulement 25,5%) [193]. Il est donc fort probable que le nombre de cas de fractures identifiés était sous-estimé. Toutefois, nous ne croyons pas que ce biais d'information potentiel ait pu affecter différemment les patientes adhérentes ou non-adhérentes. Ainsi, s'il y a bel et bien eu introduction d'un biais, il s'agissait

probablement d'un biais non-différentiel, ce qui a eu pour effet de sous-estimer l'association réelle entre la non-adhésion et le risque de fracture.

7.2.4 Mesure des coûts

Les coûts des procédures médicales et les coûts pharmaceutiques sont les coûts qui ont été remboursés par la RAMQ aux médecins et aux pharmaciens, respectivement. Les coûts des procédures médicales ont été ajustés aux valeurs de 2006 utilisant l'indice des prix à la consommation du Québec pour les soins de santé. Les coûts pharmaceutiques n'ont pas été ajustés pour l'inflation, puisque de 1994 à 2007, une politique de non-augmentation du prix des médicaments inscrits à la Liste des médicaments de la RAMQ était en vigueur.

Les coûts d'hospitalisation ont été calculés en utilisant le coût moyen général *per diem* d'hospitalisation pour l'année 2006. Cette méthode peut être utilisée lorsque le type d'hospitalisation est le même entre les patients et qu'il existe de grandes différences en termes de durées d'hospitalisation entre les patients [209]. Toutefois, des méthodes plus précises d'évaluation des coûts hospitaliers sont actuellement en cours de développement, telles que la méthode des coûts de transition (*transition cost accounting systems*) [210].

Les banques de données de la RAMQ ne nous permettaient pas d'évaluer certaines composantes des coûts directs des soins de santé comme le coût relié à l'admission dans un CHSLD suite à une fracture. Puisque la probabilité d'être hospitalisé pour une fracture était plus grande chez les patientes non-adhérentes, on peut émettre l'hypothèse qu'une plus grande proportion de femmes non-adhérentes ont été admises en CHSLD suite à leur fracture. Ainsi, l'inclusion du coût des soins en CHSLD aurait davantage augmenté le coût direct des soins chez les non-adhérentes, ce qui aurait probablement réduit l'écart entre les patientes adhérentes et non-adhérentes.

7.2.5 Variables potentiellement confondantes

Les variables confondantes étaient définies par la présence d'un code diagnostic CIM-9 ou par la prise de médicaments spécifiques. Il est possible que certains codes diagnostics étaient erronés ou tout simplement pas codés. En effet, pour être remboursés pour un acte médical rendu, les médecins doivent absolument fournir le code d'acte, mais ne sont pas tenus de fournir un code diagnostic. De plus, il est possible qu'une erreur se glisse au moment de l'entrée du code diagnostic. Ceci a pu produire un biais d'information non-différentiel.

Un autre biais d'information potentiel a pu s'être introduit lors de la mesure de l'adhésion aux suppléments de calcium et de vitamine D dans le deuxième axe de recherche. En effet, les femmes n'ayant renouvelé aucune prescription de ces agents étaient considérées comme non-adhérentes, bien qu'il est possible que ces femmes achetaient leur supplément de calcium et de vitamine D en vente libre. Par contre, il faut souligner que l'impact de ce biais d'information non-différentiel potentiel sur l'association observée entre la non-adhésion à la prise des agents prévenant la résorption osseuse et la survenue de fractures non-vertébrales est probablement minime. En effet, il est logique d'émettre l'hypothèse que les patientes non-adhérentes à leur bisphosphonate le seront également pour leur supplément de calcium et de vitamine D.

Pour les deux premiers axes de recherche, nous avons utilisé le nombre de classes pharmacothérapeutiques AHFS comme marqueur du nombre de comorbidités. Toutefois, pour le troisième axe de recherche, le nombre de classes pharmacothérapeutiques AHFS a été remplacé par le CDS, puisque l'association entre le CDS et le risque d'hospitalisation est mieux établie dans la littérature [202].

Certaines variables potentiellement confondantes telles la DMO initiale (laquelle, tel que présenté dans la revue de littérature, est un important prédicteur du risque de fracture), l'IMC, le tabagisme, l'exercice physique, le niveau d'éducation ou l'alcool n'ont pas pu être prises en compte lors des analyses, puisque ces variables ne sont pas répertoriées dans les banques de données de la RAMQ. Ainsi, dans l'éventualité où la distribution de ces variables potentiellement confondantes n'était pas la même chez les patientes adhérentes et non-adhérentes, il est possible qu'un biais de confusion ait été introduit. L'analyse de sensibilité effectuée pour le deuxième axe de recherche a montré que pour que l'association observée entre la non-adhésion et le risque de fracture ne soit que le fruit d'un biais de confusion, l'association entre la variable confondante et le risque de fracture ainsi que l'association entre la variable confondante et la non-adhésion devraient être d'une relativement grande magnitude. Il est également important de noter qu'il a été démontré que les femmes ayant une faible DMO présentent en général une meilleure persistance et une meilleure adhésion au traitement [165]. Ainsi, si les patientes adhérentes avaient une DMO plus faible que les patientes non-adhérentes, ceci implique que leur risque de fracture initial était plus élevé, donc, que l'association que nous avons observée pourrait en fait être sous-estimée.

Un autre type de biais de confusion a également pu affecter nos résultats : il s'agit du biais de l'utilisateur sain (*healthy user bias*). Les bénéfices observés chez les patientes adhérentes comparativement aux patientes non-adhérentes pourraient être attribuables à d'autres facteurs que la seule prise du médicament. En effet, l'adhésion au traitement pourrait en fait être un marqueur intermédiaire de saines habitudes de vie et d'une tendance à avoir recours plus rapidement aux services d'un médecin ou à des mesures préventives. Une méta-analyse de 21 études (n = 46 847 patients), comprenant 8 ERC et 13 études de cohorte a évalué l'association entre l'adhésion au traitement ou au placebo et le risque de mortalité de toute cause [200]. Les études portaient sur diverses pathologies chroniques, telles les maladies cardiovasculaires, l'hyperlipidémie, le diabète de type 2, l'insuffisance cardiaque chronique, ainsi que le virus d'immunodéficience humaine. En restreignant l'analyse aux patients ayant reçu un placebo (n = 19 633), les patients ayant eu une bonne

adhésion au placebo (le seuil pour définir une bonne adhésion variait de 66% à 95%), avaient un risque significativement plus faible de mortalité (OR 0,56 ; IC 95% : 0,43-0,74). Brookhart et al. [211] ont rapporté que, dans une cohorte de 20 783 nouveaux utilisateurs de statines, comparativement aux patients n'ayant renouvelé qu'une ordonnance sur une durée d'un an, les patients ayant renouvelé aux moins deux ordonnances avaient une plus grande probabilité d'avoir eu des tests de dépistage ou des mesures préventives (qui n'étaient pas directement reliées à l'hyperlipidémie) telles une mammographie de dépistage (HR 1,22; IC 95% 1,09-1,38), ou une vaccination pour l'influenza (HR 1,21; IC 1,12-1,31) ou le pneumocoque (HR 1,46; IC 95% 1,17-1,83). Le biais de l'utilisateur sain est très difficile à mesurer et à contrôler dans une étude observationnelle, puisqu'il est probablement secondaire à un ensemble de caractéristiques et de comportements.

7.3 ÉVALUATION DE LA VALIDITÉ EXTERNE DU PROGRAMME DE RECHERCHE

Les banques de données de la RAMQ nous permettent d'effectuer des études sur de larges tailles d'échantillons. Tel que mentionné précédemment, en 2004, environ 94% des femmes québécoises âgées de plus de 65 ans étaient bénéficiaires du régime général d'assurance médicaments de la RAMQ. On peut donc affirmer que l'échantillon disponible est représentatif de l'ensemble de la population des femmes québécoises âgées de 70 ans et plus (premier axe de recherche) ou de 68 ans et plus (deuxième et troisième axes de recherche).

De plus, les analyses ont été effectuées sur des données récentes, donc représentatives du profil d'utilisation actuel des agents prévenant la résorption osseuse chez les femmes âgées québécoises.

Tel que mentionné précédemment, afin d'augmenter la puissance de l'étude et la généralisabilité des résultats, nous avons décidé de modifier les critères d'inclusion pour le

deuxième et le troisième axes de recherche afin d'inclure les femmes souffrant d'insuffisance cardiaque, de démence, ou d'ostéoporose secondaire aux médicaments.

Pour le troisième axe de recherche, puisqu'il nous était impossible d'évaluer les coûts et l'adhésion chez les patientes admises en CHSLD, les patientes ayant été institutionnalisées suite à une fracture de la hanche ont dû être exclues des analyses. Ainsi, les résultats observés ne sont applicables qu'aux femmes qui retournent en communauté suite à une fracture ostéoporotique.

7.4 PROPOSITIONS D'AMÉLIORATION DU DEVIS DE RECHERCHE ET PISTES DE RECHERCHE

Une des limites de ce programme de recherche est la possibilité d'un biais de confusion résiduel dû au fait qu'il nous était impossible de contrôler pour certaines variables potentiellement confondantes qui n'étaient pas disponibles dans les banques de données de la RAMQ et de MED-ÉCHO. Il serait intéressant de collecter l'information sur ces variables manquantes en utilisant une stratégie d'échantillonnage en deux étapes (*two-stage sampling*) [212,213] ou la technique de calibration par score de propension (*propensity score calibration*) [214,215].

Dans un devis d'échantillonnage en deux étapes, les données sur l'adhésion et sur les événements sont recueillies pour toutes les patientes à partir des banques de données de la RAMQ. On procède ensuite à un deuxième échantillonnage à partir de la cohorte initiale. C'est pour ce sous-échantillon que les variables potentiellement confondantes non disponibles dans la banque de données de la RAMQ sont collectées, soit par questionnaire ou au niveau des dossiers médicaux, par exemple. La sélection de l'échantillon peut être effectuée de différentes manières, soit de façon aléatoire ou avec la méthode du devis balancé si l'exposition et/ou l'événement sont peu prévalents. Afin d'obtenir un nombre

équivalent d'observations dans chacune des cellules du tableau deux-par-deux, les patients sont choisis en fonction de leurs caractéristiques sur l'exposition et l'événement. Grâce à ces informations, il est possible d'obtenir une estimation de l'association entre l'exposition et l'événement ajustée pour les covariables mesurées dans l'échantillon de la cohorte.

La technique de calibration par score de propension (*propensity score calibration*) utilise un sous-groupe de validation formé d'une fraction de la cohorte principale pour laquelle les variables non disponibles dans les banques de données administratives ont été collectées par questionnaire ou dossier médical. Un score de propension (qui correspond à la probabilité d'être exposé en fonction des covariables disponibles dans la banque de données administratives) est calculé dans la cohorte entière et dans le sous-groupe de validation (score biaisé). Dans le sous-groupe de validation, un deuxième score de propension est calculé, en ajoutant cette fois les covariables supplémentaires non disponibles dans la banque de données administratives et obtenues par le questionnaire ou le dossier médical (score ajusté). En employant la technique de calibration, le score biaisé de la cohorte globale pourra être ajusté pour les variables confondantes non disponibles.

De plus, étant donné les résultats du troisième axe de recherche, il serait intéressant d'effectuer une évaluation économique de type coût-efficacité afin de déterminer, par rapport aux patientes non-adhérentes, combien en coûte-t-il chez les patientes adhérentes pour prévenir une fracture.

Enfin, les résultats de cette thèse soulignent l'importance de développer des stratégies visant à augmenter la persistance et l'adhésion au traitement.

