

Université de Montréal

**Impact d'un Service de Liaison pour Fractures sur des issues cliniques et d'adhésion
au traitement, incluant une analyse économique des trajectoires de soins**

Par

Andréa Senay

Faculté de Pharmacie

Thèse présentée aux Études supérieures et postdoctorales
en vue de l'obtention du grade de Philosophiae Doctor (PhD)
en Sciences pharmaceutiques
option Médicament et santé des populations

Décembre 2019

© Andréa Senay, 2019

Université de Montréal
Faculté de Pharmacie

Cette thèse intitulée :

**Impact d'un Service de Liaison pour Fractures sur des issues cliniques et d'adhésion
au traitement, incluant une analyse économique des trajectoires de soins**

Présentée par
Andréa Senay

A été évaluée par un jury composé des personnes suivantes

Jean Lachaine

Président-rapporteur

Sylvie Perreault

Directeur de recherche

Julio C Fernandes

Codirecteur

Anick Bérard

Membre du jury

Jean-Éric Tarride

Examineur externe

RÉSUMÉ

Introduction. L'ostéoporose est une maladie chronique silencieuse jusqu'à la survenue de fractures de fragilisation, qui sont des prédicteurs importants de récurrence de fractures. La prise en charge des fractures de fragilisation au moyen de traitements de prévention secondaire des fractures est sous-optimale dans la population. Dans le but de pallier à cet écart dans les soins, de multiples initiatives de prévention secondaire des fractures ont été étudiées. Ces services ont souvent un niveau d'intervention de faible intensité et/ou un accès à des soins à court terme.

Objectifs. Cette thèse comprend quatre volets liés à l'implantation d'un Service de Liaison pour Fractures (FLS) de haute intensité d'intervention ayant un suivi systématique à long terme. **Le premier objectif** vise à rapporter la performance de l'intervention au moyen d'indicateurs clés. **Le second objectif** consiste à mesurer l'usage des traitements pour l'ostéoporose dans le FLS. **Le troisième objectif** est d'identifier les trajectoires de soins par la présence aux visites de suivi systématique dans le FLS. **L'objectif final** consiste à évaluer le rapport coût-utilité en utilisant des groupes de trajectoires de soins en comparaison à la pratique clinique usuelle.

Méthodologie. Un FLS appelé le programme Lucky BoneTM a été approuvé avec un devis d'étude de cohorte prospective et implanté dans deux cliniques externes d'orthopédie en milieu hospitalier. L'intervention était multifacette ; 1) identifier les femmes et les hommes de 40 ans et plus avec une fracture ostéoporotique, 2) investiguer pour la fragilité osseuse, 3) initier un traitement préventif, et 4) intégrer les sujets à un suivi systématique de deux ans. Des données cliniques et administratives ont été collectées pour mesurer l'impact du programme. **Le premier volet de cette thèse** rapporte la performance du FLS. Un devis de cohorte permettait de mesurer les indicateurs clés de performance (ICPs) ; les taux d'investigation pour la densité minérale osseuse (DMO), d'initiation de traitement, de participation au suivi, et le taux d'incidence de fractures subséquentes. Les changements des valeurs sériques de biomarqueurs osseux et des scores de questionnaires sur la qualité de vie/capacité fonctionnelle/douleur étaient également mesurés au moyen de modèles à effets mixtes. **Le second volet de cette thèse** mesure les taux de persistance et les niveaux d'adhésion (proportion de jours couverts (PDC) $\geq 80\%$ = bonne adhésion) au traitement sur un et deux ans de suivi. **Le troisième volet de cette thèse** consiste à identifier les groupes de trajectoires de soins basées sur les fréquences des visites de suivi systématique au moyen de modélisation pour les trajectoires par *group-based*. **Le dernier volet** vise à mesurer l'impact économique de ces

groupes de trajectoires de soins par rapport à un groupe simulé de pratique clinique usuelle, qui était modélisé au moyen d'une analyse coût-utilité et des modèles analytiques de Markov.

Résultats. Des 532 participants, 85.7% étaient des femmes et l'âge moyen était de 63±11 ans.

Premier volet : Les résultats de la mesure des ICPs étaient les suivants : taux d'investigation de la DMO de près de 86%, taux d'initiation de traitement de > 86%, présence à au moins une visite de suivi pour 83.6% des sujets (22.2% de présence à toutes les visites) sur deux ans, et un taux d'incidence de fractures subséquentes de 2.6 par 100 personnes-années. Les biomarqueurs osseux ont grandement diminué en seulement six mois, suggérant une inhibition de la résorption osseuse par le traitement. Une amélioration significative de la capacité fonctionnelle a été observée dans le temps (14%-64%). **Second volet :** Les taux de persistance au traitement sur un et deux ans étaient de 66.4% et 55.6%, respectivement. Les proportions de patients avec un PDC \geq 0.8 sur un et deux ans étaient de 64.2% et 62.5%, respectivement. **Troisième volet :** Trois groupes de trajectoires de soins ont été prédits et interprétés comme une utilisation élevée (UE, 48.4%), une utilisation intermédiaire (UI, 28.1%) et une utilisation faible (UF, 23.5%). **Quatrième volet :** Les ratios coût-utilités incrémentaux des groupes UE, UI et UF par rapport à la pratique clinique usuelle étaient de 3,600\$, 22,000\$ et 74,000\$ par année de vie pondérée par la qualité gagnée, respectivement.

Conclusions. Un FLS ayant une haute intensité d'intervention et un suivi systématique des patients avec une fracture de fragilisation a entraîné des taux d'investigation et de traitement élevés, un faible taux de récurrence de fractures, mais une participation au suivi qui pourrait être améliorée sur deux ans. Plus de la moitié des participants étaient toujours traités et avaient un usage optimal de ces traitements après deux ans. Près de la moitié des sujets appartenaient à un groupe de trajectoire de soins élevée, ce comportement s'avérant coût-efficace. La principale limite de ce programme de recherche est le manque d'un groupe de contrôle. Un essai pragmatique randomisé contrôlé est à envisager pour supporter ces résultats. Les pistes de recherches futures incluent l'investigation des comportements reliés à l'utilisation des soins chez les patients à haut risque de refracture, et ce, au moyen d'issues qualitatives centrées sur le patient.

Mots-clés : Ostéoporose, fracture de fragilisation, prévention secondaire, service de liaison pour fractures, indicateurs de performance, usage des médicaments, agents anti-ostéoporotiques, trajectoires de soins, évaluation économique

ABSTRACT

Introduction. Osteoporosis is an asymptomatic chronic disease until the development of osteoporosis-related fractures. Furthermore, the occurrence of a previous fragility fracture strongly increases the risk of subsequent fractures. Given the current suboptimal management of fragility fractures in usual clinical practice, several secondary fracture prevention strategies have been studied. However, continuous access to care is typically not central to these interventions as they mostly involve only one visit to a specialized healthcare professional.

Objectives. This thesis had four main objectives derived from research questions focusing on the implementation of a high-intensity Fracture Liaison Service (FLS) with a systematic follow-up of two years. **The first objective** was to measure the performance of the intervention using key indicators. **The second objective** was to report on the utilization patterns of osteoporosis drugs. **The third objective** was to identify trajectories of compliance to follow-up care. **The last objective** was to evaluate the economic impact of trajectory groups of compliance to follow-up care with respect to usual care.

Methodology. An FLS intervention called the Lucky Bone™ Program was approved as a prospective cohort study and implemented in two hospital-based outpatient orthopedic clinics. The intervention encompassed four components: 1) the identification of fragility fractures in women and men aged 40 years or older, 2) the investigation for bone fragility, 3) the initiation of treatment, 4) the integration of patients to a two-year systematic follow-up. Both clinical and administrative data were collected prospectively and retrospectively to measure the impact of the intervention. **The first component of this thesis** reported on the performance of the FLS. A cohort study design allowed for the measuring of key performance indicators (KPIs) such as the rates of bone mineral density (BMD) investigation, treatment initiation, and follow-up participation over two years, as well as the incidence rate of subsequent fragility fractures. A secondary outcome was to longitudinally measure the change in bone biomarker levels and questionnaire scores using mixed-effect models. **The second component of this work** aimed to measure patterns of osteoporosis drug use with a cohort study design by reporting 1 and 2-year persistence rates and compliance levels (compliance being defined as a proportion of days covered (PDC) ≥ 0.8). **The third component of this thesis** consisted in the identification of trajectory groups of compliance to follow-up care using group-based trajectory modelling (GBTM). **The fourth and final component**

of this thesis was a cost-utility analysis using Markov decision analytic models to evaluate the economic impact of trajectory groups of compliance to follow-up care with respect to a usual care in a simulated cohort.

Results. Of the 532 fragility fracture patients that provided informed consent, 85.7% were female and the mean age was 63±11 years. **First component:** The FLS intervention yielded the following KPIs: BMD results were collected in almost 86% upon ordinance in the FLS, a prescription for anti-osteoporosis therapy was handed to > 86% of participants, 83.6% of subjects attended at least one follow-up visit (22.2% attended all visits) over two years, and the subsequent fracture incidence rate was of 2.6 per 100 person-years. Biomarker levels significantly decreased after six months in the FLS, supporting the inhibition of bone resorption induced by therapy. Questionnaire scores showed significant improvement of functional capacity over time (14%-64%). **Second component:** The one and two-year persistence rates were 66.4% and 55.6%, respectively. The proportions of patients with a one and two-year PDC ≥ 0.8 were 64.2% and 62.5%, respectively. **Third component:** Through GBTM, three follow-up compliance trajectory groups were identified and consisted of high followers (HF, 48.4%), intermediate followers (IF, 28.1%) and low followers (LF, 23.5%). **Fourth component:** The incremental cost-utility ratios of the HF, IF and LF trajectory groups relative to usual care were \$3,600, \$22,000 and \$74,000 per quality-adjusted life year gained, respectively.

Conclusions. A high-intensity FLS intervention with a systematic follow-up of fragility fracture patients allowed ongoing access to care over a two-year period. This resulted in high rates of investigation and treatment initiation, a low subsequent fracture rate, but follow-up participation could be improved over two years. More than half of the patients were persistent and compliant to therapy after two years. Almost half the cohort had a high compliance to follow-up care trajectory and this behaviour was found to be very cost-effective compared to usual care. The main limitation of this research program was the lack of a control group to assess effectiveness. A large pragmatic randomized controlled trial is needed to support these results. Further research should focus on understanding behaviours related to compliance to care using patient-centered outcomes, especially considering the high risk of fractures over time.

Keywords: Osteoporosis, fragility fracture, secondary prevention, fracture liaison service, indicators of performance, drug use, anti-osteoporosis therapies, trajectories of care, economic evaluation

TABLE DES MATIÈRES

RÉSUMÉ	I
ABSTRACT	III
TABLE DES MATIÈRES	V
LISTE DES TABLEAUX.....	IX
LISTE DES FIGURES.....	XI
LISTE DES ANNEXES	XIII
LISTE DES ABRÉVIATIONS.....	XIV
REMERCIEMENTS	XVII
CHAPITRE 1 : INTRODUCTION	1
1.1 AVANT-PROPOS.....	1
1.2 ORGANISATION DE LA THÈSE	2
1.3 CONTRIBUTIONS	3
CHAPITRE 2 : RECENSION DES ÉCRITS.....	5
2.1 STRATÉGIE DE RECHERCHE	5
2.2 OSTÉOPOROSE ET FRACTURES DE FRAGILISATION	5
2.2.1 Définitions.....	5
2.2.2 Épidémiologie	6
2.2.3 Physiopathologie	12
2.2.4 Diagnostic d'ostéoporose	14
2.2.5 Facteurs de risque.....	17
2.2.6 Conséquences de l'ostéoporose.....	19
2.2.7 Prise en charge de l'ostéoporose	22
2.2.8 Sommaire	37
2.3 ÉCART DANS LES SOINS	38
2.3.1 Pratique clinique usuelle.....	38
2.3.2 Persistance et adhésion aux médicaments pour l'ostéoporose	38
2.3.3 Sommaire	40
2.4 INTERVENTIONS VISANT LA PRÉVENTION DES FRACTURES DE FRAGILISATION	40
2.4.1 Types d'interventions.....	40
2.4.2 Issues visées par les interventions en prévention secondaire	45
2.4.3 Les indicateurs de performance.....	64
2.4.4 Les évaluations économiques des programmes d'intervention	66
2.4.5 Sommaire.....	74
2.5 PROBLÉMATIQUE DE RECHERCHE	75
CHAPITRE 3 : OBJECTIFS DU PROGRAMME DE RECHERCHE.....	77
3.1 PREMIERS OBJECTIFS DE RECHERCHE	77
3.1.1 Hypothèses	78
3.1.2 Publication	79