7.5 MESURES POUR AMÉLIORER LA PERSISTANCE ET L'ADHÉSION AU TRAITEMENT

7.5.1 Développement de nouvelles bisphosphonates avec un horaire d'administration moins fréquent

Bien que l'ensemble des prédicteurs et des raisons de non-persistance et de non-adhésion aux bisphosphonates ne soit pas clairement définis, les données disponibles suggèrent que les femmes non satisfaites par l'horaire d'administration sont plus à risque de cesser leur traitement ou d'être non-adhérentes [165]. Les résultats de la présente thèse ont démontré que malgré l'introduction de bisphosphonates à prise hebdomadaire, le problème de non-persistance et de non-adhésion au traitement demeure. Or, les résultats de questionnaires suggèrent que selon plusieurs femmes, une bisphosphonate à prise mensuelle conviendrait mieux à leur style de vie [216,217]. Une formulation de 75 mg de risédronate administré pendant 2 jours consécutifs par mois a reçu un avis de conformité de Santé Canada en juillet 2007. Une formulation de 150 mg administré une fois par mois a également été étudiée. Chacune de ces formulations se sont montrées non-inférieures à la formulation de 5 mg de risédronate à prise quotidienne en ce qui concerne les changements de DMO après un an de traitement [218,219].

De plus, l'acide zolédronique administré en perfusion de 5 mg une fois par année a reçu un avis de conformité de Santé Canada en octobre 2007. Dans un ERC mené auprès de 7765 femmes ostéoporotiques (score $T < -2,5$ ou antécédent de fracture vertébrale), une perfusion annuelle d'acide zolédronique pendant trois ans a été associée à une réduction significative du risque de fracture vertébrale morphométrique (RR 0,30 ; IC 95% 0,24-0,38) ainsi que du risque de fracture de la hanche (HR 0,59 ; IC 95% 0,42-0,83) [220].

7.5.2 Interventions visant à augmenter la persistance et l'adhésion au traitement

Le problème de la non-persistance et de la non-adhésion au traitement avec les agents prévenant la résorption osseuse ne peut être entièrement attribué à la complexité du régime d'administration. En effet, tel que présenté dans la recension des écrits, les craintes, le manque de motivation, et l'impression que le traitement n'est pas nécessaire sont également des facteurs qui contribuent au problème [163,165].

D'une part, il importe que les médecins et les pharmaciens informent adéquatement les patientes au moment du diagnostic ou de l'initiation d'un agent prévenant la résorption osseuse sur les facteurs de risque de l'ostéoporose, les conséquences de la maladie et le mode d'administration des agents prévenant la résorption osseuse. Si une patiente a eu un enseignement adéquat, elle pourra mieux saisir l'indication et le mode d'administration des bisphosphonates [221]. Pickney et al. [222] ont fait passer un questionnaire à 1014 patients ayant subi un examen de DMO. Bien que 80% des patients se rappelaient avoir été informés des résultats de l'examen, seulement 31% des patients souffrant d'ostéopénie et 50% des patients souffrant d'ostéoporose rapportaient les bons résultats. Les patients ayant une faible DMO et se rappelant adéquatement de leur résultat d'examen avaient une plus grande probabilité d'avoir initié un traitement et d'y être persistants.

L'ostéoporose étant souvent asymptomatique, les femmes n'ayant pas d'antécédent de fracture ont parfois de la difficulté à prendre leur traitement adéquatement, puisqu'elles ne perçoivent aucun bénéfice en cours de traitement [223]. Une solution potentielle à ce problème serait la mesure des marqueurs de remodelage osseux en cours de traitement. Clowes et al. [224] ont évalué l'impact d'un suivi plus intensif avec une infirmière ou une infirmière et une mesure des marqueurs de remodelage osseux comparativement à un suivi habituel sur l'adhésion au traitement chez 75 femmes. Toutes les femmes recevaient du raloxifène et la prise du médicament était mesurée à partir de piluliers électroniques. Après un an, les femmes ayant bénéficié d'un suivi avec une infirmière ou d'un suivi avec une infirmière et d'une mesure des marqueurs de remodelage osseux ont présenté une

amélioration de l'adhésion au traitement de 57% ($p=0.04$) par rapport à leur adhésion initiale. Les femmes dans le groupe du suivi habituel n'ont pas montré de changement d'adhésion au traitement. L'étude n'avait pas la puissance statistique nécessaire pour évaluer s'il y avait une différence entre le groupe ayant eu un suivi avec une infirmière (sans mesure des marqueurs de remodelage osseux) et le groupe ayant bénéficié d'un suivi avec une infirmière et d'une mesure des marqueurs de remodelage osseux. Il faut toutefois noter que la mesure des marqueurs de remodelage osseux est coûteuse, et qu'il serait probablement plus rentable de ne l'effectuer que chez les patients chez qui on suspecte un problème de persistance ou d'adhésion au traitement.

À ce jour, la littérature sur les interventions visant à améliorer la persistance et l'adhésion au traitement est assez limitée. Toutefois, les quelques études publiées présentent des options intéressantes. Améliorer l'enseignement au patient lors de l'annonce du diagnostic par le médecin ou au moment de la remise de la première ordonnance par le pharmacien sont des mesures simples et peu coûteuses qui peuvent facilement être appliquées pour toute les patientes. Toutefois, la mesure des marqueurs de remodelage osseux est coûteuse et il est difficile d'envisager qu'une telle intervention puisse être faite chez toutes les femmes initiant un agent prévenant la résorption osseuse.

7.6 CONCLUSION

Pour conclure, ce programme de recherche a permis l'obtention de données importantes concernant le profil d'utilisation des agents prévenant la résorption osseuse chez les femmes âgées québécoises vivant en communauté, de même que sur l'impact de la non-adhésion au traitement sur la survenue de fractures ostéoporotiques ainsi que sur l'association entre la non-adhésion au traitement et l'utilisation des services de santé et les coûts directs des soins de santé. Dans un avenir rapproché, de nouvelles bisphosphonates à administration une fois par mois et même une fois par année seront introduites au Québec. Le problème de la non-persistance et de la non-adhésion aux traitements prévenant la résorption osseuse ne peut toutefois être entièrement attribué à la complexité du régime

d'administration. Les fausses croyances, les craintes et la mauvaise compréhension de la maladie semblent également avoir leur part de responsabilité. Il importe donc de veiller à ce que des mesures soit prises afin d'améliorer l'enseignement et le suivi des femmes ostéoporotiques chez qui une thérapie prévenant la résorption osseuse est initiée.

8.0 BIBLIOGRAPHIE

- (1) Papadimitropoulos EA, Coyte PC, Josse RG, Greenwood CE. Current and projected rates of hip fracture in Canada. *CMAJ* 1997; 157(10):1357-1363.
- (2) Hulley S, Grady D, Bush T et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. *JAMA* 1998; 280(7):605-613.
- (3) Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288(3):321-333.
- (4) Papaioannou A, Ioannidis G, Adachi JD et al. Adherence to bisphosphonates and hormone replacement therapy in a tertiary care setting of patients in the CANDOO database. *Osteoporos Int* 2003; 14(10):808-813.
- (5) McCombs JS, Thiebaud P, Laughlin-Miley C, Shi J. Compliance with drug therapies for the treatment and prevention of osteoporosis. *Maturitas* 2004; 48(3):271-287.
- (6) Caro JJ, Ishak KJ, Huybrechts KF, Raggio G, Naujoks C. The impact of compliance with osteoporosis therapy on fracture rates in actual practice. *Osteoporos Int* 2004; 15(12):1003-1008.
- (7) Brown J, Josse R, pour le Comité consultatif scientifique de la Société de l'ostéoporose du Canada. Lignes directrices de pratique clinique 2002 pour le diagnostic et le traitement de l'ostéoporose au Canada. *CMAJ* 2003; 168(6 suppl):SF1-SF38.
- (8) Sambrook P, Cooper C. Osteoporosis. *Lancet* 2006; 367(9527):2010-2018.
- (9) Brown JP, Josse RG. 2002 clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada. *CMAJ* 2002; 167(10 Suppl):S1-34.
- (10) Gennari L, Bilezikian JP. Osteoporosis in men. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2007; 36(2):399-419.

- (11) Tenenhouse A, Joseph L, Kreiger N et al. Estimation of the prevalence of low bone density in Canadian women and men using a population-specific DXA reference standard: the Canadian Multicentre Osteoporosis Study (CaMos). *Osteoporos Int* 2000; 11(10):897-904.
- (12) Raisz LG. Pathogenesis of osteoporosis: concepts, conflicts, and prospects. *J Clin Invest* 2005; 115(12):3318-3325.
- (13) Becker C. Pathophysiology and clinical manifestations of osteoporosis. *Clin Cornerstone* 2006; 8(1):19-27.
- (14) Ebeling PR, Atley LM, Guthrie JR et al. Bone turnover markers and bone density across the menopausal transition. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81(9):3366-3371.
- (15) Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007; 357(3):266-281.
- (16) Lips P. Vitamin D deficiency and secondary hyperparathyroidism in the elderly: consequences for bone loss and fractures and therapeutic implications. *Endocr Rev* 2001; 22(4):477-501.
- (17) Bischoff-Ferrari HA, Woson-Hughes B, Willett WC et al. Effect of Vitamin D on falls: a meta-analysis. *JAMA* 2004; 291(16):1999-2006.
- (18) Lips P, Hosking D, Lippuner K et al. The prevalence of vitamin D inadequacy amongst women with osteoporosis: an international epidemiological investigation. *J Intern Med* 2006; 260(3):245-254.
- (19) Stein E, Shane E. Secondary osteoporosis. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2003; 32(1):115-34, vii.
- (20) Tannenbaum C, Clark J, Schwartzman K et al. Yield of laboratory testing to identify secondary contributors to osteoporosis in otherwise healthy women. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87(10):4431-4437.
- (21) Inaba M. Secondary osteoporosis: thyrotoxicosis, rheumatoid arthritis, and diabetes mellitus. *J Bone Miner Metab* 2004; 22(4):287-292.
- (22) Templeton K. Secondary osteoporosis. *J Am Acad Orthop Surg* 2005; 13(7):475-486.

- (23) Siminoski K, Leslie WD, Frame H et al. Recommendations for bone mineral density reporting in Canada. *Can Assoc Radiol J* 2005; 56(3):178-188.
- (24) Cummings SR, Bates D, Black DM. Clinical use of bone densitometry: scientific review. *JAMA* 2002; 288(15):1889-1897.
- (25) Marshall D, Johnell O, Wedel H. Meta-analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures. *BMJ* 1996; 312(7041):1254-1259.
- (26) Cranney A, Jamal SA, Tsang JF, Josse RG, Leslie WD. Low bone mineral density and fracture burden in postmenopausal women. *CMAJ* 2007; 177(6):575-580.
- (27) Kanis JA, Oden A, Johnell O et al. The use of clinical risk factors enhances the performance of BMD in the prediction of hip and osteoporotic fractures in men and women. *Osteoporos Int* 2007; 18(8):1033-1046.
- (28) Richards JB, Leslie WD, Joseph L et al. Changes to osteoporosis prevalence according to method of risk assessment. *J Bone Miner Res* 2007; 22(2):228-234.
- (29) Albrand G, Munoz F, Sornay-Rendu E, DuBoeuf F, Delmas PD. Independent predictors of all osteoporosis-related fractures in healthy postmenopausal women: the OFELY study. *Bone* 2003; 32(1):78-85.
- (30) Brown JP, Fortier M, Frame H et al. Canadian consensus conference on osteoporosis, 2006 update. *J Obstet Gynaecol Can* 2006; 28(2 Suppl 1):S95-S112.
- (31) Melton LJ, III. Epidemiology of hip fractures: implications of the exponential increase with age. *Bone* 1996; 18(3 Suppl):121S-125S.
- (32) Kanis JA, Johnell O, Oden A, Dawson A, De Laet C, Jonsson B. Ten year probabilities of osteoporotic fractures according to BMD and diagnostic thresholds. *Osteoporos Int* 2001; 12(12):989-995.
- (33) Klotzbuecher CM, Ross PD, Landsman PB, Abbott TA, III, Berger M. Patients with prior fractures have an increased risk of future fractures: a summary of the literature and statistical synthesis. *J Bone Miner Res* 2000; 15(4):721-739.
- (34) Kanis JA, Johnell O, De Laet C et al. A meta-analysis of previous fracture and subsequent fracture risk. *Bone* 2004; 35(2):375-382.

- (35) Johnell O, Kanis JA, Oden A et al. Fracture risk following an osteoporotic fracture. *Osteoporos Int* 2004; 15(3):175-179.
- (36) Arnaldi G, Angeli A, Atkinson AB et al. Diagnosis and complications of Cushing's syndrome: a consensus statement. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88(12):5593-5602.
- (37) Patschan D, Loddenkemper K, Buttgerit F. Molecular mechanisms of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Bone* 2001; 29(6):498-505.
- (38) Kanis JA, Johansson H, Oden A et al. A meta-analysis of prior corticosteroid use and fracture risk. *J Bone Miner Res* 2004; 19(6):893-899.
- (39) Adachi JD, Olszynski WP, Hanley DA et al. Management of corticosteroid-induced osteoporosis. *Semin Arthritis Rheum* 2000; 29(4):228-251.
- (40) Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Fracture risk associated with systemic and topical corticosteroids. *J Intern Med* 2005; 257(4):374-384.
- (41) Johannes CB, Schneider GA, Dube TJ, Alfredson TD, Davis KJ, Walker AM. The risk of nonvertebral fracture related to inhaled corticosteroid exposure among adults with chronic respiratory disease. *Chest* 2005; 127(1):89-97.
- (42) Kanis JA, Johansson H, Oden A et al. A family history of fracture and fracture risk: a meta-analysis. *Bone* 2004; 35(5):1029-1037.
- (43) Grisso JA, Kelsey JL, Strom BL et al. Risk factors for falls as a cause of hip fracture in women. The Northeast Hip Fracture Study Group. *N Engl J Med* 1991; 324(19):1326-1331.
- (44) Grisso JA, Kelsey JL, Strom BL et al. Risk factors for falls as a cause of hip fracture in women. The Northeast Hip Fracture Study Group. *N Engl J Med* 1991; 324(19):1326-1331.
- (45) Aktas S, Celik Y. An evaluation of the underlying causes of fall-induced hip fractures in elderly persons. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg* 2004; 10(4):250-252.
- (46) Wagner AK, Zhang F, Soumerai SB et al. Benzodiazepine use and hip fractures in the elderly: who is at greatest risk? *Arch Intern Med* 2004; 164(14):1567-1572.

- (47) Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Anxiolytics, sedatives, antidepressants, neuroleptics and the risk of fracture. *Osteoporos Int* 2006; 17(6):807-816.
- (48) Cumming RG, Le Couteur DG. Benzodiazepines and risk of hip fractures in older people: a review of the evidence. *CNS Drugs* 2003; 17(11):825-837.
- (49) Schneeweiss S, Wang PS. Association between SSRI use and hip fractures and the effect of residual confounding bias in claims database studies. *J Clin Psychopharmacol* 2004; 24(6):632-638.
- (50) Hubbard R, Farrington P, Smith C, Smeeth L, Tattersfield A. Exposure to tricyclic and selective serotonin reuptake inhibitor antidepressants and the risk of hip fracture. *Am J Epidemiol* 2003; 158(1):77-84.
- (51) Richards JB, Papaioannou A, Adachi JD et al. Effect of selective serotonin reuptake inhibitors on the risk of fracture. *Arch Intern Med* 2007; 167(2):188-194.
- (52) Ensrud KE, Blackwell T, Mangione CM et al. Central nervous system active medications and risk for fractures in older women. *Arch Intern Med* 2003; 163(8):949-957.
- (53) Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Fracture risk associated with the use of morphine and opiates. *J Intern Med* 2006; 260(1):76-87.
- (54) Kinjo M, Setoguchi S, Schneeweiss S, Solomon DH. Bone mineral density in subjects using central nervous system-active medications. *Am J Med* 2005; 118(12):1414.
- (55) Finch PM, Roberts LJ, Price L, Hadlow NC, Pullan PT. Hypogonadism in patients treated with intrathecal morphine. *Clin J Pain* 2000; 16(3):251-254.
- (56) Perez-Castrillon JL, Olmos JM, Gomez JJ et al. Expression of opioid receptors in osteoblast-like MG-63 cells, and effects of different opioid agonists on alkaline phosphatase and osteocalcin secretion by these cells. *Neuroendocrinology* 2000; 72(3):187-194.
- (57) Khosla S, Melton LJ, III, Wermers RA, Crowson CS, O'Fallon W, Riggs B. Primary hyperparathyroidism and the risk of fracture: a population-based study. *J Bone Miner Res* 1999; 14(10):1700-1707.

- (58) Vestergaard P, Mollerup CL, Frokjaer VG, Christiansen P, Blichert-Toft M, Mosekilde L. Cohort study of risk of fracture before and after surgery for primary hyperparathyroidism. *BMJ* 2000; 321(7261):598-602.
- (59) Sinigaglia L, Varenna M, Girasole G, Bianchi G. Epidemiology of osteoporosis in rheumatic diseases. *Rheum Dis Clin North Am* 2006; 32(4):631-658.
- (60) Orstavik RE, Haugeberg G, Mowinckel P et al. Vertebral deformities in rheumatoid arthritis: a comparison with population-based controls. *Arch Intern Med* 2004; 164(4):420-425.
- (61) Jodar E, Munoz-Torres M, Escobar-Jimenez F, Quesada-Charneco M, Lund del Castillo JD. Bone loss in hyperthyroid patients and in former hyperthyroid patients controlled on medical therapy: influence of aetiology and menopause. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1997; 47(3):279-285.
- (62) Grant AM, Avenell A, Campbell MK et al. Oral vitamin D3 and calcium for secondary prevention of low-trauma fractures in elderly people (Randomised Evaluation of Calcium Or vitamin D, RECORD): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2005; 365(9471):1621-1628.
- (63) Cummings SR, Nevitt MC, Browner WS et al. Risk factors for hip fracture in white women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *N Engl J Med* 1995; 332(12):767-773.
- (64) Ali II, Schuh L, Barkley GL, Gates JR. Antiepileptic drugs and reduced bone mineral density. *Epilepsy Behav* 2004; 5(3):296-300.
- (65) Souverein PC, Webb DJ, Weil JG, van Staa TP, Egberts AC. Use of antiepileptic drugs and risk of fractures: case-control study among patients with epilepsy. *Neurology* 2006; 66(9):1318-1324.
- (66) Rajgopal R, Bear M, Butcher MK, Shaughnessy SG. The effects of heparin and low molecular weight heparins on bone. *Thromb Res* 2007.
- (67) Wawrzynska L, Tomkowski WZ, Przedlacki J, Hajduk B, Torbicki A. Changes in bone density during long-term administration of low-molecular-weight heparins or acenocoumarol for secondary prophylaxis of venous thromboembolism. *Pathophysiol Haemost Thromb* 2003; 33(2):64-67.

- (68) Gage BF, Birman-Deych E, Radford MJ, Nilasena DS, Binder EF. Risk of osteoporotic fracture in elderly patients taking warfarin: results from the National Registry of Atrial Fibrillation 2. *Arch Intern Med* 2006; 166(2):241-246.
- (69) Kanis JA, Johnell O, Oden A et al. Smoking and fracture risk: a meta-analysis. *Osteoporos Int* 2005; 16(2):155-162.
- (70) Hermann AP, Brot C, Gram J, Kolthoff N, Mosekilde L. Premenopausal smoking and bone density in 2015 perimenopausal women. *J Bone Miner Res* 2000; 15(4):780-787.
- (71) Kanis JA, Johansson H, Johnell O et al. Alcohol intake as a risk factor for fracture. *Osteoporos Int* 2005; 16(7):737-742.
- (72) Kiel DP, Felson DT, Hannan MT, Anderson JJ, Wilson PW. Caffeine and the risk of hip fracture: the Framingham Study. *Am J Epidemiol* 1990; 132(4):675-684.
- (73) Hallstrom H, Wolk A, Glynn A, Michaelsson K. Coffee, tea and caffeine consumption in relation to osteoporotic fracture risk in a cohort of Swedish women. *Osteoporos Int* 2006.
- (74) Harris SS, Wason-Hughes B. Caffeine and bone loss in healthy postmenopausal women. *Am J Clin Nutr* 1994; 60(4):573-578.
- (75) Honkanen RJ, Honkanen K, Kroger H, Alhava E, Tuppurainen M, Saarikoski S. Risk factors for perimenopausal distal forearm fracture. *Osteoporos Int* 2000; 11(3):265-270.
- (76) van D, V, Geusens PP, Dinant GJ. Risk factors for osteoporosis related to their outcome: fractures. *Osteoporos Int* 2001; 12(8):630-638.
- (77) De Laet C, Kanis JA, Oden A et al. Body mass index as a predictor of fracture risk: a meta-analysis. *Osteoporos Int* 2005; 16(11):1330-1338.
- (78) Leidig-Bruckner G, Ziegler R. Diabetes mellitus a risk for osteoporosis? *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2001; 109 Suppl 2:S493-S514.
- (79) Schwartz AV, Sellmeyer DE, Ensrud KE et al. Older women with diabetes have an increased risk of fracture: a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86(1):32-38.

- (80) Bonds DE, Larson JC, Schwartz AV et al. Risk of fracture in women with type 2 diabetes: the Women's Health Initiative Observational Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91(9):3404-3410.
- (81) Sennerby U, Farahmand B, Ahlbom A, Ljunghall S, Michaelsson K. Cardiovascular diseases and future risk of hip fracture in women. *Osteoporos Int* 2007; 18(10):1355-1362.
- (82) Huopio J, Kroger H, Honkanen R, Saarikoski S, Alhava E. Risk factors for perimenopausal fractures: a prospective study. *Osteoporos Int* 2000; 11(3):219-227.
- (83) Maalouf NM, Shane E. Osteoporosis after solid organ transplantation. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90(4):2456-2465.
- (84) Monegal A, Navasa M, Guanabens N et al. Bone mass and mineral metabolism in liver transplant patients treated with FK506 or cyclosporine A. *Calcif Tissue Int* 2001; 68(2):83-86.
- (85) Johnell O, Kanis J. Epidemiology of osteoporotic fractures. *Osteoporos Int* 2005; 16 Suppl 2:S3-S7.
- (86) Cummings SR, Melton LJ. Epidemiology and outcomes of osteoporotic fractures. *Lancet* 2002; 359(9319):1761-1767.
- (87) Cooper C, Atkinson EJ, O'Fallon WM, Melton LJ, III. Incidence of clinically diagnosed vertebral fractures: a population-based study in Rochester, Minnesota, 1985-1989. *J Bone Miner Res* 1992; 7(2):221-227.
- (88) Jackson SA, Tenenhouse A, Robertson L. Vertebral fracture definition from population-based data: preliminary results from the Canadian Multicenter Osteoporosis Study (CaMos). *Osteoporos Int* 2000; 11(8):680-687.
- (89) Lindsay R, Silverman SL, Cooper C et al. Risk of new vertebral fracture in the year following a fracture. *JAMA* 2001; 285(3):320-323.
- (90) Gold DT. The clinical impact of vertebral fractures: quality of life in women with osteoporosis. *Bone* 1996; 18(3 Suppl):185S-189S.
- (91) Silverman SL, Minshall ME, Shen W, Harper KD, Xie S. The relationship of health-related quality of life to prevalent and incident vertebral fractures in

postmenopausal women with osteoporosis: results from the Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation Study. *Arthritis Rheum* 2001; 44(11):2611-2619.