3.2 SECONDS OBJECTIFS DE RECHERCHE.....	79
3.2.1 Hypothèses	79
3.2.2 Publications	80
3.3 TROISIÈMES OBJECTIFS DE RECHERCHE	80
3.3.1 Hypothèses	80
3.3.2 Publication.....	80
3.4 QUATRIÈMES OBJECTIFS DE RECHERCHE.....	81
3.4.1 Hypothèses	81
3.4.2 Publication.....	81
3.5 PERTINENCE.....	81
CHAPITRE 4 : MÉTHODOLOGIE.....	83
4.1 LA COHORTE	83
4.1.1 Devis de recherche et contexte	83
4.1.2 Population à l'étude.....	83
4.1.3 Recrutement	84
4.1.4 Intervention	84
4.1.5 Sources de données	87
4.1.6 Définition des variables	89
4.1.7 Analyses statistiques.....	96
4.1.8 Considérations éthiques.....	97
4.2 VOLETS DU PROGRAMME DE RECHERCHE	97
4.2.1 Premier volet de recherche.....	97
4.2.2 Second volet de recherche.....	103
4.2.3 Troisième volet de recherche.....	112
4.2.4 Quatrième volet de recherche	116
CHAPITRE 5 : RÉSULTATS	129
5.1 RATIONALE, STUDY DESIGN AND DESCRIPTIVE DATA OF THE LUCKY BONE™ FRACTURE LIAISON SERVICE	131
5.1.1 Journal requirements.....	133
5.1.2 Abstract	135
5.1.3 Introduction	136
5.1.4 Methods.....	137
5.1.5 Results	142
5.1.6 Discussion	145
5.1.7 Conclusion.....	147
5.1.8 References	148
5.1.9 Tables.....	152
5.1.10 Figures	157
5.1.11 Supplementary material	160
5.2 PERFORMANCE OF A FRACTURE LIAISON SERVICE IN AN ORTHOPAEDIC SETTING: REPORT OF KEY INDICATORS AND IMPROVEMENT OF LONGITUDINAL OUTCOMES.....	168
5.2.1 Journal requirements.....	170
5.2.2 Abstract	171
5.2.3 Introduction	172
5.2.4 Materials and Methods	173
5.2.5 Results	176
5.2.6 Discussion	177
5.2.7 Conclusion.....	179

5.2.8	References	180
5.2.9	Tables.....	184
5.2.10	Figures	185
5.2.11	Supplementary Material.....	189
5.3	PERSISTENCE AND COMPLIANCE TO OSTEOPOROSIS THERAPY IN A FRACTURE LIAISON SERVICE: A PROSPECTIVE COHORT STUDY ..	190
5.3.1	Journal requirements.....	192
5.3.2	Abstract	193
5.3.3	Introduction	194
5.3.4	Materials and methods.....	194
5.3.5	Results	198
5.3.6	Discussion	200
5.3.7	Conclusion.....	203
5.3.8	References	204
5.3.9	Tables.....	207
5.3.10	Figures	212
5.3.11	Supplementary Material.....	215
5.3.12	Secondary objective poster presentation – A bone resorption marker to monitor drug profile in patients with osteoporotic fractures	218
5.4	TRAJECTORIES OF FOLLOW-UP COMPLIANCE IN A FRACTURE LIAISON SERVICE AND THEIR PREDICTORS: A LONGITUDINAL GROUP-BASED TRAJECTORY ANALYSIS	226
5.4.1	Journal Requirements	228
5.4.2	Abstract	229
5.4.3	Background.....	230
5.4.4	Methods.....	231
5.4.5	Results	233
5.4.6	Discussion	234
5.4.7	Conclusions	236
5.4.8	References	237
5.4.9	Tables.....	239
5.4.10	Figures	243
5.5	ECONOMIC EVALUATION OF A FRACTURE LIAISON SERVICE ACCORDING TO SYSTEMATIC FOLLOW-UP COMPLIANCE TRAJECTORIES: A COST-UTILITY ANALYSIS	245
5.5.1	Journal Requirements	247
5.5.2	Abstract	248
5.5.3	Introduction	249
5.5.4	Methods.....	249
5.5.5	Results	255
5.5.6	Discussion	256
5.5.7	Conclusions	259
5.5.8	References	260
5.5.9	Tables.....	264
5.5.10	Figures	270
5.5.11	Supplementary Material.....	273
CHAPITRE 6 : DISCUSSION.....		274
6.1	RÉCAPITULATIF DES RÉSULTATS.....	274
6.1.1	Indicateurs de performance de l'intervention	275
6.1.2	Usage des médicaments pour l'ostéoporose.....	277
6.1.3	Les trajectoires de soins pour le suivi systématique de l'intervention	281

6.1.4 Analyse de coût-utilité des trajectoires de soins.....	282
6.2 FORCES ET FAIBLESSES	284
6.2.1 Forces.....	284
6.2.2 Faiblesses.....	286
6.3 PERSPECTIVES DE RECHERCHE.....	288
6.4 CONCLUSION	290
BIBLIOGRAPHIE	I

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1. Recension des écrits sur l'incidence des fractures de fragilisation et fractures subséquentes à une première fracture de fragilisation	8
Tableau 2. Recension des écrits sur les essais cliniques d'efficacité dans la prévention de fractures subséquentes (prévention secondaire), les lignes directrices d'indications canadiennes, les contre-indications et les effets indésirables des médicaments anti-ostéoporotiques les plus communs ...	27
Tableau 3. Recension des écrits des revues systématiques et méta-analyses sur l'impact de Services de Liaison pour Fractures sur l'indicateur d'investigation de la densité minérale osseuse	47
Tableau 4. Recension des écrits des revues systématiques et méta-analyses sur l'impact de Services de Liaison pour Fractures sur l'indicateur d'initiation d'un traitement anti-ostéoporotique	49
Tableau 5. Recension des écrits sur les méthodes de collecte des données pour mesurer l'usage des médicaments anti-ostéoporotiques en termes de persistance et d'adhésion au médicament ...	50
Tableau 6. Recension des écrits des revues systématiques et méta-analyses sur l'impact de Services de Liaison pour Fractures sur l'indicateur d'usage des traitements anti-ostéoporotiques	56
Tableau 7. Recension des écrits des revues systématiques et méta-analyses sur l'impact de Services de Liaison pour Fractures sur l'indicateur du taux de refracture	58
Tableau 8. Recension des écrits des revues systématiques et méta-analyses sur l'impact de Services de Liaison pour Fractures sur l'indicateur de mortalité	62
Tableau 9. Méthode de mesure des paramètres obtenus selon chaque type d'analyse économique	67
Tableau 10. Chronologie des évaluations et procédures durant le suivi dans le cadre de l'étude de cohorte prospective Lucky Bone™	87
Tableau 11. Définitions, sources, temps et méthode de collecte des données cliniques et administratives dans le cadre de l'étude de cohorte prospective Lucky Bone™	89
Tableau 12. Codes diagnostics de la classification internationale des maladies, 9 ^e et 10 ^e révisions, et codes de procédures médicales utilisés pour identifier les sites de fracture de fragilisation	93

Tableau 13. Codes diagnostics de la classification internationale des maladies, 9 ^e et 10 ^e révisions, utilisés pour identifier des comorbidités d'intérêt.....	94
Tableau 14. Codes de dénomination commune utilisés pour identifier les médicaments anti-ostéoporotiques et suppléments de calcium / vitamine D	104
Tableau 15. Paramètres utilisés pour l'analyse coût-utilité de l'impact des trajectoires de soins longitudinaux en comparaison à la pratique clinique usuelle	123
Tableau 16. Mesure des coûts attribués à l'intervention utilisés pour l'analyse coût-utilité de l'impact des trajectoires de soins longitudinaux en comparaison à la pratique clinique usuelle .	125

LISTE DES FIGURES

- Figure 1.** Caractéristique des types d'interventions de prévention secondaire des fractures de fragilisation selon la classification de Ganda et coll. (155).43
- Figure 2.** Représentation graphique des méthodes de mesure de l'adhésion au médicament au moyen de données administratives de dispensations pharmaceutiques. La mesure du « medication possession ratio » (MPR) consiste en la somme des durées des rectangles rouges, soit des dispensations d'un médicament sur 30 jours, divisée par la période de suivi de 180 jours. La mesure du « proportion of days covered » (PDC) consiste en la somme des durées de couverture du médicament, soit la somme des traits pointillés noirs, divisée par la période de suivi de 180 jours.52
- Figure 3.** Représentation graphique de la prise en compte du chevauchement des prescriptions selon (A) la transition vers un nouveau médicament ou B) le renouvellement précoce d'un nouveau médicament. Abréviations : (Px) prescription.53
- Figure 4.** Représentation graphique des problématiques liées à la mesure de la persistance et de l'adhésion à un médicament au moyen de données administratives de dispensations pharmaceutiques. Chaque boîte rouge représente une dispensation d'un médicament pour une durée de 30 jours.55
- Figure 5.** Interprétation des quatre scénarios possibles avec des méthodes d'analyse économique en santé de coût-efficacité et de coût-utilité pour une intervention/exposition étudiée par rapport à un comparateur. L'issue réfère à une issue de santé spécifique ou à des années de vie sauvées pondérées par la qualité.69
- Figure 6.** Méthode de mesure du taux de persistance aux traitements anti-ostéoporotiques au moyen des données administratives des services pharmaceutiques de la RAMQ et de ReMed, soit les dispensations en pharmacie communautaire. Abréviations : (Bp) bisphosphonate, (Rx) médicament. Collecte des co-variables sur une période rétrospective jusqu'à 5 ans avant T0 pour les données de diagnostic (services médicaux et hospitalisations).107
- Figure 7.** Méthode de mesure de l'adhésion aux traitements anti-ostéoporotiques au moyen des données administratives des services pharmaceutiques de la RAMQ et de ReMed, soit les dispensations en pharmacie communautaire. Abréviations : (Bp) bisphosphonate, (Px)

prescription, (Rx) médicament. Collecte des co-variables sur une période rétrospective jusqu'à 5 ans avant T0 pour les données de diagnostic (services médicaux et hospitalisations).109

Figure 8. Modèles de Markov simplifié (A) et complet (B). Abréviations : (FF) fracture de fragilisation, (Sub) subséquente, (Sec) seconde. *Tous les états peuvent mener au décès.....118

Figure 9. Arbre décisionnel permettant de mesurer les paramètres pour l'analyse économique menant à l'utilisation de modèles analytiques de Markov. Abréviations : (FF) fracture de fragilisation, (FLS) Service de Liaison pour Fractures, (PCU) pratique clinique usuelle, (M) modèle analytique de Markov.....119

LISTE DES ANNEXES

- Annexe 1** Stratégie de recherche bibliographique
- Annexe 2** Tableau des évidences sur les Services de Liaison pour Fractures
- Annexe 3** Liste des variables disponibles provenant des bases de données administratives de la RAMQ, de MED-ECHO et de ReMed
- Annexe 4** Approbation du comité d'éthique à la recherche du Centre Intégré Universitaire de Santé et de Services Sociaux (CIUSSS) du Nord-de-l'Île-de-Montréal
- Annexe 5** Indice de prix du consommateur pour l'expression des coûts – Province du Québec
- Annexe 6** Taux de mortalité selon les tranches d'âge et le sexe – Institut de la Statistique du Québec (2018)

LISTE DES ABRÉVIATIONS

>	Plus grand que
<	Plus petit que
≥	Plus grand ou égal à
≤	Plus petit ou égal à
ACMTS	Agence Canadienne des Médicaments et des Technologies de la Santé
BALP	Phosphatase alcaline osseuse spécifique
BIC	<i>Bayesian Information Criterion</i>
CAI	Commission d'Accès à l'Information
CaMOS	Canadian Multicenter Osteoporosis Study
CAROC	Canadian Association of Radiologists and Osteoporosis Canada
CIUSSS	Centre Intégré Universitaire de Santé et de Services Sociaux
CCP	Classification Canadienne des Diagnostics, Thérapeutiques, et Procédures Chirurgicales
CIHI	Classification Canadienne des Interventions en Santé
CIM	Classification Internationale des Maladies
Coll.	Collaborateurs
CTX-1	Télopeptide C terminal du collagène de type I
DASH	Disabilities of the arm, shoulder and hand
DIN	Drug Identification Number
DMO	Densité minérale osseuse
DXA	Absorptiométrie biphotonique à rayons X
ECR	Essai clinique randomisé
FLS	Fracture Liaison Service – Service de Liaison pour Fractures
GBTM	Group-based trajectory modeling
GPC	Guides de Pratique Clinique
GPRD	General Practice Research Database
HR	Ratio des risques instantanés