- (92) Ensrud KE, Thompson DE, Cauley JA et al. Prevalent vertebral deformities predict mortality and hospitalization in older women with low bone mass. Fracture Intervention Trial Research Group. *J Am Geriatr Soc* 2000; 48(3):241-249.
- (93) Goeree R, O'Brien B, Pettitt D, Cuddy L, Ferraz M, Adachi JD. An assessment of the burden of illness due to osteoporosis in Canada. *J SOGC* 1996; 18:15-24.
- (94) Gabriel SE, Tosteson AN, Leibson CL et al. Direct medical costs attributable to osteoporotic fractures. *Osteoporos Int* 2002; 13(4):323-330.
- (95) Cumming RG, Nevitt MC, Cummings SR. Epidemiology of hip fractures. *Epidemiol Rev* 1997; 19(2):244-257.
- (96) Parker MJ, Twemlow TR. Spontaneous hip fractures, 44/872 in a prospective study. *Acta Orthop Scand* 1997; 68(4):325-326.
- (97) Parker M, Johansen A. Hip fracture. *BMJ* 2006; 333(7557):27-30.
- (98) Koot VC, Peeters PH, de J, Jr., Clevers GJ, van der WC. Functional results after treatment of hip fracture: a multicentre, prospective study in 215 patients. *Eur J Surg* 2000; 166(6):480-485.
- (99) Cree M, Soskolne CL, Belseck E et al. Mortality and institutionalization following hip fracture. *J Am Geriatr Soc* 2000; 48(3):283-288.
- (100) Tosteson AN, Gottlieb DJ, Radley DC, Fisher ES, Melton LJ, III. Excess mortality following hip fracture: the role of underlying health status. *Osteoporos Int* 2007; 18(11):1463-1472.
- (101) Melton LJ, III, Chrischilles EA, Cooper C, Lane AW, Riggs BL. How many women have osteoporosis? *JBMR Anniversary Classic. JBMR, Volume 7, Number 9, 1992. J Bone Miner Res* 2005; 20(5):886-892.
- (102) Handoll HH, Huntley JS, Madhok R. External fixation versus conservative treatment for distal radial fractures in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(3):CD006194.

- (103) Wiktorowicz ME, Goeree R, Papaioannou A, Adachi JD, Papadimitropoulos E. Economic implications of hip fracture: health service use, institutional care and cost in Canada. *Osteoporos Int* 2001; 12(4):271-278.
- (104) Orsini LS, Rousculp MD, Long SR, Wang S. Health care utilization and expenditures in the United States: a study of osteoporosis-related fractures. *Osteoporos Int* 2005; 16(4):359-371.
- (105) Burge R, Dawson-Hughes B, Solomon DH, Wong JB, King A, Tosteson A. Incidence and economic burden of osteoporosis-related fractures in the United States, 2005-2025. *J Bone Miner Res* 2007; 22(3):465-475.
- (106) Rousculp MD, Long SR, Wang S, Schoenfeld MJ, Meadows ES. Economic burden of osteoporosis-related fractures in Medicaid. *Value Health* 2007; 10(2):144-152.
- (107) Canalis E, Giustina A, Bilezikian JP. Mechanisms of anabolic therapies for osteoporosis. *N Engl J Med* 2007; 357(9):905-916.
- (108) Kanis JA, Oden A, Johnell O et al. Uncertain future of trials in osteoporosis. *Osteoporos Int* 2002; 13(6):443-449.
- (109) Eastell R, Barton I, Hannon RA, Chines A, Garner P, Delmas PD. Relationship of early changes in bone resorption to the reduction in fracture risk with risedronate. *J Bone Miner Res* 2003; 18(6):1051-1056.
- (110) Watts NB, Geusens P, Barton IP, Felsenberg D. Relationship between changes in BMD and nonvertebral fracture incidence associated with risedronate: reduction in risk of nonvertebral fracture is not related to change in BMD. *J Bone Miner Res* 2005; 20(12):2097-2104.
- (111) Watts NB, Cooper C, Lindsay R et al. Relationship between changes in bone mineral density and vertebral fracture risk associated with risedronate: greater increases in bone mineral density do not relate to greater decreases in fracture risk. *J Clin Densitom* 2004; 7(3):255-261.
- (112) Seeman E. Is a change in bone mineral density a sensitive and specific surrogate of anti-fracture efficacy? *Bone* 2007; 41(3):308-317.
- (113) Khan AA, Brown JP, Kendler DL et al. The 2002 Canadian bone densitometry recommendations: take-home messages. *CMAJ* 2002; 167(10):1141-1145.

- (114) Chapuy MC, Arlot ME, DuBoeuf F et al. Vitamin D3 and calcium to prevent hip fractures in the elderly women. *N Engl J Med* 1992; 327(23):1637-1642.
- (115) Porthouse J, Cockayne S, King C et al. Randomised controlled trial of calcium and supplementation with cholecalciferol (vitamin D3) for prevention of fractures in primary care. *BMJ* 2005; 330(7498):1003.
- (116) Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis. Scientific Advisory Board, Osteoporosis Society of Canada. *CMAJ* 1996; 155(8):1113-1133.
- (117) Ettinger B, Genant HK, Cann CE. Long-term estrogen replacement therapy prevents bone loss and fractures. *Ann Intern Med* 1985; 102(3):319-324.
- (118) Weiss NS, Ure CL, Ballard JH, Williams AR, Daling JR. Decreased risk of fractures of the hip and lower forearm with postmenopausal use of estrogen. *N Engl J Med* 1980; 303(21):1195-1198.
- (119) Anderson GL, Limacher M, Assaf AR et al. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291(14):1701-1712.
- (120) Grady D, Cummings SR. Postmenopausal hormone therapy for prevention of fractures: how good is the evidence? *JAMA* 2001; 285(22):2909-2910.
- (121) Wells G, Tugwell P, Shea B et al. Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. V. Meta-analysis of the efficacy of hormone replacement therapy in treating and preventing osteoporosis in postmenopausal women. *Endocr Rev* 2002; 23(4):529-539.
- (122) Stampfer MJ, Colditz GA. Estrogen replacement therapy and coronary heart disease: a quantitative assessment of the epidemiologic evidence. *Prev Med* 1991; 20(1):47-63.
- (123) Chesnut CH, III, Silverman S, Andriano K et al. A randomized trial of nasal spray salmon calcitonin in postmenopausal women with established osteoporosis: the prevent recurrence of osteoporotic fractures study. PROOF Study Group. *Am J Med* 2000; 109(4):267-276.
- (124) Gennari C. Analgesic effect of calcitonin in osteoporosis. *Bone* 2002; 30(5 Suppl):67S-70S.

- (125) Blau LA, Hoehns JD. Analgesic efficacy of calcitonin for vertebral fracture pain. *Ann Pharmacother* 2003; 37(4):564-570.
- (126) Pun KK, Chan LW. Analgesic effect of intranasal salmon calcitonin in the treatment of osteoporotic vertebral fractures. *Clin Ther* 1989; 11(2):205-209.
- (127) Lyritis GP, Paspati I, Karachalios T, Ioakimidis D, Skarantavos G, Lyritis PG. Pain relief from nasal salmon calcitonin in osteoporotic vertebral crush fractures. A double blind, placebo-controlled clinical study. *Acta Orthop Scand Suppl* 1997; 275:112-114.
- (128) Ettinger B, Black DM, Mitlak BH et al. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: results from a 3-year randomized clinical trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) Investigators. *JAMA* 1999; 282(7):637-645.
- (129) Cummings SR, Eckert S, Krueger KA et al. The effect of raloxifene on risk of breast cancer in postmenopausal women: results from the MORE randomized trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation. *JAMA* 1999; 281(23):2189-2197.
- (130) Maricic M, Adachi JD, Sarkar S, Wu W, Wong M, Harper KD. Early effects of raloxifene on clinical vertebral fractures at 12 months in postmenopausal women with osteoporosis. *Arch Intern Med* 2002; 162(10):1140-1143.
- (131) Barrett-Connor E, Mosca L, Collins P et al. Effects of raloxifene on cardiovascular events and breast cancer in postmenopausal women. *N Engl J Med* 2006; 355(2):125-137.
- (132) Mosca L, Barrett-Connor E, Wenger NK et al. Design and methods of the Raloxifene Use for The Heart (RUTH) study. *Am J Cardiol* 2001; 88(4):392-395.
- (133) Roelofs AJ, Thompson K, Gordon S, Rogers MJ. Molecular mechanisms of action of bisphosphonates: current status. *Clin Cancer Res* 2006; 12(20 Pt 2):6222s-6230s.
- (134) Gertz BJ, Holland SD, Kline WF et al. Studies of the oral bioavailability of alendronate. *Clin Pharmacol Ther* 1995; 58(3):288-298.
- (135) Wells G, Cranney A, Boucher M et al. Méta-analyse des bisphosphonates dans la prévention primaire et la prévention secondaire des fractures ostéoporotiques après la ménopause. rapport technologique no 69. 2006. Ottawa, Agence canadienne des

médicaments et des technologies de la santé.

Ref Type: Report

- (136) Cummings SR, Black DM, Thompson DE et al. Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures: results from the Fracture Intervention Trial. *JAMA* 1998; 280(24):2077-2082.
- (137) Black DM, Cummings SR, Karpf DB et al. Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. Fracture Intervention Trial Research Group. *Lancet* 1996; 348(9041):1535-1541.
- (138) Black DM, Thompson DE, Bauer DC et al. Fracture risk reduction with alendronate in women with osteoporosis: the Fracture Intervention Trial. FIT Research Group. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85(11):4118-4124.
- (139) Rizzoli R, Greenspan SL, Bone G, III et al. Two-year results of once-weekly administration of alendronate 70 mg for the treatment of postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2002; 17(11):1988-1996.
- (140) Schnitzer T, Bone HG, Crepaldi G et al. Therapeutic equivalence of alendronate 70 mg once-weekly and alendronate 10 mg daily in the treatment of osteoporosis. Alendronate Once-Weekly Study Group. *Aging (Milano)* 2000; 12(1):1-12.
- (141) Levis S, Quandt SA, Thompson D et al. Alendronate reduces the risk of multiple symptomatic fractures: results from the fracture intervention trial. *J Am Geriatr Soc* 2002; 50(3):409-415.
- (142) Pols HA, Felsenberg D, Hanley DA et al. Multinational, placebo-controlled, randomized trial of the effects of alendronate on bone density and fracture risk in postmenopausal women with low bone mass: results of the FOSIT study. Fosamax International Trial Study Group. *Osteoporos Int* 1999; 9(5):461-468.
- (143) Bone HG, Hosking D, Devogelaer JP et al. Ten years' experience with alendronate for osteoporosis in postmenopausal women. *N Engl J Med* 2004; 350(12):1189-1199.
- (144) Rodan G, Reszka A, Golub E, Rizzoli R. Bone safety of long-term bisphosphonate treatment. *Curr Med Res Opin* 2004; 20(8):1291-1300.