HUI	Health Utility Index
IC	Intervalle de confiance
ICP	Indicateur clé de performance
ICUR	Ratio incrémental de coût-utilité
IFCC	International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine
IMC	Indice de masse corporelle
INESSS	Institut National d'Excellence en Santé et Services Sociaux
IOF	International Osteoporosis Foundation
LB	Lucky Bone™
LEM	Lower Extremity Measure
LSC	Least significant change - Changement minimal significatif
MAR	Données manquantes de façon aléatoire
MCAR	Données manquantes de façon complètement aléatoire
Mcg	Microgramme
MD	Médecin
MEM	Modèle à effets mixtes
MFO	Marqueur de formation osseuse
Mg	Milligramme
ml	Millilitre
MNAR	Données manquantes de façon non aléatoire
MPOC	Maladie pulmonaire obstructive chronique
MPR	Medication Possession Ratio
MRO	Marqueur de résorption osseuse
MSSS	Ministère de la Santé et des Services Sociaux
Ng	Nanogramme
NHANES	National Health and Nutrition Examination Survey
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
Nmol	Nanomoles

NOF	National Osteoporosis Foundation
NTX-1	Télopeptide N terminal du collagène de type I
OCC	Ontario Case Costing
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
OR	Rapport de cotes
P1NP	Propeptide N terminal du procollagène de type I
PCU	Pratique clinique usuelle
PDC	Proportion of days covered
RAMQ	Régie de l'Assurance Maladie du Québec
RANK	Récepteur activateur du facteur nucléaire kappa B
RR	Rapport de risques
T0	Temps 0
uDPD	Désoxypyridinoline urinaire
UI	Unité internationale
VAS	Échelle visuelle analogue

REMERCIEMENTS

Il n'y a pas de mot pour exprimer l'ampleur de ma gratitude pour ma directrice de recherche, Dre Sylvie Perreault. Sylvie, vous avez été le phare qui me ramenait sur le droit chemin tout au long de ce périple qui aura marqué ma croissance professionnelle. Je vous remercie de votre présence, soutien et enseignement. L'expression « une main de fer dans un gant de velours » vous sied parfaitement.

À mon codirecteur, Dr Julio C Fernandes, et motivateur de longue date, je te dis mille mercis. C'est de toi qu'est né ce grand projet. Ton appui, ta perspicacité et tes métaphores auront été marquants au courant de mon apprentissage.

C'est grâce à Mlle Josée Delisle, coordonnatrice du programme d'intervention, que j'ai trouvé ma voie en recherche en santé. Josée, ce projet est le fruit de ta persévérance et de ton effort à améliorer la qualité de vie des patients. Outre ta foi en mes capacités, je te remercie pour ton support pratiquement digne d'une mère.

Je remercie les nombreux collaborateurs de ce projet. Merci à Dre Suzanne N. Morin, membre experte de mon comité consultatif, pour ses précieux conseils et sa belle énergie. Merci à M. Marc Dorais pour sa facilité à transmettre son savoir tout en y mettant du plaisir. Merci à Dre Alice Dragomir et Dre Sara Nazha pour leur accueil chaleureux, contribution et support au dernier volet de ce projet. Enfin, merci à M. Djamal Berbiche pour son aide au niveau statistique.

Je remercie nos collaborateurs sur le plan clinique, soit Mlle Andreea Banica, Drs Jean-Pierre Raynauld, Yves Troyanov, Pierre Beaumont, Alain Jodoin, G. Yves Laflamme, Stéphane Leduc, Jean-Marc Mac-Thiong, Hai Nguyen, Pierre Ranger et Dominique Rouleau, ainsi que le personnel des cliniques externes d'orthopédie impliqué dans ce projet. Un merci tout particulier aux participants, sans qui le projet n'est rien.

Je tiens à remercier les membres du jury ayant accepté de réviser cette thèse, soit Dr Jean Lachaine, Dre Anick Bérard et Dr Jean-Éric Tarride.

Je tiens à remercier les personnes et institutions qui ont permis de financer mon doctorat. Il s'agit de Dre Perreault à travers la Chaire de recherche Sanofi sur l'usage des médicaments, Dr Fernandes à travers les fonds de recherche en orthopédie du centre de recherche de l'Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal, le Fonds de Recherche du Québec en Santé (FRQS), et les Études Supérieures et

Postdoctorales (ESP) de l'Université de Montréal. Merci aux institutions qui ont financé le projet, incluant Eli Lilly Inc. et le Réseau Québécois de Recherche sur les Médicaments (RQRM). Merci aux institutions qui ont favorisé l'avancement de ce projet, soit la Régie d'Assurance Maladie du Québec, la Commission d'Accès à l'Information, et l'équipe de ReMed.

Les études supérieures peuvent être particulièrement laborieuses sans l'entraide chez les étudiants. Un merci tout particulier à Stéphanie Collins, qui m'a sauvée de mon « franglais » et en qui j'ai trouvé une vraie amie. Je suis reconnaissante à Alia Yousif, Geneviève Lalonde, Mareva Faure, Rébecca Fénélon-Dimanche et François-Xavier Houde, pour en nommer que quelques-uns, pour votre tape sur l'épaule quotidienne. Je garde d'excellents souvenirs de nos discussions lors de nos dîners.

Enfin, je m'émerveille de la chance d'être entourée par la famille que j'ai. Patrick, Diane et Élisabeth, je sais qu'il n'est pas facile de prononcer et de comprendre le terme « pharmacoépidémiologie », mais merci d'essayer. Votre amour me permet de me surpasser. Merci à la vie pour mon petit Logan. Ta marraine est très fière de pouvoir te citer dans sa thèse !

CHAPITRE 1 : INTRODUCTION

1.1 AVANT-PROPOS

L'ostéoporose est une maladie chronique ayant des conséquences majeures sur l'espérance et la qualité de vie des personnes atteintes, particulièrement lorsque des fractures ostéoporotiques surviennent (1, 2). Les statistiques suivantes permettent de dresser un portrait de l'impact des fractures de fragilisation :

- L'incidence annuelle de fractures de fragilisation chez les femmes canadiennes outrepassa l'incidence combinée d'accidents vasculaires cérébraux, de crises cardiaques et de cancers du sein (3) ;
- Chez les femmes, le processus de résorption de la masse osseuse peut être tellement exacerbé suite à la ménopause, que 12% de cette masse peut être perdue en cinq ans (4) ;
- Près de 80% des fractures chez les femmes post-ménopausées de 50 ans et plus sont causées par une fragilité osseuse (5) ;
- Plus de 50% des patients ayant une fracture de la hanche ne retrouvent pas leur précédente autonomie et 20-30% décèdent dans l'année qui suit (6, 7) ;
- Les coûts engendrés pour le traitement des fractures de fragilisation à l'intérieur du système de santé canadien dépassent quatre milliards de dollars annuellement (8) ;
- Moins de 20% des cas de fracture de fragilisation sont traités pour prévenir de nouvelles fractures, malgré qu'une première fracture de fragilisation soit le plus important facteur de risque d'une seconde fracture (5) ;
- À cela s'ajoute une problématique familière aux maladies chroniques, soit une persistance et une adhésion aux agents anti-ostéoporotiques sous-optimales (9).

Une croissance du vieillissement est attendue au courant des prochaines décennies, en date du 1^{er} juillet 2019, un peu plus de 50% de la population canadienne avait 40 ans et plus (10). Compte tenu de l'écart thérapeutique majeur dans les soins de l'ostéoporose fracturaire et du besoin grandissant d'un accès à des soins appropriés pour la population vieillissante, une initiative québécoise est nécessaire afin de pallier à cette problématique, mais également d'éviter des engorgements supplémentaires dans notre système de santé. Plusieurs stratégies de prévention des fractures de fragilisation ont été mises sur pied par des cliniciens et des chercheurs. Ces stratégies

prennent la forme d' interventions de faible intensité et à composantes hétérogènes (11). Malgré des améliorations notables dans les soins par rapport à la pratique usuelle, il semble que nous soyons loin de prodiguer une prise en charge optimale pour les patients avec fracture ostéoporotique.

C'est dans cette optique que ce programme de recherche doctoral intervient. Les quatre volets de cette thèse ont permis d'étudier une intervention multidisciplinaire avec une prise en charge personnalisée dans la prévention secondaire des fractures de fragilisation par rapport à quatre objectifs distincts ; 1) son effet sur des indicateurs de performance, 2) l'usage des traitements anti-ostéoporotiques, 3) les trajectoires de soins des patients, et 4) le rapport coût-utilité basé sur les groupes de trajectoires de soins par rapport à un contexte clinique canadien.

1.2 ORGANISATION DE LA THÈSE

Une **recension des écrits** est présentée au **2^e chapitre** de cet ouvrage. La première partie de ce chapitre présente le savoir requis par rapport à la **maladie d'ostéoporose et les fractures de fragilisation** en termes d'épidémiologie, de pathologie, de diagnostic et de prise en charge. Vient ensuite une énumération des **problématiques** liées à l'écart thérapeutique dans la prise en charge clinique de cette maladie. La fin de cette partie du chapitre fait état des connaissances en recherche sur les **stratégies et initiatives** étudiées afin de pallier à l'écart dans les soins pour l'ostéoporose fracturaire.

Le **3^e chapitre** de cette thèse présente la **pertinence** du programme de recherche selon ses quatre volets en abordant les objectifs et les hypothèses de chacun. Au 4^e chapitre sera présentée la **méthodologie** de recherche pour les quatre volets du programme. Le **5^e chapitre** présente les manuscrits d'articles publiés ou soumis dans des revues scientifiques, particulièrement pour leurs **résultats**, ayant découlé de chaque volet de recherche du programme. Le **6^e et dernier chapitre** de cette thèse **discute** des résultats obtenus, présente les forces et faiblesses du programme et se conclut avec un **résumé** de la thèse et les perspectives pour de futures recherches.

1.3 CONTRIBUTIONS

Le projet de recherche *Évaluation systématique de l'ostéoporose fracturaire* a été mis sur pied par l'équipe de recherche de Dr Julio C Fernandes en orthopédie au centre de recherche de l'Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal. Le recrutement et le suivi des patients se sont déroulés de juillet 2010 à juin 2015. Les données cliniques et une partie des données administratives du projet ont été colligées à l'automne 2015. Dre Sylvie Perreault, professeure titulaire de la faculté de pharmacie, et Dr Fernandes, professeur titulaire de la faculté de médecine, ont accepté de superviser l'étudiante en tant que directrice et codirecteur de recherche au doctorat, respectivement.

Dre Perreault aura joué un rôle central sur tous les aspects du programme doctoral en termes de support, de supervision des travaux et de transfert des connaissances. Dre Perreault a contribué à l'aide financière de l'étudiante au doctorat, pour sa présence à des colloques et congrès, ainsi que pour l'obtention des données administratives. Elle a également révisé les demandes de bourses de l'étudiante, a piloté le processus de nettoyage des données cliniques et les communications avec la Commission d'Accès à l'Information et ReMed pour l'obtention des données administratives. Elle a grandement contribué à tous les éléments de la recherche, de l'élaboration des objectifs, la structure du curriculum académique, la proposition des méthodes d'analyse, à l'interprétation et la révision des résultats et manuscrits produits. Dr Fernandes a été d'un support considérable pour le financement de plusieurs éléments du projet, par son apport sur l'avancement du programme lors des rencontres de comité consultatif, et par son interprétation des résultats et révision des manuscrits présentés dans cet ouvrage. L'étudiante a grandement bénéficié de l'aide M. Marc Dorais, biostatisticien, pour la validation des données administratives, la formation sur la manipulation de données administratives et la programmation des données sur le logiciel SAS. Une experte du comité consultatif, Dre Suzanne N. Morin, a collaboré à l'analyse des résultats pour un algorithme d'identification des fractures au moyen de données administratives, ainsi qu'à l'interprétation des résultats et la révision des manuscrits. M. Djamal Berbiche, statisticien, a contribué au plan d'analyse du premier volet du programme doctoral. Dr Daniel Nagin a apporté son expertise lors de la modélisation des trajectoires, et Dre Alice Dragomir et Dre Sara Nazha ont contribué à l'analyse et l'interprétation des résultats pour l'analyse économique du dernier volet de recherche de ce projet doctoral.

Les tâches auxquelles l'étudiante a grandement ou complètement contribué incluent l'acquisition de connaissances avancées en pharmacoépidémiologie, en pharmacoéconomie et en biostatistiques, la préparation de demandes de bourses, l'élaboration des objectifs de recherche, la mise à jour du plan d'analyse du protocole de recherche, le nettoyage et la validation des données cliniques et administratives, la recherche exhaustive des identifiants des diagnostics, des procédures cliniques, des services médicaux et des médicaments reliés aux questions de recherche, les analyses statistiques, l'interprétation des résultats, ainsi que la rédaction des manuscrits qui en sont découlés.

CHAPITRE 2 : RECENSION DES ÉCRITS

2.1 STRATÉGIE DE RECHERCHE

La recension des écrits compile l'information nécessaire à la compréhension et à la pertinence de cette thèse. Elle a été réalisée sous forme de revue narrative de la littérature scientifique. La stratégie de recherche dans OVID Medline et OVID-EMBASE est présentée à l'annexe 1.

Certains ouvrages ont été obtenus d'une recherche de la littérature grise ; Agence Canadienne des Médicaments et des Technologies de la Santé (ACMTS), l'Institut National d'Excellence en Santé et Services Sociaux (INESSS), National Institute for Health and Care Excellence (NICE), l'infobanque des Guides de Pratique Clinique (GPC) et d'autres métamoteurs. Aucun résumé de congrès ou de colloque scientifique n'a été utilisé pour conduire cette recension des écrits.

La stratégie de recherche de la revue systématique était limitée aux adultes d'environ 50 ans et plus, à l'écriture anglaise et française, ainsi qu'à une recherche rétrospective jusqu'à 1990. Cependant, si le sujet était récent, une limite a été établie à un maximum de 10 ans en arrière (soit 2009) pour la revue des ouvrages. En ce qui concerne les études avec publications multiples, la plus récente publication était conservée afin de constater une évolution des mêmes résultats de recherche.

2.2 OSTÉOPOROSE ET FRACTURES DE FRAGILISATION

2.2.1 Définitions

L'ostéoporose est une condition (*se/sis*) qui implique une augmentation de la porosité (*poro*) des os (*osteo*) et est aussi une maladie chronique courante. Il s'agit d'une condition qui entraîne une diminution de la densité minérale ou de la quantité de l'os. À cela s'ajoute une atteinte à la qualité de l'os en termes de remodelage, de minéralisation, d'architecture et d'endommagement (1, 12). L'ostéoporose peut se développer chez les femmes et les hommes. La plupart des individus atteints ont 50 ans et plus.

La résistance mécanique des os est compromise chez les individus ostéoporotiques, donc un impact normalement inoffensif peut entraîner l'avènement d'une fracture dite ostéoporotique ou de fragilisation (13). Une fracture de fragilisation peut survenir à la suite d'un impact mineur, comme

une chute de sa hauteur, ou de façon spontanée. Les sites de fracture les plus courants sont la colonne, la hanche, l'humérus et l'avant-bras (particulièrement au niveau distal), alors que les fractures des extrémités (mains, pieds, haut du cou) ne sont pas considérées comme des sites de fracture de fragilisation (12, 14).

2.2.2 Épidémiologie

2.2.2.1 Prévalence

Une étude populationnelle américaine a mesuré la prévalence de l'ostéoporose et d'ostéopénie (fragilité osseuse modérée) en utilisant les données de densité minérale osseuse (DMO) lombaire et du col fémoral d'une cohorte d'individus de 50 ans et plus dans la base de données du National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) entre 2005 et 2010. En 2010, la prévalence d'ostéoporose était de 10.3%, alors que la prévalence d'ostéopénie était de 43.9% (15). Il est estimé que 30% des femmes et 12% des hommes souffrent d'ostéoporose à un certain point dans leur vie (4). Ceci représente 30 millions d'individus en Europe (12). Quant aux fractures de fragilisation, on estimait à 1.5 million le nombre de fractures de fragilisation par année aux États-Unis, ce fardeau augmentant à 3.5 millions en Europe en 2010 (12, 16).

2.2.2.2 Incidence

L'incidence des fractures de fragilisation a été évaluée pour la période de 1988 à 2012 au moyen d'un échantillon de la population du Royaume-Uni dans la base de données General Practice Research Database (GPRD). Cette étude populationnelle épidémiologique définissait les fractures de fragilisation selon le site de fracture (hanche, colonne, cotes, humérus, radius/ulna, bassin). Les résultats indiquent que l'incidence des fractures de fragilisation à partir de 50 ans était de 0.7 par 100 personnes-années, soit 1.0 par 100 personnes-années chez les femmes et 0.4 par 100 personnes-années chez les hommes (17). Deux autres études populationnelles (2013, 2016) ont obtenu des taux d'incidence de fractures de fragilisation similaires, variant de 1.7 à 3.1 par 100 personnes-années pour les femmes, et variant de 0.8 à 1.3 par 100 personnes-années pour les hommes (Tableau 1) (18, 19). Une étude de cohorte canadienne (2008) a eu pour objectif de calculer la probabilité de fracture de fragilisation sur une période de dix ans chez des femmes de 45 ans et plus. Leur résultat démontre un taux de fracture de fragilisation de 12.4% sur une période de dix ans, dont environ 46% étaient des fractures du poignet (20).

L'incidence des fractures de fragilisation varie avec l'âge et diffère selon le sexe, mais également la distribution des sites de fractures (12). L'incidence des fractures de la hanche, des vertèbres, de l'humérus, de l'avant-bras et du bassin chez les femmes de 50 ans et plus est, au minimum deux fois, plus élevée que celle des hommes (18). Alors que l'incidence de fractures de la hanche augmente de façon exponentielle en deçà de 70 ans chez les femmes et les hommes (0.1 à 2.3 par 100 personnes-années), l'incidence des fractures de l'avant-bras triple ou quadruple chez les femmes après 50 ans (0.1 à 0.6 par 100 personnes-années), mais demeure stable chez les hommes (0.1 par 100 personnes-années) (17).

Quant à l'incidence de fractures subséquentes (Tableau 1), soit la récurrence de fracture de fragilisation suite à un premier événement fracturaire, les études populationnelles (2013, 2016) ont mesuré des taux de fractures subséquentes variant de 4 à 6.7 par 100 personnes-années chez la femme, et de 2 à 5.8 par 100 personnes-années chez l'homme (19, 21). Une étude populationnelle conduite aux États-Unis (2019) a mesuré la proportion de fractures subséquentes sur un, deux et cinq ans chez des femmes de 65 ans et plus ayant subi des fractures de fragilisation. Ces taux de fractures subséquentes étaient de 10% à un an, 18% à deux ans et 31% à cinq ans (22). L'étude canadienne de Hodsman et coll. (2008) a rapporté un taux de fractures subséquentes sur 10 ans de 17.6% chez des femmes de 45 ans et plus (20).

L'incidence de fractures de fragilisation subséquentes est également différente selon l'âge, le sexe et la distribution des sites de la première fracture (20, 23). Le risque de fracture subséquente est plus important chez les individus ayant eu une fracture de fragilisation initiale à la hanche (femmes : risque relatif (RR) 1.6 (intervalle de confiance à 95% (IC 95%) [1.3-1.9]), hommes : RR 2.8 (IC 95% [2.0-3.9])), ou à un site majeur, soit de l'humérus proximal, bassin, fémur distal, ou tibia proximal (femmes : RR 1.6 (IC 95% [1.3-1.9]), hommes : RR 2.8 (IC 95% [1.9-4.2])). Toutefois, les fractures initiales de sites mineurs (autres sites excluant ceux en haut du cou, et les vertèbres) ont également été identifiées comme prédicteurs de fractures subséquentes (femmes : RR 1.3 (IC 95% [1.2-1.5]), hommes : RR 1.7 (IC 95% [1.3-2.1])) (19).

Tableau 1. Recension des écrits sur l'incidence des fractures de fragilisation et fractures subséquentes à une première fracture de fragilisation

Article	Devis	Population	N	Objectif	Incidence – première fracture de fragilisation	Incidence – fracture de fragilisation subséquente
Curtis et al. Bone, 2016, Royaume-Uni (17)	EP	FH, 18 ans +	174,184	Mesurer l'incidence de fractures pour la population du Royaume-Uni entre 1988 et 2012.	Chez FH de 50 ans +, incidence de fractures de fragilisation : 69.9 / 10,000 p-a. F : 98.6 / 10,000 p-a, H : 38.4 / 10,000 p-a.	
Center et al. JAMA, 2007, Australie (24)	C, P (Dubbo)	FH, 60 ans +, avec fracture de fragilisation	905 F, 337 H	Risque de fractures subséquentes à long terme.		Taux incident de fractures subséquentes pour tous les âges : F 62/1000 p-a, H 57/1000 p-a.
Bliuc et al. JAMA, 2009, Australie (25)	C, P (Dubbo)	FH, 60 ans +, avec fracture de fragilisation	952 F, 343 H	Risque de mortalité à long terme et association au risque de fractures subséquentes.		F: 30% de fractures subséquentes sur un temps médian de 5 ans. H: 22% de fractures subséquentes sur un temps médian de 5 ans.
Johnell et al. Ost Int, 2004, UK, Pays-Bas (26)	EP (Malmo)	FH, 60 ans ou 80 ans	1918	Évaluer le risque de fractures subséquentes après une première fracture de fragilisation (colonne, de l'épaule et du poignet), 5 ans de suivi, données d'hospitalisation et de clinique externe.		La plupart des fractures subséquentes ont lieu dans l'année suivant la première fracture (34%). 12% de fractures subséquentes sur 2 ans de suivi. Taux de fractures subséquentes suite à une première fracture varient de 0.5 à 5/1000 dans une population normale, alors que varient de 10 à 30/1000 dans une population de fractures subséquentes.
Miller et al. JBMR 2002, États-Unis (27)	EO	FPo, 50 ans +	149,524	Association entre la DMO basse et le risque de	Incidence de fractures varie entre 2.25-7.21/100 p-a pour les F	

				fractures de fragilisation sur 1 an.	ostéoporotiques, et entre 1.56-1.72/100 p-a pour les F avec ostéopénie.	
Colon-Emeric et al. Ost Int 2003, États-Unis (28)	C	FH, 65 ans + avec fracture de hanche comparés à sujets sans antécédent de fracture	549 fractures de fragilisation de hanche vs 16,680 contrôle (incluant 677 fractures de hanche)	Déterminer le risque de fractures subséquentes après une fracture de hanche. Suivi de 2 à 10 ans.		Taux de fractures subséquentes global après une fracture de hanche: 10.4/100 p-a.
Ahmed et al. JBMR 2013, Norvège (19)	EP (Tromso)	FH, 49 ans +, avec fracture de fragilisation	3108	Évaluer le risque de fractures subséquentes.	Taux de première fracture de fragilisation : F: 30.8/1000 p-a, H: 12.9/1000 p-a.	Taux de fractures subséquentes: F: 40/1000 p-a, H: 20/1000p-a.
Hansen et al. Ost Int 2015, Danemark (23)	EP	FH, 50 ans +, avec fracture de fragilisation	Environ 50,000	Taux de fractures subséquentes sur 10 ans (utilise CIM-10).		9-40% de taux de fractures subséquentes sur 10 ans selon l'âge.
Van der Velde et al. Ost Int 2016, Pays-Bas (18)	EP	FH, 50 ans + au Royaume-Unis	182,000	Tendances séculaires de fractures de fragilisation.	1.7/100 p-a d'incidence de fractures de fragilisation chez les F, 0.8/100 p-a pour les H.	
Bynum et al. Ost Int 2016, États-Unis (21)	C	66-99 ans avec fracture de fragilisation (hanche, épaule, poignet)	273,330	Évaluer le risque de fracture subséquente et les facteurs qui influencent cette refracture. Bénéficiaires de Medicare.		Taux /100,000 p-a F: 6751, H : 5787.
Balasubramanian et al. Ost Int 2019, États-Unis (22)	EP	F, 65 ans +, fracture de fragilisation vertébrale et non vertébrale	1 an: 377,561 2 ans: 210.621 5 ans: 10,969	Évaluer le risque de fracture subséquente sur 1,2, et 5 ans. Bénéficiaires de Medicare (2006-2012).		% fractures subséquentes: 1 an 10%, 2 ans 18%, 5 ans 31%.
Hodsman et al. Arch Intern Med 2008, Canada (20)	CR	F 45 ans +	21,432	Détection de codes de fractures de fragilisation avant et après une investigation pour la DMO avec les données de services médicaux.	12.4% (46.2% poignet).	17.6% de fractures subséquentes.

Probabilité de fractures
subséquentes sur 10 ans.

Abréviations : (C) étude de cohorte, (CIM) classification internationale des maladies, (DMO) densité minérale osseuse, (EO) étude observationnelle, (EP) étude populationnelle, (F) femmes, (H) hommes, (MA) méta-analyse, (N) nombre, (P) prospective, (P-a) personnes-années, (Po) post-ménopausées, (R) rétrospective, (RS) revue systématique.