- (145) Black DM, Schwartz AV, Ensrud KE et al. Effects of continuing or stopping alendronate after 5 years of treatment: the Fracture Intervention Trial Long-term Extension (FLEX): a randomized trial. *JAMA* 2006; 296(24):2927-2938.
- (146) Harris ST, Watts NB, Genant HK 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* 1999; 282(14):1344-1352.
- (147) Reginster J, Minne HW, Sorensen OH et al. Randomized trial of the effects of risedronate on vertebral fractures in women with established postmenopausal osteoporosis. Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy (VERT) Study Group. *Osteoporos Int* 2000; 11(1):83-91.
- (148) McClung MR, Geusens P, Miller PD et al. Effect of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women. Hip Intervention Program Study Group. *N Engl J Med* 2001; 344(5):333-340.
- (149) Brown JP, Kendler DL, McClung MR et al. The efficacy and tolerability of risedronate once a week for the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 2002; 71(2):103-111.
- (150) Watts NB, Lindsay R, Li Z, Kasibhatla C, Brown J. Use of matched historical controls to evaluate the anti-fracture efficacy of once-a-week risedronate. *Osteoporos Int* 2003; 14(5):437-441.
- (151) Roux C, Seeman E, Eastell R et al. Efficacy of risedronate on clinical vertebral fractures within six months. *Curr Med Res Opin* 2004; 20(4):433-439.
- (152) Harrington JT, Ste-Marie LG, Brandi ML et al. Risedronate rapidly reduces the risk for nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 2004; 74(2):129-135.
- (153) Mellstrom DD, Sorensen OH, Goemaere S, Roux C, Johnson TD, Chines AA. Seven years of treatment with risedronate in women with postmenopausal osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 2004; 75(6):462-468.
- (154) Watts NB, Chines A, Olszynski WP et al. Fracture risk remains reduced one year after discontinuation of risedronate. *Osteoporos Int* 2007.

- (155) Silverman SL, Watts NB, Delmas PD, Lange JL, Lindsay R. Effectiveness of bisphosphonates on nonvertebral and hip fractures in the first year of therapy: the risedronate and alendronate (REAL) cohort study. *Osteoporos Int* 2007; 18(1):25-34.
- (156) Udell JA, Fischer MA, Brookhart MA, Solomon DH, Choudhry NK. Effect of the Women's Health Initiative on osteoporosis therapy and expenditure in Medicaid. *J Bone Miner Res* 2006; 21(5):765-771.
- (157) Sikka R, Xia F, Aubert RE. Estimating medication persistency using administrative claims data. *Am J Manag Care* 2005; 11(7):449-457.
- (158) Hudson M, Rahme E, Richard H, Pilote L. Comparison of measures of medication persistency using a prescription drug database. *Am Heart J* 2007; 153(1):59-65.
- (159) Cramer J, Roy A, Burrell A et al. Medication Compliance and Persistence: Terminology and Definitions. *Value Health* 2008.
- (160) Ettinger B, Pressman A, Schein J, Chan J, Silver P, Connolly N. Alendronate Use Among 812 Women: Prevalence of Gastrointestinal Complaints, Noncompliance with Patient Instructions, and Discontinuation. *J Manag Care Pharm* 1998; 4(5):488-492.
- (161) Hamilton B, McCoy K, Taggart H. Tolerability and compliance with risedronate in clinical practice. *Osteoporos Int* 2003; 14(3):259-262.
- (162) Turbi C, Herrero-Beaumont G, Acebes JC et al. Compliance and satisfaction with raloxifene versus alendronate for the treatment of postmenopausal osteoporosis in clinical practice: An open-label, prospective, nonrandomized, observational study. *Clin Ther* 2004; 26(2):245-256.
- (163) Tosteson AN, Grove MR, Hammond CS et al. Early discontinuation of treatment for osteoporosis. *Am J Med* 2003; 115(3):209-216.
- (164) Carr AJ, Thompson PW, Cooper C. Factors associated with adherence and persistence to bisphosphonate therapy in osteoporosis: a cross-sectional survey. *Osteoporos Int* 2006; 17(11):1638-1644.
- (165) Rossini M, Bianchi G, Di MO et al. Determinants of adherence to osteoporosis treatment in clinical practice. *Osteoporos Int* 2006; 17(6):914-921.

- (166) West SL, Savitz DA, Koch G, Strom BL, Guess HA, Hartzema A. Recall accuracy for prescription medications: self-report compared with database information. *Am J Epidemiol* 1995; 142(10):1103-1112.
- (167) Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. *N Engl J Med* 2005; 353(5):487-497.
- (168) Ettinger MP, Gallagher R, MacCosbe PE. Medication persistence with weekly versus daily doses of orally administered bisphosphonates. *Endocr Pract* 2006; 12(5):522-528.
- (169) Recker RR, Gallagher R, MacCosbe PE. Effect of dosing frequency on bisphosphonate medication adherence in a large longitudinal cohort of women. *Mayo Clin Proc* 2005; 80(7):856-861.
- (170) Huybrechts KF, Ishak KJ, Caro JJ. Assessment of compliance with osteoporosis treatment and its consequences in a managed care population. *Bone* 2006; 38(6):922-928.
- (171) Siris ES, Harris ST, Rosen CJ et al. Adherence to bisphosphonate therapy and fracture rates in osteoporotic women: relationship to vertebral and nonvertebral fractures from 2 US claims databases. *Mayo Clin Proc* 2006; 81(8):1013-1022.
- (172) Cramer JA, Amonkar MM, Hebborn A, Altman R. Compliance and persistence with bisphosphonate dosing regimens among women with postmenopausal osteoporosis. *Curr Med Res Opin* 2005; 21(9):1453-1460.
- (173) Brankin E, Walker M, Lynch N, Aspray T, Lis Y, Cowell W. The impact of dosing frequency on compliance and persistence with bisphosphonates among postmenopausal women in the UK: evidence from three databases. *Curr Med Res Opin* 2006; 22(7):1249-1256.
- (174) Weycker D, Macarios D, Edelsberg J, Oster G. Compliance with drug therapy for postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int* 2006; 17(11):1645-1652.
- (175) Lo JC, Pressman AR, Omar MA, Ettinger B. Persistence with weekly alendronate therapy among postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2006; 17(6):922-928.
- (176) Solomon DH, Avorn J, Katz JN et al. Compliance with osteoporosis medications. *Arch Intern Med* 2005; 165(20):2414-2419.

- (177) Penning-van Beest FJ, Goettsch WG, Erkens JA, Herings RM. Determinants of persistence with bisphosphonates: a study in women with postmenopausal osteoporosis. *Clin Ther* 2006; 28(2):236-242.
- (178) Rabenda V, Mertens R, Fabri V et al. Adherence to bisphosphonates therapy and hip fracture risk in osteoporotic women. *Osteoporos Int* 2007.
- (179) van den Boogaard CH, Breekveldt-Postma NS, Borggreve SE, Goettsch WG, Herings RM. Persistent bisphosphonate use and the risk of osteoporotic fractures in clinical practice: a database analysis study. *Curr Med Res Opin* 2006; 22(9):1757-1764.
- (180) Gold DT, Martin BC, Frytak JR, Amonkar MM, Cosman F. A claims database analysis of persistence with alendronate therapy and fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis. *Curr Med Res Opin* 2007; 23(3):585-594.
- (181) Penning-van Beest FJ, Erkens JA, Olson M, Herings RM. Loss of treatment benefit due to low compliance with bisphosphonate therapy. *Osteoporos Int* 2007.
- (182) Peterson AM, Nau DP, Cramer JA, Benner J, Gwadry-Sridhar F, Nichol M. A checklist for medication compliance and persistence studies using retrospective databases. *Value Health* 2007; 10(1):3-12.
- (183) Moride Y, Abenhaim L. Evidence of the depletion of susceptibles effect in non-experimental pharmacoepidemiologic research. *J Clin Epidemiol* 1994; 47(7):731-737.
- (184) Cramer JA, Silverman SL, Gold DT. Methodological considerations in using claims databases to evaluate persistence with bisphosphonates for osteoporosis. *Curr Med Res Opin* 2007; 23(10):2369-2377.
- (185) Cramer JA, Gold DT, Silverman SL, Lewiecki EM. A systematic review of persistence and compliance with bisphosphonates for osteoporosis. *Osteoporos Int* 2007; 18(8):1023-1031.
- (186) Steiner JF, Prochazka AV. The assessment of refill compliance using pharmacy records: methods, validity, and applications. *J Clin Epidemiol* 1997; 50(1):105-116.
- (187) Andrade SE, Kahler KH, Frech F, Chan KA. Methods for evaluation of medication adherence and persistence using automated databases. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2006; 15(8):565-574.

- (188) Brookhart MA, Avorn J, Katz JN et al. Gaps in treatment among users of osteoporosis medications: the dynamics of noncompliance. *Am J Med* 2007; 120(3):251-256.
- (189) Weycker D, Macarios D, Edelsberg J, Oster G. Compliance with osteoporosis drug therapy and risk of fracture. *Osteoporos Int* 2007; 18(3):271-277.
- (190) Briesacher BA, Andrade SE, Yood RA, Kahler KH. Consequences of poor compliance with bisphosphonates. *Bone* 2007; 41(5):882-887.
- (191) Akobundu E, Ju J, Blatt L, Mullins CD. Cost-of-illness studies : a review of current methods. *Pharmacoeconomics* 2006; 24(9):869-890.
- (192) World Health Organization. Manual of the International Statistical Classification of Diseases, Injuries , and Cause of Death. 9 th revision. Geneva, Switzeland: 1977.
- (193) Tamblyn R, Reid T, Mayo N, McLeod P, Churchill-Smith M. Using medical services claims to assess injuries in the elderly: sensitivity of diagnostic and procedure codes for injury ascertainment. *J Clin Epidemiol* 2000; 53(2):183-194.
- (194) Tamblyn R, Lavoie G, Petrella L, Monette J. The use of prescription claims databases in pharmacoepidemiological research: the accuracy and comprehensiveness of the prescription claims database in Quebec. *J Clin Epidemiol* 1995; 48(8):999-1009.
- (195) Régie de l'assurance maladie du Québec. Rapport annuel de gestion 2003-2004. 113-119. 2004. Gouvernement du Québec.
Ref Type: Report
- (196) Ministère de la Santé et des Services Sociaux-Direction des ressources informationnelles. Dictionnaire des données- Clientèle hospitalière (MED-ÉCHO). 2001. Gouvernement du Québec.
Ref Type: Report
- (197) Allison PD. *Survival Analysis Using the SAS System: A Practical Guide*. 1995. Cary, NC, SAS Institue Inc.
Ref Type: Report
- (198) Garbe E, Suissa S. Pharmacoepidemiology. In: Pigeot, Iris, editors. *Handbook of Epidemiology*. Springer, 2005.