2.2.2.3 Mortalité

Les fractures de fragilisation ont un impact majeur sur la morbidité et la mortalité des individus atteints, tout particulièrement suite à une fracture de la hanche. Elles sont associées à un taux de mortalité qui varie de 20 à 30% dans l'année qui suit l'événement (6). En comparaison à un individu du même âge sans fracture de hanche en Amérique, les hommes ayant des antécédents de fracture ont un RR de décès de 3.23 (IC 95% [2.27-3.68]) et les femmes de 2.89 (IC 95% [2.27-3.68]) dans les deux ans suivant la fracture (29). Le fait que le risque de mortalité soit plus grand chez les hommes que les femmes ayant une fracture de la hanche semble être associé au nombre de comorbidités associées (12, 30).

Une étude de la Canadian Multicenter Osteoporosis Study (CaMOS) a été publiée en 2009 sur la relation entre les fractures de fragilisation et la mortalité (31). Avec neuf centres de recrutement répandus dans des régions urbaines et rurales de Terre-Neuve, Labrador, Nouvelle-Écosse, Québec, Ontario, Saskatchewan, Alberta et Colombie-Britannique, cette cohorte était en mesure de représenter près de 40% de la population canadienne (32). En utilisant les données de près de 8000 femmes et hommes de 50 ans et plus ayant accepté de participer à une étude de cohorte sur une période de cinq ans, l'identification des cas de fracture a été effectuée à l'aide de questionnaires postaux annuels. Ensuite, les patients décédés ont été identifiés au moyen d'appels téléphoniques et de courriels. Tel qu'observé, environ 11-12% des participants ont eu une fracture durant le suivi. Les taux de mortalité absolus étaient plus importants chez les individus ayant une fracture (vertèbre, bassin, hanche, avant-bras, poignet et côtes) par rapport à ceux sans événement fracturaire. Les résultats ajustés pour des facteurs confondants potentiels - incluant plusieurs comorbidités (arthrite rhumatoïde, arthrose, maladies hépatiques, maladies inflammatoires de l'intestin, maladies rénales, infarctus du myocarde, hypertension, maladies thyroïdiennes, accidents vasculaires cérébraux, maladies neuromusculaires, diabète, événements thromboemboliques et certains cancers), le tabac, la qualité de vie et d'autres - indiquent qu'une fracture de la hanche est un prédicteur de décès dans l'année suivant la fracture (ratio des risques instantanés (HR) ajusté 3.52 (IC 95% [1.54-8.03])) tandis qu'une fracture de vertèbre est un prédicteur de décès dans la première et la seconde année suivant la fracture (HRs ajustés 3.00-2.78 (ICs 95% [1.10/1.23-8.17/6.31])).

Une étude a été conduite grâce aux données administratives du système de santé au Manitoba, en 2011, en utilisant un devis d'étude de cohorte rétrospectif pour établir le lien entre les fractures ostéoporotiques et la mortalité (30). Cette étude a identifié un peu plus de 21,000 cas de fracture entre 1986 et 2007 au moyen d'un algorithme et a apparié chaque cas à trois individus non-fracturés en fonction du sexe, de la date de naissance (à l'intérieur de cinq ans). La majorité des fractures se situait sur des sites autres que les vertèbres et la hanche. Les individus ayant une fracture de fragilisation présentaient plus de comorbidités que les individus sans fracture de fragilisation. Entre une et 15 années de suivi, les taux de mortalité cumulatifs chez les individus ayant une fracture de fragilisation variaient de 435-864 par 1,000 personnes-années pour les femmes et de 525-905 par 1,000 personnes-années pour les hommes, selon le site de fracture (plus élevé à la hanche). Il fut démontré que la mortalité était constamment plus élevée chez les hommes. D'autres facteurs prédisant un plus grand risque de mortalité sont l'âge avancé et un plus grand nombre de comorbidités. En comparaison aux individus sans fracture de fragilisation, les risques relatifs de mortalité étaient toujours plus élevés chez les individus ayant une fracture de fragilisation, même en ajustant pour les comorbidités. Le risque de mortalité était doublé chez les femmes dans l'année suivant une fracture de la hanche (RR 2.1 (IC 95% [1.7-2.5])) et pratiquement triplé chez les hommes pour cette même période (RR 2.9 (IC 95% [2.5-3.5])).

2.2.3 Physiopathologie

L'os est un tissu organique en constant renouvellement au moyen d'un processus dynamique nommé le remodelage osseux. Ce dernier est assuré principalement par l'action de deux cellules, soit les ostéoblastes responsables de la formation osseuse, et les ostéoclastes responsables de la destruction de la masse osseuse, aussi appelée résorption. Ces cellules travaillent de façon couplée sur la surface de l'os trabéculaire et cortical, où une masse de collagène est formée, ce qui entraîne la formation de cristaux d'hydroxyapatite sur les fibrilles de collagène. Le squelette est formé à 80% d'os cortical, retrouvé principalement dans les os longs tels que le tibia, alors que l'os trabéculaire est retrouvé dans les vertèbres et les extrémités des os longs (33).

Un processus de modelage permet la croissance et la réparation du tissu osseux, alors que le remodelage implique un cycle de formation et de résorption osseuse. Le remodelage est initié par une multitude de facteurs tels que les hormones, les cytokines ou les facteurs de croissance, qui agissent sur les ostéoblastes. Ces derniers envoient des signaux de différenciation et de maturation

des ostéoclastes, qui effectuent un travail de résorption osseuse sur quelques semaines avant d'entrer en apoptose (autodestruction). Les ostéoblastes entrent ensuite au site de résorption afin d'y déposer une nouvelle matrice osseuse. Ces processus sont étroitement liés au rôle d'un troisième type de cellules, les ostéocytes qui sont des ostéoblastes différenciés qui sont restés dans la matrice osseuse produite afin d'y réguler le remodelage subséquent en fonction des changements de charge au moyen de signaux mécaniques (34, 35). Les ostéoblastes et les ostéocytes produisent le ligand du récepteur activateur du facteur nucléaire kappa B (RANKL). Ce dernier se lie au récepteur RANK sur les précurseurs d'ostéoclastes pour les activer, ce qui promeut la résorption osseuse (4).

La quantité et la qualité de la masse osseuse change au cours de la vie d'un individu en fonction des déséquilibres dans le processus de remodelage osseux, que ce soit par l'accélération de l'apoptose ou de l'inhibition de la différenciation des ostéoblastes, ou par une suractivation des ostéoclastes. Un équilibre entre la formation et la résorption osseuse est habituellement observé de l'enfance jusqu'au début de l'âge adulte, soit par l'atteinte du pic de masse osseuse.

Le vieillissement est associé à une augmentation de l'activité destructrice des ostéoclastes, ce qui résulte en une diminution graduelle de la masse osseuse. Ce phénomène réfère à **une ostéoporose dite primaire**, soit une ostéoporose développée de façon naturelle avec l'âge. Ceci explique qu'on la décrit comme une maladie pédiatrique avec des conséquences gériatriques (36). Il est donc important de maximiser l'accumulation de la masse osseuse durant l'enfance et l'adolescence (37).

L'ostéoporose primaire peut se développer par l'entremise de mécanismes physiologiques sous-jacents du vieillissement, tels qu'une carence en vitamine D et la ménopause chez la femme. La ménopause se caractérise par une carence en œstrogène, alors que cette hormone promeut l'apoptose des ostéoclastes et active la différenciation des ostéoblastes. Le manque d'œstrogènes se transpose donc en une augmentation majeure de la résorption osseuse, ainsi qu'une diminution de l'absorption intestinale du calcium (4, 38). Cette dernière est également liée à de basses concentrations de vitamine D. L'os trabéculaire étant davantage touché lors de la ménopause, les fractures de fragilisation du poignet et des vertèbres sont prédominantes chez les femmes (33).

L'ostéoporose peut aussi être d'origine secondaire, notamment causée par l'usage de médicaments, par exemple les glucocorticoïdes, ou une condition de santé spécifique, incluant les maladies métaboliques et endocrines, des conditions nutritionnelles (déficience en vitamine D et

calcium, perte de poids, etc.), des maladies génétiques et d'autres conditions (39, 40). Il est à noter que la présence de l'un de ces facteurs « contributeurs » au diagnostic d'ostéoporose secondaire n'implique pas automatiquement la présence d'une ostéoporose secondaire, ces facteurs étant beaucoup trop communs. Il est nécessaire qu'un ensemble de ces facteurs soit présents ou un facteur dominant soit présent tel que l'exposition prolongée aux corticostéroïdes (39).

En ce qui concerne la perte de masse osseuse, les femmes sont désavantagées par rapport aux hommes. Nonobstant l'accélération de la perte de masse osseuse après la ménopause, les femmes ont un os trabéculaire plus mince et une plus grande réduction de cet os avec l'âge, ainsi qu'une plus grande porosité de l'os cortical (34). Les hommes sont plus susceptibles de développer de l'ostéoporose liée au vieillissement ou à des causes secondaires, soit par une consommation d'alcool importante, le tabagisme, une perte de poids importante, l'utilisation prolongée de glucocorticoïdes (33). De plus, la testostérone est associée à un effet de protection de la masse osseuse en stimulant les ostéoblastes au moyen d'une action qui implique les récepteurs des androgènes, mais également les récepteurs des œstrogènes (41). La perte naturelle de testostérone avec l'âge contribue ainsi à la perte de masse osseuse. Ceci explique que l'hypogonadisme soit une cause fréquente d'ostéoporose secondaire chez l'homme (40, 42).

2.2.4 Diagnostic d'ostéoporose

2.2.4.1 *Mesure de la densité minérale osseuse*

L'évaluation de la quantité osseuse s'effectue par la mesure de la DMO en grammes par volume. Quant à l'évaluation de la qualité osseuse, aucun examen objectif n'est mis à la disposition pour les cliniciens à ce jour. La DMO est souvent mesurée sous forme de score Z et de score T, à la colonne lombaire, au col du fémur, à la hanche ou à l'avant-bras. Il s'agit d'unités d'écart type où le score Z indique le nombre d'écarts types qui diffèrent de la moyenne de la DMO attendue selon l'âge et le sexe. Le score T indique aussi le nombre d'écarts types qui diffèrent de la moyenne de la DMO attendue, mais pour celle attendue chez un jeune adulte en santé (12).

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a défini l'ostéoporose en fonction du score T chez la femme, soit par une valeur de DMO de 2.5 écarts types et moins en dessous de la DMO moyenne chez une jeune femme adulte (12, 43, 44). Malgré que ce seuil ait été déterminé pour les femmes au courant de l'étude NHANES III, l'OMS a établi que ce seuil serait également utilisé chez

l'homme (12). Lorsque la déviation en dessous de la DMO moyenne oscille entre 1 et 2.5, la fragilité osseuse est considérée modérée et définie comme ostéopénie. En dehors de ces seuils, la DMO est considérée normale. Un événement fracturaire chez des individus diagnostiqués pour l'ostéoporose correspond à un niveau sévère de la maladie (14).

L'outil de mesure de la DMO considéré comme l'étalon standard est la technique d'imagerie médicale d'absorptiométrie biphotonique à rayons X (DXA), qui permet d'obtenir une mesure de la déviation de masse osseuse à un site squelettique en fonction de valeurs standards pour une DMO normale dans la population. Il a été démontré que la mesure de la DMO au col fémoral et à la colonne au moyen du DXA est la méthode la plus fiable pour prédire le risque fracturaire (45).

Il est à noter que la DMO est limitée par des erreurs de standardisation de la mesure. De plus, le DXA est une mesure bidimensionnelle qui n'ajuste pas pour la taille des os, alors qu'il est connu qu'une différence importante existe entre la taille des os des hommes, des femmes et des différentes ethnies (46). Le DXA est également affecté par la présence de calcification vasculaire qui peut donner une fausse lecture d'une densité plus élevée à la colonne vertébrale (47), ainsi que son incapacité à distinguer la variation géométrique des os de celle liée à un changement dans la masse osseuse (45). Enfin, le DXA est dispendieux, implique une exposition radiologique et n'est pas souvent facile d'accès. D'autres techniques d'imagerie permettent la mesure de la DMO, mais parfois à d'autres sites comme le tibia ou le radius (« quantitative computed tomography ») (48, 49). La perte de masse osseuse pourrait différer selon les sites, ce qui limite l'utilisation d'autres instruments radiologiques développés pour le diagnostic de l'ostéoporose puisqu'ils ciblent un site périphérique en particulier (tibia, radius, etc.) (45).

Les fractures de fragilisation surviennent également indépendamment de la DMO (50). Un événement fracturaire relié à un trauma de faible impact ou survenu spontanément est une indication immédiate de traitement chez les femmes de 50 ans et plus puisque le risque de fractures subséquentes augmente considérablement (51). Ainsi, de se fier uniquement à la DMO considérée comme ostéoporotique pour étudier une association qui prend en compte l'altération du remodelage osseux risque de restreindre l'estimé à des individus ayant une certaine fragilité osseuse depuis un bon moment. Pour appuyer cet énoncé, la plupart des fractures de fragilisation surviennent chez des individus qui n'ont pas d'ostéoporose selon le seuil de DXA établi par l'OMS, mais plutôt une ostéopénie (4, 52).