- (199) Lubin JH, Gail MH. Biased selection of controls for case-control analyses of cohort studies. *Biometrics* 1984; 40(1):63-75.
- (200) Simpson SH, Eurich DT, Majumdar SR et al. A meta-analysis of the association between adherence to drug therapy and mortality. *BMJ* 2006; 333(7557):15.
- (201) Schneeweiss S. Sensitivity analysis and external adjustment for unmeasured confounders in epidemiologic database studies of therapeutics. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2006; 15(5):291-303.
- (202) VonKorff M., Wagner EH, Saunders K. A chronic disease score from automated pharmacy data. *J Clin Epidemiol* 1992; 45(2):197-203.
- (203) Diehr P, Yanez D, Ash A, Hornbrook M, Lin DY. Methods for analyzing health care utilization and costs. *Annu Rev Public Health* 1999; 20:125-144.
- (204) Afifi AA, Kotlerman JB, Ettner SL, Cowan M. Methods for improving regression analysis for skewed continuous or counted responses. *Annu Rev Public Health* 2007; 28:95-111.
- (205) Manning WG, Mullahy J. Estimating log models: to transform or not to transform? *J Health Econ* 2001; 20(4):461-494.
- (206) Ray WA. Evaluating medication effects outside of clinical trials: new-user designs. *Am J Epidemiol* 2003; 158(9):915-920.
- (207) Santschi V, Farrat B, Bugnon O, Taddei S, Burnier M, Schneider M. Promouvoir l'adhésion au traitement du patient dans le cadre d'une collaboration entre pharmaciens et médecins. *Med Hyg* 2004; 62:2069-2073.
- (208) Wetzels GE, Nelemans PJ, Schouten JS, van Wijk BL, Prins MH. All that glisters is not gold: a comparison of electronic monitoring versus filled prescriptions--an observational study. *BMC Health Serv Res* 2006; 6:8.
- (209) Baladi J. A guidance document for the costing process. 1996. Ottawa, Canadian Coordinating office for Health Technology Assessment (CCOHTA).
Ref Type: Report
- (210) Azoulay A, Doris NM, Filion KB, Caron J, Pilote L, Eisenberg MJ. The use of the transition cost accounting system in health services research. *Cost Eff Resour Alloc* 2007; 5:11.

- (211) Brookhart MA, Patrick AR, Dormuth C et al. Adherence to lipid-lowering therapy and the use of preventive health services: an investigation of the healthy user effect. *Am J Epidemiol* 2007; 166(3):348-354.
- (212) Collet JP, Schaubel D, Hanley J, Sharpe C, Boivin JF. Controlling confounding when studying large pharmacoepidemiologic databases: a case study of the two-stage sampling design. *Epidemiology* 1998; 9(3):309-315.
- (213) Schaubel D, Hanley J, Collet JP et al. Two-stage sampling for etiologic studies. Sample size and power. *Am J Epidemiol* 1997; 146(5):450-458.
- (214) Sturmer T, Glynn RJ, Rothman KJ, Avorn J, Schneeweiss S. Adjustments for unmeasured confounders in pharmacoepidemiologic database studies using external information. *Med Care* 2007; 45(10 Supl 2):S158-S165.
- (215) Sturmer T, Schneeweiss S, Rothman KJ, Avorn J, Glynn RJ. Performance of propensity score calibration--a simulation study. *Am J Epidemiol* 2007; 165(10):1110-1118.
- (216) Emkey R, Koltun W, Beusterien K et al. Patient preference for once-monthly ibandronate versus once-weekly alendronate in a randomized, open-label, cross-over trial: the Boniva Alendronate Trial in Osteoporosis (BALTO). *Curr Med Res Opin* 2005; 21(12):1895-1903.
- (217) Payer J, Killinger Z, Sulkova I, Celec P. Preferences of patients receiving bisphosphonates--how to influence the therapeutic adherence. *Biomed Pharmacother* 2008; 62(2):122-124.
- (218) Delmas PD, Benhamou CL, Man Z et al. Monthly dosing of 75 mg risedronate on 2 consecutive days a month: efficacy and safety results. *Osteoporos Int* 2007.
- (219) Delmas PD, McClung MR, Zanchetta JR et al. Efficacy and safety of risedronate 150 mg once a month in the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Bone* 2008; 42(1):36-42.
- (220) Black DM, Delmas PD, Eastell R et al. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2007; 356(18):1809-1822.
- (221) Gold DT, McClung B. Approaches to patient education: emphasizing the long-term value of compliance and persistence. *Am J Med* 2006; 119(4 Suppl 1):S32-S37.

- (222) Pickney CS, Arnason JA. Correlation between patient recall of bone densitometry results and subsequent treatment adherence. *Osteoporos Int* 2005; 16(9):1156-1160.
- (223) Cramer JA, Silverman S. Persistence with bisphosphonate treatment for osteoporosis: finding the root of the problem. *Am J Med* 2006; 119(4 Suppl 1):S12-S17.
- (224) Clowes JA, Peel NF, Eastell R. The impact of monitoring on adherence and persistence with antiresorptive treatment for postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89(3):1117-1123.

**ANNEXE 1 : ACCORD DES COAUTEURS ET PERMISSION DE
L'ÉDITEUR**

Accord des coauteurs : Premier article**1. Identification de l'étudiant et du programme**

Nom de l'étudiant : Julie Blouin

Programme : Ph.D. en sciences pharmaceutiques,
option médicament et santé des populations

Institution : Faculté de pharmacie, Université de Montréal

2. Description de l'article

Blouin J, Dragomir A, Ste-Marie LG, Fernandes JC, Perreault S. Discontinuation of Antiresorptive Therapies: A Comparison between 1998-2001 and 2002-2004 among Osteoporotic Women. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 887-894

3. Déclaration de tous les coauteurs autres que l'étudiant

À titre de coauteur de l'article identifié ci-dessus, je suis d'accord pour que **Julie Blouin** inclue cet article dans sa thèse de doctorat qui a pour titre : *Évaluation de l'utilisation des agents prévenant la résorption osseuse en situation réelle et impact de la non-adhésion au traitement sur la survenue de fractures ostéoporotiques, l'utilisation des services de santé et les coûts médicaux directs associés.*

Alice Dragomir

Coauteur

2008/02/04

Date

Louis-Georges Ste-Marie

Coauteur

2008/01/28

Date

Julio César Fernandes

Coauteur

2003/03/06

Date

Sylvie Perreault

Coauteur

4/2/2008

Date

Accord des coauteurs : Deuxième article**1. Identification de l'étudiant et du programme**

Nom de l'étudiant : Julie Blouin
 Programme : Ph.D. en sciences pharmaceutiques,
 option médicament et santé des populations
 Institution : Faculté de pharmacie, Université de Montréal

2. Description de l'article

Blouin J, Dragomir A, Moride Y, Ste-Marie LG, Fernandès JC, Perreault S. Impact of Non-Compliance with Bisphosphonates on the Incidence of Nonvertebral Osteoporotic Fractures among Elderly Women: A Population-Based Study. *Br J Clin Pharmacol*- soumis

3. Déclaration de tous les coauteurs autres que l'étudiant

À titre de coauteur de l'article identifié ci-dessus, je suis d'accord pour que **Julie Blouin** inclue cet article dans sa thèse de doctorat qui a pour titre : *Évaluation de l'utilisation des agents prévenant la résorption osseuse en situation réelle et impact de la non-adhésion au traitement sur la survenue de fractures ostéoporotiques, l'utilisation des services de santé et les coûts médicaux directs associés.*

Alice Dragomir

Coauteur

2008/02/04

Date

Yola Moride

Coauteur

2008/01/31

Date

Louis-Georges Ste-Marie

Coauteur

2008/01/28

Date

Julio César Fernandes

Coauteur

2008/03/06

Date

Sylvie Perreault

Coauteur

4/2/2008

Date

Accord des coauteurs : Troisième article**1. Identification de l'étudiant et du programme**

Nom de l'étudiant : Julie Blouin
 Programme : Ph.D. en sciences pharmaceutiques,
 option médicament et santé des populations
 Institution : Faculté de pharmacie, Université de Montréal

2. Description de l'article

Blouin J, Dragomir A, Fredette M, Ste-Marie LG, Fernandès JC, Perreault S. Comparison of Osteoporosis-Related Direct Healthcare Costs Among Community-Dwelling Elderly Women Compliant and Non-Compliant with Bisphosphonates: A Population-Based Study. *Osteoporosis International*- soumis

3. Déclaration de tous les coauteurs autres que l'étudiant

À titre de coauteur de l'article identifié ci-dessus, je suis d'accord pour que **Julie Blouin** inclue cet article dans sa thèse de doctorat qui a pour titre : *Évaluation de l'utilisation des agents prévenant la résorption osseuse en situation réelle et impact de la non-adhésion au traitement sur la survenue de fractures ostéoporotiques, l'utilisation des services de santé et les coûts médicaux directs associés.*

Alice Dragomir
 Coauteur

2008/02/04
 Date

Marc Fredette
 Coauteur

2008/02/05
 Date

Louis-Georges Ste-Marie
 Coauteur

2008/01/28
 Date

Julio César Fernandes
 Coauteur

2008/03/06
 Date

Sylvie Perreault
 Coauteur

4/2/2008
 Date

Permission de l'éditeur : Premier article

The Endocrine Society
8401 Connecticut Avenue, Suite 900
Chevy Chase, MD 20815-5817
Telephone: 301-941-0200
Fax: 301-941-0259
www.endo-society.org
TIN Number: 73-0531256

Original author to publish in a Dissertation.

Date: August 15, 2007
Name: Julie Blouin
Organization: University of Montreal
Department:
Address: P.O. Box 6128, Centre-Ville Station
City, State and Postal Code: Montreal, Quebec H3C 3J7
Country: Canada
Phone: (514) 343-6111 #1-0363
Fax: (514) 343-6120

[REDACTED]

Journal: The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism
Author Name: J Blouin
Title: Discontinuation of antiresorptive therapies: a comparison between 1998-2001 and 2002-2004 among osteoporotic women.
Year: 2007
Volume: 92
Page Range: 887-894
Reproduction: Entire Article
Where will the article appear:
- Dissertation
- Title: Evaluation de l'utilisation des agents prevenant la resorption osseuse...
- Publisher: Universite de Montreal

The Endocrine Society grants permission to reproduce the entire article stated above contingent upon the following conditions: 1) That you give proper credit to the author(s) and to include in your citation, the title of journal, title of article, volume, issue number, date, and page numbers. 2) That you include the statement *Copyright 2007, The Endocrine Society*. Please understand that permission is granted for one-time use only. Permission must be requested separately for future editions, revisions, translations, derivative works, and promotional pieces.

[REDACTED]
Alev A. Blouin,

Journal Publications Coordinator
Date: August 15, 2007

Permission de l'éditeur : Deuxième article



British Journal of Clinical Pharmacology: Exclusive Licence Form

Author's name: ...Dr Sylvie Perreault.....

Author's address: ...Faculty of Pharmacy, University of Montreal, C.P. 6128, Centre-Ville Station, Montreal, Quebec, Canada, H3C 3J7

Title of article ("Article"): ...Impact of Non-Compliance with Alendronate and Risedronate on the Incidence.....

...of Nonvertebral Osteoporotic Fractures in Elderly Women: A Population-Based Study.....

Manuscript no. (if known): ...MP-00422-07-LDL.....

Names of all authors in the order in which they appear in the Article: Julie Blouin, Alice Dragomir, Yola Moride, Louis-Georges Ste-Marie,

...Julio Cesar Fernandes, Sylvie Perreault.....

In order for your Article to be distributed as widely as possible in the British Journal of Clinical Pharmacology (the Journal) you grant Blackwell Publishing Ltd (Blackwell Publishing) an exclusive licence to publish the above Article on behalf of the British Pharmacological Society including the abstract in printed and electronic form, in all languages, and to administer subsidiary rights agreements with third parties for the full period of copyright and all renewals, extensions, revisions and revivals. The Article is deemed to include all material submitted for publication with the exception of Letters, and includes the text, figures, tables, author contact details and all supplementary material accompanying the Article.