La plupart des lignes directrices suggèrent de ne pas seulement tenir compte de la DMO pour effectuer un diagnostic d'ostéoporose ni pour intervenir dans la prévention des fractures de fragilisation (12, 53). Il faut également considérer les facteurs de risque reliés à l'ostéoporose, tout particulièrement l'antécédent de fracture de fragilisation.

2.2.4.2 Outils d'évaluation du risque

L'OMS et l'International Osteoporosis Foundation (IOF) suggèrent une période d'évaluation du risque fracturaire sur dix ans en prenant en compte une durée probable de traitement, ainsi que les bénéfices encourus de ce traitement suite à sa discontinuation (45).

Une multitude d'outils de mesure du risque fracturaire ont été proposés pour dépister le risque d'ostéoporose et de fracture de fragilisation. Au Canada, deux ressortent de ce lot et sont recommandés par les lignes directrices nationales, soit l'outil FRAX[®] de l'OMS et le CAROC de l'Association Canadienne des Radiologistes et d'Ostéoporose Canada. Ces deux outils ont été calibrés au moyen des mêmes données fracturaires canadiennes et ont été validés avec des bases de données canadiennes (53).

L'outil de calcul FRAX, de loin l'outil le plus utilisé à travers le monde (75% de couverture mondiale (34)) permet de mesurer le risque sur dix ans sous forme de probabilité ; un premier pour les fractures dites majeures, qui incluent les fractures de hanche, de la colonne, de l'avant-bras distal et de l'humérus proximal, et un second pour les fractures de la hanche (54, 55). L'outil prend en compte de multiples facteurs de risque pour effectuer le calcul de prédiction, soit l'âge, le sexe, les antécédents de fracture ostéoporotique, la DMO du col fémoral, la prise de glucocorticoïdes, l'arthrite rhumatoïde, l'ostéoporose secondaire, les antécédents familiaux de fracture de hanche, le statut tabagique et la consommation d'alcool. L'atteinte des seuils de 3% pour le risque de fracture de hanche et de 20% pour le risque de fractures majeures a été jugée coût-efficace pour l'initiation de traitement chez les femmes post-ménopausées avec ostéopénie (13, 56). La North American Menopause Society recommande l'initiation d'une thérapie pharmacologique de prévention des fractures de fragilisation. Cette recommandation s'applique aux femmes avec une ostéopénie diagnostiquée par un test de DMO. Ces femmes doivent également présenter un risque fracturaire pour une période de dix ans mesuré au moyen de l'outil FRAX qui dépassent ces seuils : $\geq 20\%$ pour le risque de fractures majeures et $\geq 3\%$ pour le risque de fracture de hanche (57).

Le CAROC est similaire au FRAX, sauf qu'il utilise moins de paramètres pour évaluer le risque fracturaire sur dix ans, soit l'âge, le sexe, la DMO au col fémoral (score T), l'antécédent de fracture de fragilisation après l'âge de 40 ans et l'utilisation prolongée de glucocorticoïdes. De plus, au lieu de mesurer le risque de fractures de fragilisation majeures en valeur continue, cet outil catégorise ce risque (58). Les instances canadiennes ayant élaboré le CAROC classifient le risque de fracture sur dix ans en faible (< 10%), modéré (10-20%) et élevé (> 20%), et utilisent ces seuils pour identifier les individus qui bénéficieraient le plus d'un traitement (58).

2.2.5 Facteurs de risque

Les facteurs de risque reliés à l'ostéoporose et les fractures de fragilisation peuvent être fixes ou modifiables, mais également liés ou pas directement à la DMO.

2.2.5.1 *Les facteurs fixes*

Les facteurs de risque fixes les plus courants de l'ostéoporose sont : l'âge, le sexe féminin, être caucasien, les antécédents personnels et familiaux de fracture de fragilisation. La génétique pourrait également expliquer que des taux de fractures soient similaires entre certains pays. Par exemple, l'Espagne et le Mexique, et le Canada et le Royaume-Unis puisqu'ils partagent des ancêtres communs (45). Certains gènes et polymorphismes, tels que le facteur de croissance transformant B1, la sclérostine, le collagène de type I, la cathepsine K, les récepteurs de la vitamine D, les récepteurs de l'œstrogène et d'autres, peuvent potentiellement affecter la masse osseuse (4). Chez l'homme, la biodisponibilité de la testostérone et de l'œstrogène diminue après 80 ans (45).

2.2.5.2 *Les facteurs modifiables*

Les facteurs de risque modifiables les plus courants de l'ostéoporose incluent l'utilisation à long terme de glucocorticoïdes, le tabagisme, la consommation de ≥ 3 verres d'alcool par jour, l'arthrite rhumatoïde et des conditions à risque de chute. Un poids faible (indice de masse corporelle (IMC) en dessous de 20 kg/m^2) ou une perte de poids importante peuvent également augmenter le risque de fracture de fragilisation. Un excès d'hormone thyroïdienne, la consommation tabagique et l'alcoolisme sont des facteurs de risque d'ostéoporose secondaire. Il est plus probable que l'ostéoporose soit secondaire chez les hommes et chez les femmes périménopausées. Par ailleurs, l'hypogonadisme est un facteur de risque important d'ostéoporose secondaire chez l'homme. Un

facteur prédictif majeur de fracture est un antécédent de fracture de fragilisation, dont le risque de nouvelles fractures augmente de façon exponentielle avec l'âge (45).

Une fonction physique altérée, des troubles cognitifs et de vision sont également des facteurs qui augmentent le risque de fracture. Une femme immobilisée pour une période d'un mois, par exemple, pourrait perdre l'équivalent de la masse perdue normalement sur une période d'un à deux ans si elle n'avait pas été immobilisée (45). Les chutes étant des facteurs de risque de refracture, la prévention des chutes permet d'éviter ces événements (40). Une carence en vitamine D a également été associée à l'ostéoporose, alors qu'il s'agit d'un phénomène très répandu chez les personnes âgées (45).

Ces facteurs peuvent être interreliés dans certains cas. Par exemple chez les femmes qui fument, l'appétit est réduit, ce qui est souvent associé à un IMC plus bas, ainsi qu'à une ménopause devancée (45).

2.2.5.3 Les facteurs liés à la densité minérale osseuse

La diminution de la DMO est un facteur de risque majeur de fracture de fragilisation. La perte d'une unité d'écart type de DMO chez les femmes correspond à une diminution de plus de 10% de la masse osseuse, ainsi qu'à une augmentation de 2 à 3 fois du risque de fracture (33). La masse osseuse est influencée par des facteurs génétiques, physiologiques, environnementaux et reliés aux habitudes de vie (exercice, consommation d'alcool, nutrition).

L'ethnie est un facteur de risque de la perte de masse osseuse, i.e. la perte de masse osseuse est plus accentuée chez les femmes et chez les Caucasiens en comparaison aux individus noirs ou Hispaniques, qui ont souvent un IMC plus élevé. Il y a également une prévalence de fractures de la hanche moins élevée chez les Asiatiques pouvant être causée par une longueur de l'axe de la hanche plus courte (45).

D'autres facteurs de risque sont directement liés à la DMO; l'hypogonadisme, une ménopause précoce, les maladies endocrines, rénales et hépatiques, la maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC), l'immobilité, ainsi que certains médicaments (34). L'hyperthyroïdie et l'hyperparathyroïdie sont impliquées dans le processus de perte de masse osseuse au cours du processus de vieillissement (45).

Les médicaments suivants sont enclins à provoquer un risque de diminution de la masse osseuse : glucocorticoïdes, les antiépileptiques, les antirétroviraux, les traitements pour le diabète (glitazones, inhibiteurs du cotransporteur sodium-glucose de type 2), le méthotrexate, les agonistes de l'hormone qui relâche la gonadotrophine, les inhibiteurs de l'aromatase, la cyclosporine, les inhibiteurs des pompes à protons, le lithium, les antidépresseurs, les diurétiques, l'héparine et les anticonvulsivants (56).

2.2.6 Conséquences de l'ostéoporose

2.2.6.1 *Fractures de fragilisation*

Plus de 30% des femmes et 20% des hommes de 50 ans et plus vont subir une fracture de fragilisation au courant de leur vie (59). Une première fracture de fragilisation augmente considérablement le risque de fractures subséquentes (19, 23, 24). Toutes les répercussions physiques et sociétales sont alourdies par le fardeau financier associé aux conséquences de ces fractures (hospitalisation, chirurgie, temps des professionnels de la santé, réhabilitation, physiothérapie, institutionnalisation, etc.) (8).

L'occurrence des fractures de la hanche est prédominante à partir de 75 ans. Il s'agit d'une fracture du fémur proximal, plus spécifiquement au niveau du col du fémur ou au niveau intertrochantérien. Ces fractures nécessitent pratiquement toujours une hospitalisation (12). La moitié des individus ayant une fracture de hanche ne retrouveront pas leur autonomie initiale. Ces fractures entraînent également un grand manque d'autonomie chez les survivants, plus précisément, les fractures de la hanche entraînent une incapacité physique chez 26 cas pour 100 personnes par rapport aux individus sans antécédent de fracture de hanche (7).

La survenue d'une fracture vertébrale augmente considérablement le risque de nouvelles fractures de fragilisation (14). Ces fractures sont les plus difficiles à étudier puisqu'elles ne sont pas systématiquement identifiées en milieu clinique. Le phénomène est relié à la difficulté de définir une fracture à l'examen radiologique (25-50% de compression de la vertèbre), ainsi qu'au fait que les patients la méprennent souvent pour un simple mal de dos, alors qu'elle peut même être asymptomatique (12). C'est pourquoi on retrouve souvent le terme « fracture vertébrale clinique » dans des publications pour illustrer qu'elles ont été identifiées lors d'une intervention clinique. Même si ces fractures engendrent moins de coûts que les fractures de hanche, elles restent tout aussi morbides (12).

Les fractures de l'avant-bras distal ont souvent lieu à la métaphyse distale de l'os. Elles sont plus récurrentes chez les femmes autour de 65 ans. L'impact de cette fracture est souvent minimisé étant donné qu'elle n'est pas associée à une perte d'autonomie, une mortalité accrue, ou une hospitalisation. Toutefois, cette fracture diminue la capacité fonctionnelle de ce membre chez la moitié des individus ayant eu une fracture à ce site et elle est également associée à une augmentation du risque de fracture subséquente (12).

2.2.6.2 Capacité fonctionnelle et douleur

La capacité fonctionnelle et la douleur suite à la fracture étant deux concepts intimement liés en ostéoporose fracturaire, ils sont décrits dans la section suivante. La capacité fonctionnelle varie selon le site de fracture. La section 2.2.6.1 portant sur l'impact des fractures de fragilisation présente déjà les conséquences en termes de perte d'autonomie et de capacité fonctionnelle qu'entraîne la survenue d'une fracture de hanche.

Les fractures de fragilisation entraînent une douleur aiguë immédiate à leur survenue, mais peuvent également causer une douleur chronique pour certains individus. Il faut parfois recourir à des analgésiques, des anti-inflammatoires et même des opiacés pour contrôler cette douleur (60). Une douleur chronique peut survenir des suites d'une contraction musculaire prolongée, ce qui fatigue les muscles et entraîne une douleur résiduelle. Ceci est particulièrement observé pour la colonne et les fractures vertébrales (61). Les fractures vertébrales sont associées à une douleur chronique au dos et à une incapacité physique (2). Cette douleur chronique peut entraîner d'autres conséquences telles que des affaissements de la colonne, une lordose ou une compression des nerfs qui induit un stress sur les muscles et les ligaments. Il s'agit donc d'un cercle vicieux, et, plus on reconduit ce cycle, plus le mouvement est douloureux et plus on obtient une diminution de la capacité fonctionnelle. Les mécanismes nerveux impliqués dans la douleur chronique en ostéoporose sont encore investigués et complexes (nociceptifs versus neuropathiques) (60).

2.2.6.3 Qualité de vie

L'ostéoporose a été associée à une diminution de la qualité de vie reliée à la santé rapportée par le patient. Une étude publiée rapporte qu'une fracture vertébrale chez les femmes est associée à une qualité de vie associée à la santé rapportée au moyen du SF-12 (62) diminuée, ce jusqu'à plus de 15 ans suite à l'événement (63). Des chercheurs canadiens se sont intéressés à l'impact d'une

fracture de fragilisation sur cet état au moyen des données de l'étude CaMOS (64). Chez plus de 5000 femmes et 2000 hommes, le questionnaire SF-36 (65) a été auto-administré à temps 0 (T0) et à différents moments dans le temps sur une période de dix ans. Ils ont remarqué une diminution des scores de qualité de vie reliée à la santé dès qu'un diagnostic d'ostéoporose était présent, ce qui était encore plus prononcé en présence d'une fracture.