Please read this form carefully, sign at the bottom (if your employer owns copyright in your work, arrange for your employer to sign where marked), and return the ORIGINAL to the address below as quickly as possible. As author, *you remain the copyright owner of the Article*, unless copyright is owned by your employer. (US Federal Government authors please note: your Article is in the public domain.)

Your Article will not be published unless an Exclusive Licence Form has been signed and received by Blackwell Publishing.

Please note: You retain the following rights to re-use the Article, as long as you do not sell or reproduce the Article or any part of it for commercial purposes (i.e. for monetary gain on your own account or on that of a third party, or for indirect financial gain by a commercial entity). These rights apply without needing to seek permission from Blackwell Publishing.

- **Prior to acceptance:** We ask that as part of the publishing process you acknowledge that the Article has been submitted to the Journal. You will not prejudice acceptance if you use the unpublished Article, in form and content as submitted for publication in the Journal, in the following ways:
 - sharing print or electronic copies of the Article with colleagues;
 - posting an electronic version of the Article on your own personal website, on your employer's website/repository and on free public servers in your subject area.
- **After acceptance:** Provided that you give appropriate acknowledgement to the Journal, British Pharmacological Society and Blackwell Publishing, and full bibliographic reference for the Article when it is published, you may use the accepted version of the Article as originally submitted for publication in the Journal, and updated to include any amendments made after peer review, in the following ways:
 - you may share print or electronic copies of the Article with colleagues;
 - you may use all or part of the Article and abstract, without revision or modification, in personal compilations or other publications of your own work;
 - you may use the Article within your employer's institution or company for educational or research purposes, including use in course packs;
 - 12 months after publication you may post an electronic version of the Article on your own personal website, on your employer's website/repository and on free public servers in your subject area. Electronic versions of the accepted Article must include a link to the published version of the Article together with the following text: "The definitive version is available at www.blackwell-synergy.com".

Please note that you are not permitted to post the Blackwell Publishing PDF version of the Article online.

All requests by third parties to re-use the Article in whole or in part will be handled by Blackwell Publishing. Any permission fees will be retained by the Journal. All requests to adapt substantial parts of the Article in another publication (including publication by Blackwell Publishing) will be subject to your approval (which is deemed to be given if we have not heard from you within 4 weeks of your approval being sought by us writing to you at your last notified address). Please address any queries to journalsrights@oxon.blackwellpublishing.com.

In signing this Agreement:

1. You hereby warrant that this Article is an original work, has not been published before and is not being considered for publication elsewhere in its final form either in printed or electronic form;
2. You hereby warrant that you have obtained permission from the copyright holder to reproduce in the Article (in all media including print and electronic form) material not owned by you, and that you have acknowledged the source;
3. You hereby warrant that this Article contains no violation of any existing copyright or other third party right or any material of an obscene, indecent, libellous or otherwise unlawful nature and that to the best of your knowledge this Article does not infringe the rights of others;

31st August 2005

4. You hereby warrant that in the case of a multi-authored Article you have obtained, in writing, authorization to enter into this Agreement on their behalf and that all co-authors have read and agreed the terms of this Agreement;
5. You warrant that any formula or dosage given is accurate and will not if properly followed injure any person;
6. You will indemnify and keep indemnified the Editors/British Pharmacological Society and Blackwell Publishing against all claims and expenses (including legal costs and expenses) arising from any breach of this warranty and the other warranties on your behalf in this Agreement.

By signing this Agreement you agree that Blackwell Publishing may arrange for the Article to be:

- Published in the above Journal, and sold or distributed, on its own, or with other related material;
- Published in multi-contributor book form or other edited compilations by Blackwell Publishing;
- Reproduced and/or distributed (including the abstract) throughout the world in printed, electronic or any other medium whether now known or hereafter devised, in all languages, and to authorize third parties (including Reproduction Rights Organizations) to do the same;
- You agree to Blackwell Publishing using any images from the Article on the cover of the Journal, and in any marketing material.

You authorize Blackwell Publishing to act on your behalf to defend the copyright in the Article if anyone should infringe it, although there is no obligation on Blackwell Publishing to act in this way.

As the Author, copyright in the Article remains in your name (or your employer's name if your employer owns copyright in your work).

Blackwell Publishing undertakes that every copy of the Article published by Blackwell Publishing will include the full bibliographic reference for your Article, together with the copyright statement.

BOX A: to be completed if copyright belongs to you

BOX B: to be completed if copyright belongs to your employer (e.g. HMSO, CSIRO)

The copyright holder grants Blackwell Publishing an exclusive licence to publish the Article including the abstract in printed and electronic form, in all languages, and to administer subsidiary rights agreements with third parties for the full period of copyright and all renewals, extensions, revisions and revivals.

Print Name of Copyright holder:

This will be printed on the copyright line on each page of the Article. It is your responsibility to provide the correct information of the copyright holder.

BOX C: to be completed if the Article is in the public domain (e.g. US Federal Government employees)

You certify that the Article is in the public domain. No licence to publish is therefore necessary.

Signature (on behalf of all co-authors (if any))

Print name: [REDACTED]

Date: 4/2/2008

If your employer claims copyright in your work, this form must also be signed below by a person authorized to sign for and on behalf of your employer, as confirmation that your employer accepts the terms of this licence.

Signature (on behalf of the employer of the author (s))

Print name:

Print name of employer:

Date:

The rights conveyed in this licence will only apply upon acceptance of your Article for publication.

Data Protection: The Publisher may store your name and contact details in electronic format in order to correspond with you about the publication of your Article in the Journal. We would like to contact you from time to time with information about new Blackwell publications and services in your subject area. (For European contributors, this may involve transfer of your personal data outside the European Economic Area.) Please check the following boxes if you are happy to be contacted in this way:

(conventional mailing) (via e-mail)

Please return the signed form to:

BJCP Editorial Office
Blackwell Publishing Ltd
9600 Garsington Road
Oxford OX4 2DQ

ANNEXE 2 : COPIE DU CERTIFICAT D'ÉTHIQUE



Département de kinésiologie

DOSSIER No. 741

COMITÉ D'ÉTHIQUE DE LA RECHERCHE DES SCIENCES DE LA SANTÉ (CÉRSS)

CERTIFICAT D'ÉTHIQUE

Titre du projet : Impact de l'usage non-optimal des agents prévenant la résorption osseuse sur la survenue de fracture, l'utilisation des services de santé et de ses coûts associés.

Sous la direction de : Madame Sylvie Perreault

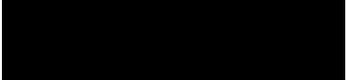
Organisme subventionnaire : IRSC

À la réunion du 18 juin 2007, 9 membres du CÉRSS étaient présents : la présidente, la représentante de l'École d'optométrie, l'experte en éthique, l'experte en droit, la substitut étudiante, la représentante des étudiants, le représentant de la Faculté de pharmacie, la représentante de la Faculté des sciences infirmières, le représentant du Département de kinésiologie.

Le Comité a jugé le projet mentionné ci-haut conforme aux règles d'éthique de la recherche sur les êtres humains.

Le certificat est émis pour la période du 30 août 2007 au 29 août 2008.

Le 30 août 2007.


 Marie-France Daniel
 Présidente
 Comité d'éthique de la recherche des sciences de la santé
 CEPsum, 2100, Edouard-Montpetit, bureau 7211
 Téléphone : (514) 343-5624
 Télécopieur : (514) 343-2181


**ANNEXE 3 : LISTE DES VARIABLES DES BANQUES DE DONNÉES
DE LA RAMQ ET DU FICHIER MED-ÉCHO DISPONIBLES**

Variables du fichier des services médicaux disponibles

DESCRIPTION DES variables	
NO	IDENTIFICATION
1	Numéro d'individu brouillé
2	Sexe du bénéficiaire F = féminin, M = masculin
3	Age du bénéficiaire
4	Région et CLSC de résidence de la personne assurée
5	Code postal du bénéficiaire (3 premières positions)
6	Classe du professionnel (fichier classe.doc)
7	Numéro brouillé du professionnel
8	Spécialité du professionnel (de la demande de paiement) (fichier spécialité.doc)
9	Code d'acte (selon le manuel de tarification des omnipraticiens ou des spécialistes en consultant notre site internet)
10	Rôle de l'acte (fichier role.doc)
11	Date du service (SSAAMMJJ)
12	Établissement codé à 3 positions (fichier etab.doc)
13	Code diagnostic (selon CIM-9)
14	Nombre d'actes
15	Montant payé pour l'acte
16	Taux de rémunération (professionnel de classe 1) ou Code de surface de la dent (dentiste)
17	Classe du professionnel référant (fichier classe.doc)
18	Numéro brouillé du professionnel référant
19	Spécialité du professionnel référent (fichier spécialité.doc)

Variables du fichier des services pharmaceutiques disponibles

DESCRIPTION DES VARIABLES	
NO	IDENTIFICATION
1	Numéro d'individu brouillé
2	Sexe du bénéficiaire F = féminin, M = masculin
3	Âge du bénéficiaire
4	Région et CLSC de résidence de la personne assurée (CLSC - description.doc)
5	Code postal du bénéficiaire (3 premières positions)
6	Type de bénéficiaire (fichier typ ben.doc)
7	Code de programme spécial 01 = MTS; 02 = Tuberculose; 40 = patients d'exception, 41 = médicaments d'exception; blanc = ordonnance régulière
8	Date du service (SSAAMMJJ)
9	Code DIN (selon la Liste des médicaments publiée pas la RAMQ)
10	Classe AHF du médicament (selon la Liste des médicaments publiée par la RAMQ)
11	Code de dénomination commune (fichier dencom.xls)
12	Code de forme (fichier forme.doc)
13	Code de dosage (fichier dosage.doc)
14	Code de renouvellement 1 = nouvelle; 2 = renouvelée; 5 = fin de pilulier ; 9 = absent
15	Type de prescription 1 = écrite; 2 = verbale; 9 = absent
16	Code de substitution 4 = prescrit; 3 = équivalent; 0 = assumé
17	Durée de traitement
18	Quantité de médicament
19	Frais de service
20	Coût total (\$ Total = \$ du médicament + \$ du service – Contribution du bénéficiaire)
21	Contribution du bénéficiaire
22	Numéro brouillé de la pharmacie
23	Classe du professionnel prescripteur (fichier classe.doc)
24	Numéro brouillé du professionnel prescripteur
25	Spécialité du professionnel prescripteur

Variables du fichier MED-ÉCHO disponibles

DESCRIPTION DES variables	
NO	IDENTIFICATION
1	Numéro d'individu brouillé
2	Type d'établissement : 01= Soins hospitaliers de courte durée (institution publique); 27= Chirurgie d'un jour;
3	Date de l'admission (année, mois, jour)
4	Date de congé (année, mois, jour)
5	Durée de séjour
6	Type de mortalité 1= pré-op; 2=post-op; 6=autre cause
7	Mortalité \pm 48 heures 1=mortalité en dedans de 48 heures suivant l'admission; 2= mortalité plus de 48 heures suivant l'admission
8	Code des médecins 1=médecin vivant au Québec; 2= médecin vivant au Québec traitant des bénéficiaires nécessitant des soins de longue durée dans une unité de soins de longue durée
9	Diagnostic principal, selon CIM-9
10	Diagnostic secondaire, selon CIM-9 (jusqu'à un total de 8)
11	Date de l'accident, si l'admission est attribuée à un accident (année, mois, jour)
12	Code de l'accident selon CIM-9
13	Code de destination
14	Code de provenance

ANNEXE 4 : CURRICULUM VITAE

Curriculum Vitae

Nom : Julie Blouin

Titre: Candidate au Ph.D en sciences pharmaceutiques

Date de naissance: [REDACTED]

Langues (lu, écrit, parlé): Français et Anglais

Formation académique

Ph.D.	2003-...	Sciences pharmaceutiques Université de Montréal, Québec (option médicament et santé des populations)
M. Sc.	2002-2003	Pratique pharmaceutique Université de Montréal, Québec (option établissement de santé)
B. Pharm	1998-2002	Pharmacie Université de Montréal, Québec

Bourses, distinctions et prix

- Prix Centenaire de la recherche Pfizer Canada 2007- Excellence académique et réalisations en recherche, Faculté de pharmacie, Université de Montréal, octobre 2007
- Student Award. Best Drug Utilization Abstract. 22nd International Conference on Pharmacoepidemiology & Therapeutic Risk Management , août 2007
- Meilleure présentation orale faite par un étudiant gradué, 19e journée de la recherche en ophtalmologie, Faculté de médecine, Université de Montréal, mai 2007
- Meilleure présentation par affiche, EuroDURG Poster Walk, 22nd International Conference on Pharmacoepidemiology & Therapeutic Risk Management, août 2006
- Meilleure présentation orale faite par un étudiant gradué, Réseau québécois de recherche sur l'usage des médicaments, Colloque annuel, juin 2006

- Bourse Robert-Dugal offerte conjointement par Les compagnies de recherche pharmaceutique du Canada (Rx&D) et la Faculté de Pharmacie de l'Université de Montréal, juillet 2005-juin 2007
- Meilleure présentation orale faite par un étudiant gradué, Réseau québécois de recherche sur l'usage des médicaments, Colloque annuel, mai 2005
- Bourse d'excellence pour travaux de recherche portant sur la socio-économie du médicament en milieu communautaire, Fonds du Comité organisateur du Congrès FIP-85 à Montréal, Université de Montréal, Octobre 2004

Titres

- | | |
|------|--|
| 2005 | Obtention du titre de clinicienne associée à la Faculté de pharmacie de l'Université de Montréal en milieu communautaire |
| 2002 | Inscription au tableau de l'Ordre des Pharmaciens du Québec |
| 2002 | Inscription au Bureau des Examineurs en Pharmacie du Canada (IBEPC) |

Expérience professionnelle

- | | |
|-----------|---|
| 2008-... | Clinical Reviewer
Common Drug Review
Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS)
600-865 Avenue Carling
Ottawa, Ont |
| 2006-2008 | Pharmacienne à temps partiel
Pharmacie Christine Provost
148 Fleury Ouest
Montréal, Qc |
| 2004-2006 | Pharmacienne à temps partiel
Pharmacie L.Campeau & L.Tremblay
7597, boul. Taschereau
Brossard, Qc |
| 2003-2004 | Pharmacienne à temps partiel
Hôpital Hôtel-Dieu du Centre Hospitalier Universitaire de Montréal
3840 St-Urbain
Montréal, Qc |

Expérience en enseignement et encadrement d'étudiants gradués

- Mai 2007 PHM 6105. Études de cohorte (3 heures), Faculté de pharmacie, Université de Montréal, mise à jour des notes de cours et présentation du cours, 30 étudiants
- 2006-2007 PHM 6105. J'ai assisté mon directeur de recherche dans la supervision du projet de recherche de Mickaël Dumoulin, Mathieu Laroche et Marie-Pierre Marquis « Impact de l'adhésion à la thérapie antirétrovirale sur les paramètres de réponse clinique évalués dans le cadre d'un programme de thérapie antirétrovirale directement observée »
- Mai 2006 PHM 6105. Études de cohorte (3 heures), Faculté de pharmacie, Université de Montréal, mise à jour des notes de cours et présentation du cours, 30 étudiants
- Mai 2005 PHM 6105. Études de cohorte (3 heures), Faculté de pharmacie, Université de Montréal, préparation des notes de cours (37 pages), et présentation du cours, 26 étudiants

Autres activités

- 2004-2007 Évaluateur, Journée des séminaires des résidents en pratique pharmaceutique, Faculté de pharmacie, Université de Montréal
- 2005-2006 Responsable de l'organisation du club de lecture du secteur médicament et santé des populations, Faculté de pharmacie, Université de Montréal
- Oct 2005 En collaboration avec mon directeur de recherche, participation à 2 expertises pour le Conseil du médicament : «Évaluation de l'infliximab pour la réduction des signes et symptômes de la spondylite ankylosante» et «Évaluation de l'étanercept pour la réduction des signes et symptômes de la spondylite ankylosante»
- 2004-... Réviseur, American Journal of Health System Pharmacy (3 manuscrits)

Publications

Productions avec comité de lecture

1. Blouin J, Dragomir A, Moride Y, Ste-Marie LG, Fernandès JC, Perreault S. «Impact of Non-compliance with Alendronate and Risedronate on the Incidence of Nonvertebral Osteoporotic Fractures among Elderly Women.» *Brit J Clin Pharmacol* 2008 (accepté)

2. Blouin MC, Blouin J, Perreault S, Lapointe A, Dragomir A. «Intraoperative Floppy Iris Syndrome associated with alpha-1-antagonists: a comparison between Tamsulosin and Alfuzosin» *J Cataract Refract Surg* 2007; 33: 1227-1234
3. Blouin J, Dragomir A, Ste-Marie LG, Fernandès JC, Perreault S. «Discontinuation of Antiresorptive Therapies: A Comparison between 1998-2001 and 2002-2004 among Osteoporotic Women» *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 887-894
4. Blouin J, Désaulniers PL, Tremblay L, Poitras P, Dragomir A, Perreault S. «Implementation of an Algorithm for Intravenous Pantoprazole: Impact on Prescription Compliance in Quebec University Hospitals.» *The Journal of Pharmacy Technology* 2006; 22:261-270
5. Perreault S, Dragomir A, Desgagné A, Blais L, Rossignol M, Blouin J, Moride Y, Ste-Marie LG, Fernandès JC. «Trends and determinants of antiresorptive drug use among elderly women». *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2005; 14: 685-95

Article soumis

1. Blouin J, Dragomir A, Fredette M, Ste-Marie LG, Fernandès JC, Perreault S. «Comparison of Osteoporosis-Related Direct Healthcare Costs Among Community-Dwelling Elderly Women Compliant and Non-Compliant with Bisphosphonates: A Population-Based Study». *Osteoporosis International* 2008 (soumis)

Résumés présentés

1. Blouin J, Dragomir A, Moride Y, Ste-Marie LG, Fernandes JC, Perreault S. « Impact of non-adherence to bisphosphonates on the incidence of osteoporotic fractures: a nested case-control study ». *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2007; 16 (Suppl 2): Abstract 91.
2. Blouin J, Dragomir A, Moride Y, Ste-Marie LG, Fernandes JC, Perreault S. « Impact of non-adherence to bisphosphonates on the incidence of osteoporotic fractures: a nested case-control study ». Réseau québécois de recherche sur l'usage des médicaments, Colloque annuel, juin 2007
3. Blouin MC, Blouin J, Perreault S, Lapointe A, Dragomir A. «Intraoperative Floppy Iris Syndrome associated with alpha-1-antagonists: a comparison between Tamsulosin and Alfuzosin» 19e Journée de la recherche en ophtalmologie, Département d'ophtalmologie, Faculté de médecine, Université de Montréal, mai 2007

4. Blouin J, Dragomir A, Moride Y, Ste-Marie LG, Fernandes JC, Perreault S. « Impact of non-adherence to bisphosphonates on the incidence of osteoporotic fractures: a nested case-control study ». Groupe de recherche universitaire sur le médicament, 2e journées étudiantes, mai 2007
5. Blouin J, Dragomir A, Moride Y, Ste-Marie LG, Fernandes JC, Perreault S. « Impact of non-adherence to bisphosphonates on the incidence of osteoporotic fractures: a nested case-control study ». Association des Facultés de Pharmacie du Canada, Conférence annuelle, mai 2007
6. Laroche M, Marquis MP, Therrien R, Dumoulin M, Blouin J, Vézina S, Côté P, Tremblay C, Trottier B, Klein M, Allan J, Perreault S. « Evaluation of adherence level to antiretroviral therapy and clinical outcomes among HIV patients at high risk of non-adherence enrolled in a community-based directly observed therapy program ». Canadian Society for Pharmaceutical Sciences 10th Annual Symposium on Pharmaceutical Sciences, May 2007
7. Laroche M, Marquis MP, Therrien R, Dumoulin M, Blouin J, Vézina S, Côté P, Tremblay C, Trottier B, Klein M, Allan J, Perreault S. « Evaluation of adherence level to antiretroviral therapy and clinical outcomes among HIV patients at high risk of non-adherence enrolled in a community-based directly observed therapy program ». Congrès de l'APES, 26-27 mars 2007.
8. Blouin J, Dragomir A, Ste-Marie LG, Fernandès JC, Perreault S. «Impact of Once-Weekly Bisphosphonates on Persistence Rate and Adherence Level with Antiresorptive Therapies Used in Primary Prevention of Osteoporosis» *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2006; 15 (Suppl 1):Abstract 370.
9. Blouin J, Dragomir A, Ste-Marie LG, Fernandès JC, Perreault S. «Impact of Once-Weekly Bisphosphonates on Persistence Rate and Adherence Level with Osteoporosis Therapies for Secondary Prevention » *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2006; 15 (Suppl 1): Abstract 106.
10. Blouin J, Dragomir A, Ste-Marie LG, Fernandès JC, Perreault S. «Impact of Once-Weekly Bisphosphonates on Persistence Rate and Adherence Level with Antiresorptive Therapies Used for Secondary Prevention of Osteoporosis.» *Canadian J Clin Pharmacol* 2006; 13 (1) : Abstract 10.
11. Blouin J, Dragomir A, Ste-Marie LG, Fernandès JC, Perreault S. «Impact of Once-Weekly Bisphosphonates on Persistence Rate and Adherence Level with Antiresorptive Therapies in Primary Prevention : A Population-Based Study among Elderly Women.» *Canadian J Clin Pharmacol* 2006; 13 (1) : Abstract 70.

12. Blouin J, Dragomir A, Ste-Marie LG, Fernandès JC, Perreault S. «Persistence and its determinants among elderly women initiating osteoporosis therapies for secondary prevention.» *Osteoporos Int* 2006; 17 (Suppl 2): Abstract P387MO.
13. Blouin J, Dragomir A, Ste-Marie LG, Fernandès JC, Perreault S. «Persistence rate and adherence level with osteoporosis therapies for primary and secondary prevention among elderly women.» *Osteoporos Int* 2006; 17 (Suppl 2): Abstract P388SA.
14. Blouin J, Dragomir A, Ste-Marie LG, Fernandès JC, Perreault S. «Persistence and its determinants among elderly women initiating osteoporosis therapies for primary prevention.» *Osteoporos Int* 2006; 17 (Suppl 2): Abstract P399MO.
15. Blouin J, Désaulniers PL, Tremblay L, Poitras P, Dragomir A, Perreault S. «Implementation of an Algorithm for Intravenous pantoprazole: Impact on Prescription Compliance in University Hospitals». *Canadian J Clin Pharmacol* 2004; 11 (1) : A128