Ces résultats étaient corroborés par une étude ontarienne au moyen des résultats du Health Utility Index (HUI), un instrument validé de mesure hybride de l'utilité et de la qualité de vie reliée à la santé qui convertit les résultats de six domaines (sensation, mobilité, émotion, cognition, soin de soi-même et douleur) en un score d'utilité qui varie de 0 (décès) et 1 (santé parfaite) (66). L'analyse était effectuée au moyen des résultats de plus de 5,000 questionnaires à partir d'un suivi post-fracture de trois ans d'individus de 50 ans et plus recevant des soins à domicile ou des soins de longue durée (âge moyen > 80 ans). Une diminution significative de la qualité de vie reliée à la santé a été notée, et ce, dans le premier mois suivant la fracture. Une remontée partielle de ces scores était observée jusqu'à trois ou quatre mois suivants la fracture, suivie d'un plateau longitudinal sur une période de trois ans, dont les scores étaient inférieurs à celui de préfracture : changement moyen non ajusté selon le site de fracture variant de -0.089 à -0.133 pour les individus avec soins à domicile et de -0.097 à -0.114 pour les individus avec soins de longue durée. Tous ces changements étaient cliniquement significatifs puisqu'il était rapporté qu'un changement minimal clinique était de 0.03 pour le HUI. D'autres études abondaient également dans le même sens avec d'autres instruments de mesure comme le EQ-5D (67-69).

2.2.6.4 Impact économique

À l'échelle internationale, le fardeau économique en termes de coûts personnels pour des fractures ostéoporotiques s'élevait à 37 milliards d'Euros dans 27 pays de l'Union Européenne en 2010 (12). En 2005, ce fardeau était estimé à 15-20 milliards de dollars aux États-Unis (70). Au Canada, le dernier impact financier de l'ostéoporose a été calculé au moyen des fractures identifiées en 2010-2011 et les coûts étaient exprimés en dollars canadiens de l'année fiscale 2014. Les coûts de soins hospitaliers, de visites à l'urgence, de réhabilitation, de soins continus et de dispensation de services pharmaceutiques pour les traitements anti-ostéoporotiques ont été considérés jusqu'à une année suivant la fracture. Cette estimation grimpeait à 4.6 milliards de dollars, correspondant à une augmentation de 83% par rapport au dernier estimé en date de 2008, qui était de 2.5 milliards de

dollars (8, 71). Étant donné le vieillissement de la population, il est probable que le fardeau financier lié à l'ostéoporose fracturaire aille en s'accroissant (70).

2.2.7 Prise en charge de l'ostéoporose

2.2.7.1 Traitements pharmacologiques

Des traitements pharmacologiques anti-ostéoporotiques sont prescrits afin de prévenir les fractures de fragilisation chez les individus à risque (72). Les thérapies les plus communément prescrites sont des agents prévenant la résorption osseuse, qui agissent à travers différentes voies de signalisation pour réduire l'action du remodelage osseux, le plus souvent en inhibant les ostéoclastes et en amenant la DMO à rester stable (72). La réduction du RR de fracture pour toutes ces thérapies varie de 30-50% en prévention primaire et de 40-70% en prévention secondaire (73-75). Il existe également des avenues thérapeutiques qui promeuvent la formation osseuse. L'efficacité de ces agents varie selon les sites fracturaires. Les données présentées dans le Tableau 2 concernent l'efficacité thérapeutique de ces traitements pour la prévention secondaire des fractures de fragilisation, soit la réduction du risque de fractures subséquentes (59).

2.2.7.1.1 Bisphosphonates

Les agents prévenant la résorption osseuse les plus communément prescrits sont les bisphosphonates (76). Ces derniers sont des analogues synthétiques du pyrophosphate et ils se lient à l'hydroxyapatite de l'os afin d'inhiber le processus de résorption osseuse par les ostéoclastes. Les bisphosphonates se fixent sur le tissu osseux, ainsi, les usagers peuvent ressentir les effets pharmacologiques jusqu'à quelques années suite à la cessation du médicament (72). Les bisphosphonates entraînent une augmentation de la DMO suite à leur utilisation (72). Par ailleurs, ils peuvent presque entièrement réduire le processus de résorption osseuse en seulement trois mois après leur initiation. Le processus de formation osseuse étant couplé à celui de résorption osseuse, la formation de l'os est aussi inhibée par ces agents, mais de façon plus lente. La formation osseuse est réduite jusqu'à six mois après l'initiation du traitement. C'est ainsi que la masse osseuse est préservée et que le risque fracturaire dans le temps est réduit.

Les bisphosphonates les plus communs sont l'alendronate, le risédronate et l'étidronate. Ces derniers sont administrés par voie orale à des doses hebdomadaires ou quotidiennes. L'alendronate (70 mg par semaine) et le risédronate (35 mg par semaine) sont des bisphosphonates contenant du

nitrogène ayant une absorption gastro-intestinale basse étant donné leur biodisponibilité d'approximativement 0.3-0.7% (72, 77). L'alendronate est associé à une diminution du risque de fractures subséquentes pour tous les types de fractures (réduction du risque relatif (RRR) de 23% à 53%), et le risédronate est indiqué pour les fractures non vertébrales (RRR de 20% à 39%) (78, 79). Les effets secondaires les plus courants de ces deux agents sont les troubles gastro-intestinaux. Ceci est souvent causé par une mauvaise absorption du comprimé puisque son administration peut être fastidieuse, ils doivent être pris à jeun, avec un grand verre d'eau, et l'individu doit demeurer redressé pour une période de 30 à 60 minutes. De plus, le médicament doit être pris au moins 45 minutes avant l'ingestion de nourriture, de liquides autres que l'eau et de la prise d'autres médicaments. Les individus ayant une utilisation prolongée aux bisphosphonates ont davantage de risque d'effets indésirables rares tels que l'ostéonécrose de la mâchoire et de fractures atypiques du fémur en comparaison aux individus non traités (voir section 2.2.7.1.5). L'alendronate, le risédronate et l'étridronate peuvent être prescrits à certaines doses et posologies pour traiter la maladie de Paget (80).

L'acide zolédronique est un bisphosphonate administré de façon intraveineuse et peut inhiber la résorption osseuse jusqu'à cinq ans suivant une première administration due à sa forte liaison aux tissus osseux (72). Il s'agit d'un médicament avec une dose annuelle (5 mg), qui est associé à une diminution du risque de fractures subséquentes particulièrement pour les fractures vertébrales (RRR 27% à 46%) (81). L'acide zolédronique peut être prescrit pour traiter la maladie de Paget à la même dose que pour le traitement de l'ostéoporose (82). Il est indiqué pour la période post-ménopause chez la femme. Au Québec, ce médicament est sur la liste des médicaments d'exception et ne peut être remboursé que si le patient ne peut prendre un autre bisphosphonate oral dû à une contre-indication ou à une intolérance au premier traitement (83).

Quant à savoir quel bisphosphonate est le plus efficace pour la diminution du risque de fracture, selon une revue systématique et une méta-analyse en réseau, sept essais cliniques randomisés (ECRs) ont fait des comparaisons directes entre des paires de trois bisphosphonates : l'alendronate, le risédronate et l'acide zolédronique. Aucun résultat n'a permis de conclure à une meilleure efficacité de l'un des agents pour la prévention des fractures de fragilisation (75).

Une association statistiquement significative entre l'utilisation de bisphosphonates et une diminution du risque de mortalité toute cause a été rapportée par une revue systématique et méta-

analyse d'ECRs : RR 0.89, IC 95% [0.80-0.99] (84). Certaines études observationnelles ont également rapporté cette association (85-88). Toutefois, un seul ECR ayant étudié l'acide zolédronique a identifié cette association comme significative (HR 0.72, IC 95% [0.56-0.93]) (81). Cette étude n'était pas en mesure de démontrer que cette association était tributaire de l'effet thérapeutique du médicament. En fait, elle a été remise en cause étant donné des éléments contradictoires, soit une réduction significative de la mortalité liée à des conditions aiguës comme une pneumonie, alors que les courbes de survie étaient significativement différentes à partir de 16 mois suivants le début de l'étude (89, 90). Une hypothèse plausible de cette association était qu'une diminution de la mortalité soit entraînée par un risque amoindri de fracture de la hanche causé par l'exposition au médicament, qui serait alors un effet indirect. L'équipe de Bliuc et coll. a récemment étudié cette question au moyen d'une analyse de médiation chez la cohorte canadienne CaMos (91). Ils ont rapporté que 39% (IC 95% [7%-84%]) de la différence du taux de mortalité entre les individus exposés à des bisphosphonates oraux (alendronate et risédronate) et des individus non exposés est expliquée par l'exposition. Toutefois, une revue systématique et méta-analyse récente portant sur les résultats de 38 ECRs publiés entre 2009 et sous presse avant avril 2019 a démontré qu'il n'y a pas d'association entre l'utilisation de bisphosphonates et le risque de mortalité (92).

2.2.7.1.2 Denosumab

Le denosumab est un anticorps monoclonal du RANKL, ce qui lui permet d'empêcher RANKL de se lier au récepteur activateur RANK et ainsi d'inhiber la promotion de l'activité de résorption par les ostéoclastes (34). Ce médicament est donné par voie sous-cutanée une fois aux six mois (60 mg) (93). Il est associé à une diminution du risque de fractures subséquentes vertébrales et de la hanche (RRR 34% à 39%) (94). Toutefois, la cessation de ce traitement est associée à une réduction de la DMO plus rapide que pour les bisphosphonates oraux, puisque, de par sa nature d'anticorps, il n'est pas incorporé à la masse osseuse (40). Il est également le seul traitement anti-ostéoporotique qui n'est pas contre-indiqué en cas d'insuffisance rénale et qui est associé à très peu d'effets indésirables. Cependant, ces derniers peuvent survenir sous la forme d'infections de la peau. Il est tout de même contre-indiqué en présence d'hypocalcémie (34). Les individus ayant une utilisation prolongée du dénosumab sont également plus à risque d'ostéonécrose de la mâchoire et de fractures atypiques du fémur en comparaison aux individus non traités (voir section 2.2.7.1.5) (95).

Le dénosumab peut être prescrit pour prévenir les événements fracturaires chez les patients avec un cancer de la prostate selon certaines situations, mais il ne s'agit pas de la même dose que celle utilisée pour le traitement de l'ostéoporose (93). Le dénosumab est indiqué pour l'ostéoporose post-ménopausique chez la femme et pour l'ostéoporose avec un risque élevé de fracture chez l'homme. Au Québec, ce médicament est sur la liste des médicaments d'exception et ne peut être remboursé que si le patient ne peut prendre un bisphosphonate oral à cause d'une contre-indication ou une intolérance au premier traitement, ce pour les deux sexes (83).

2.2.7.1.3 Tériparatide

La tériparatide est composée d'une chaîne peptidique des 34 premiers acides aminés de la parathormone. Il permet l'augmentation de la formation osseuse par son effet anabolisant en promouvant l'action des ostéoblastes (96). Il est administré par une injection sous-cutanée (20 mcg) quotidienne pendant deux ans, ce qui permet de réduire le risque de fractures subséquentes vertébrales et non vertébrales (RRR 53% à 65%) (97). Ces effets indésirables potentiels incluent des étourdissements, de la nausée, des maux de tête, ainsi qu'une hypercalcémie et une hypercalciurie transitoires (34). Au Québec, ce médicament est sur la liste des médicaments d'exception et est indiqué pour le traitement de l'ostéoporose sévère chez les femmes post-ménopausées. Ce médicament est donc remboursable seulement si certaines conditions spécifiques sont rencontrées : le score T de DMO est ≤ -3.0 et la réponse aux bisphosphonates ou au raloxifène est insatisfaisante, soit par la survenue d'une nouvelle fracture ou une diminution marquée de la DMO (83).

2.2.7.1.4 Autres agents anti-ostéoporotiques

Le raloxifène est également une option thérapeutique pour l'ostéoporose fracturaire qui est moins communément prescrite. Il s'agit d'un modulateur sélectif des récepteurs oestrogéniques qui permet de diminuer le risque de fractures subséquentes vertébrales chez les femmes post-ménopausées (RRR 30%) (98). Toutefois, ce dernier n'a démontré aucun effet bénéfique pour les fractures non vertébrales et de la hanche. Il a plusieurs effets indésirables potentiels, tels que de l'œdème, des crampes et des risques de thromboses veineuses (34).

Le romosozumab, un inhibiteur de la sclérostine, est un agent biologique prometteur qui entraîne une activité antirésorptive, mais également ostéoformatrice. Ce médicament a reçu un avis de conformité (*notice of compliance*) de Santé Canada en juin 2019 (99). Il permet d'augmenter la DMO en seulement trois mois et est administré par voie sous-cutanée une fois par mois sur 12 mois

(deux injections de 105 mg). Il est contre-indiqué en présence d'hypocalcémie et ses effets indésirables les plus rapportés incluent des douleurs articulaires et des maux de tête (100). Il est indiqué pour le traitement de l'ostéoporose chez les femmes post-ménopausées à haut risque de fracture, soit ayant un antécédent de fracture de fragilisation ou de multiples facteurs de risque de fracture de fragilisation. Ce médicament est prescrit seulement si certaines conditions spécifiques sont rencontrées : le score T de DMO est ≤ -2.5 et la réponse aux traitements anti-ostéoporotiques, incluant les bisphosphonates et le dénosumab, est insatisfaisante (101).

Le ranélate de strontium est un médicament à prise orale quotidienne qui a été associé à une diminution du risque de fracture de la hanche. Cependant, son association à des troubles cardiovasculaires a entraîné une baisse dans son taux de prescription, même s'il représente quand même une alternative médicamenteuse valable sur le marché (34). Il est approuvé en Europe, mais ne l'est pas au Canada ni aux États-Unis (40).

La calcitonine est un peptide hormonal provenant de cellules thyroïdiennes. Elle se lie aux récepteurs spécifiques des ostéoclastes afin d'inhiber leur activité. La calcitonine intranasale de saumon (200 UI par jour) était prescrite pour le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique, mais a été retirée par Santé Canada en 2013 étant donné son association avec une augmentation du risque de cancer (40).

L'hormonothérapie substitutive ou la supplémentation en estrogènes a été prescrite principalement pour la prévention de l'ostéoporose jusqu'en 2002, jusqu'à ce que les résultats de l'étude HERS par la Women's Health Initiative démontrent que l'utilisation de ces hormones augmente le risque de cancer du sein et de maladies cardiovasculaires (102). Les suppléments d'estrogènes sont toujours utilisés pour contrôler les symptômes de la ménopause (51, 103).

D'autres alternatives pharmacologiques sont en phases II et III d'essais cliniques, soit les inhibiteurs de la cathepsine K (odanacatib) et des anabolisants qui sont des anticorps anti-sclérotine (bloszumab) (34).

Tableau 2. Recension des écrits sur les essais cliniques d'efficacité dans la prévention de fractures subséquentes (prévention secondaire), les lignes directrices d'indications canadiennes, les contre-indications et les effets indésirables des médicaments anti-ostéoporotiques les plus communs

Nom de l'agent anti-OP	% Réduction du risque relatif (% Réduction du risque absolu)*					LDC de 2010 (51)	CI/EAP	Études**	
	Vertébral	Hanche	Poignet	Non vertébral	Toutes fx				Mortalité
Alendronate	45 (6)	53 (1)	50(2)	23 (2)		FPM: Grade A H: Grade D (toutes fx)	CI : obstruction ou anomalie œsophagienne, hypocalcémie, achalasie, insuffisance rénale	(78)	
Risédrone	39 (5)	26 (1)		20 (2)		FPM: Grade A H: Grade D (toutes fx)	EAP : douleurs abdominales, nausées, dyspepsie, ostéonécrose de la mâchoire, fracture atypique du fémur	(79)	
Étidronate	47 (5)					FPM: Grade B (fx vertébrales)		(104)	
Acide zolédronique	46 (2.1)	30 (1.5)		27 (3.1)	35 (5.3)	28 (3.7)	FPM: Grade A H: Grade D (toutes fx)	CI: hypocalcémie, insuffisance rénale EAP : syndrome pseudo-grippal, fracture atypique du fémur	(81)
Dénosumab	35 (6.6)			34 (6.1)	39 (6.8)		FPM: Grade A (toutes fx)	CI : hypocalcémie EAP : douleurs abdominales, mal de dos, étourdissements, flatulences, brûlement d'estomac, douleur osseuse/musculaire/articulaire, démangeaisons, rougeur, sécheresse de la peau	(94)

Tériparatide	65 (9.3)	53 (2.9)		FPM: Grade A (fx vertébrales et non vertébrales)	EAP : étourdissements, nausée, maux de tête, hypercalcémie	(97)
Raloxifène	30 (6)	NS		FPM: Grade A (fx vertébrales)	EAP : œdème, crampes, thromboses veineuses	(98)
Romosozumab	73 (1.3)	NS	36 (0.9)	NA	CI : hypocalcémie EAP : arthralgie, maux de tête	(105)
Ranélate de strontium	37 (8.1)	NS		NA	EAP : troubles cardiovasculaires	(106, 107)

Abréviations : (CI) contre-indication, (EAP) effet indésirable potentiel, (FMP) femmes post-ménopausées, (fx) fracture, (H) hommes, (LDC) lignes directrices canadiennes, (NA) non-applicable, (NS) non significatif, (OP) ostéoporose.

*Information tirée d'un rapport de l'IOF sur les écarts et les solutions en santé des os publié en 2016 (59).

**Essais cliniques sur le traitement d'intérêt en comparaison au placebo.

2.2.7.1.5 Effets indésirables potentiels rares

L'utilisation des bisphosphonates peut entraîner la survenue d'effets indésirables rares, qui sont l'ostéonécrose de la mâchoire et les fractures atypiques du fémur. L'ostéonécrose de la mâchoire est un événement peu commun, soit avec une incidence de 1 / 100,000 par an chez les individus sous bisphosphonates. Cet événement est défini par une zone d'os de la mâchoire exposée, par exemple à la suite d'une procédure d'extraction dentaire, qui ne guérit pas sur une période de plus de 8 semaines (77). Malgré qu'aucune étude n'ait établi de lien entre l'utilisation prolongée de ces traitements et la survenue de l'ostéonécrose de la mâchoire, il est recommandé d'aviser son dentiste suite à la réception d'une prescription pour l'un de ces agents et même de cesser temporairement le traitement lorsqu'une procédure invasive de la bouche est prévue (34). La plupart des cas rapportés étaient liés à l'utilisation de l'acide zolédronique à hautes doses pour la prévention de complications liées au cancer (72).

Un autre effet indésirable observé est la fracture atypique du fémur qui survient pour la plupart sous forme de fracture non comminutive dans la région sous-trochantérique et de la diaphyse fémorale. Elles représentent de 4 à 10% des fractures du fémur (72). Les individus à risque relatent souvent une douleur prodromale et on peut observer un épaissement endostéal avant la survenue la fracture. Cette dernière est souvent transverse et peut être bilatérale dans 30-50% des cas. Tout comme les fractures de fragilisation, elle survient suite à un trauma de basse amplitude ou spontané (34, 108, 109). Plusieurs études observationnelles pharmacoépidémiologiques ont trouvé une association entre la survenue de fractures atypiques du fémur et l'exposition prolongée aux bisphosphonates, qu'ils soient administrés oralement ou par voie intraveineuse (72, 110, 111). Les études cliniques n'ont pas corroboré cette association, mais plusieurs limites ont été observées, notamment le manque de confirmation du diagnostic par un outil radiologique, ou une faible taille d'échantillon et une courte durée d'étude (72). L'incidence de fractures atypiques dans la population est de 0.03-0.5 par 1000 personnes-années, alors que cette incidence augmente à 1 par 1000 personnes-années chez des individus avec une exposition prolongée aux bisphosphonates (108). Les raisons de cette association n'ont pas encore été identifiées bien que l'hypothèse prédominante soit qu'il y ait une surinhibition du processus de remodelage osseux, qui entraînerait un amassement de dommages de la microarchitecture de l'os et résulterait en une nouvelle forme de fragilité osseuse (34, 72).

2.2.7.1.6 Exposition prolongée aux traitements anti-ostéoporotiques

Un rapport de la Task Force of the American Society for Bone and Mineral Research a publié des recommandations pour l'usage des bisphosphonates à long terme chez les femmes des suites de deux essais cliniques (FLEX et HORIZON). Les femmes ayant pris un bisphosphonate oral pour une période de cinq ans ou intraveineux pour une période de trois ans devraient être réévaluées. Chez les femmes à haut risque de fracture (DMO < -2.5, antécédent de fracture majeure, fracture sous traitement), le traitement devrait être continué pour une période de dix ans pour les bisphosphonates oraux et pour une période de six ans pour les intraveineux. Ceci souligne le fait que l'ostéonécrose de la mâchoire et les fractures atypiques du fémur sont des événements rares et que les bénéfices des bisphosphonates outrepassent leurs risques. Ils recommandent toutefois, par souci de prévention, un arrêt de traitement pour une période allant de deux à trois ans chez les femmes à faible risque de fractures suite à une prise en continu de bisphosphonates d'une période allant de trois à cinq ans (112).

2.2.7.2 Traitements non pharmacologiques

2.2.7.2.1 Supplémentation

Le calcium et la vitamine D sont les suppléments prescrits conjointement à un traitement pour l'ostéoporose afin de prévenir les fractures de fragilisation. En ce qui a trait à la prise unique de suppléments sans traitement préventif, l'ensemble des évidences scientifiques ne permet pas de conclure à un effet bénéfique en termes de prévention des fractures. Un essai clinique a démontré que l'exposition au calcium et à la vitamine D est associée à une diminution modeste du risque fracturaire de la hanche (113). Une autre étude rapporte une diminution potentielle du risque de mortalité lorsqu'un individu est exposé à une combinaison de ces deux suppléments. Toutefois, aucun de ces bénéfices n'est rapporté pour l'utilisation de la vitamine D prise seule. Un rapport d'un groupe de recherche discutait du risque cardiovasculaire associé à un excès de consommation de calcium, mais cette association n'a pas été corroborée par d'autres études (34, 114).

Globalement, les résultats s'accordent pour indiquer que les traitements ostéoporotiques sont efficaces avec la prise concomitante de suppléments de calcium et de vitamine D (34). Ces suppléments sont donc recommandés comme nutriments pour la santé des os et la prévention des chutes (113). La National Osteoporosis Foundation (NOF) recommande ainsi une supplémentation

en vitamine D3 de 1000 UI et de calcium de 1200 mg par jour pour les individus de 50 ans et plus (113).

2.2.7.2.2 Habitudes de vie

Tel que vu dans la section sur les facteurs de risque (section 2.2.5), les habitudes de vie telles que la consommation importante d'alcool, le tabagisme et le niveau d'exercice physique interfèrent avec l'atteinte du pic de masse osseuse. Il est donc important de recommander en traitement non pharmacologique l'exercice physique régulier, la cessation tabagique, la prévention des chutes, la diminution de la consommation d'alcool ainsi que celle de la caféine. Le type d'exercice physique à recommander inclut des entraînements de renforcement musculaire, de balance et de coordination des mouvements. Ces derniers peuvent aider à la prévention des chutes. Dans le but d'éviter ces dernières, il est important de considérer les problématiques de santé qui augmentent ce risque tel que les problèmes de vision, d'étourdissement, de posture ou d'hypotension (96).

2.2.7.3 Les biomarqueurs osseux

2.2.7.3.1 Définitions et types de biomarqueurs osseux

Les biomarqueurs osseux sont les produits de la dégradation relâchés durant le processus de remodelage osseux (35). On comprend donc qu'un niveau élevé de biomarqueurs osseux peut être indicateur d'un processus de remodelage osseux élevé. Cette mesure n'est pas spécifique à des sites osseux en particulier.

Les biomarqueurs osseux sont sujets à une grande variabilité. Ce fait représente un défi important pour leur utilisation en contexte clinique. La concentration de biomarqueurs peut fluctuer selon plusieurs facteurs contrôlables et non contrôlables tels que la consommation récente de nourriture, le sexe, les changements saisonniers, la croissance, le rythme circadien, le cycle menstruel, l'exercice physique récent, l'âge et les maladies qui impactent le métabolisme osseux (35). En effet, le niveau des biomarqueurs est exacerbé dans des conditions particulières : tôt en avant-midi, lors d'un cycle menstruel, durant les mois d'hiver (conséquence probable du manque de vitamine D), au courant de la puberté ou de la ménopause, en présence de problèmes de fonction rénale ou hépatique, ainsi qu'après un exercice physique de haute intensité ou de longue durée.

Les biomarqueurs sont également très variables selon la méthode de mesure et la manipulation des échantillons. Il est donc important de mettre les échantillons au froid le plus rapidement possible

et en utilisant des méthodes de collecte standardisées. Certains médicaments qui affectent le métabolisme osseux doivent aussi être pris en considération lors de la mesure de ces biomarqueurs (35).

Un facteur important pour le contexte de cette thèse et qui peut faire varier les biomarqueurs osseux est celui de la survenue de fractures. Un événement fracturaire peut entraîner une augmentation des valeurs des biomarqueurs osseux, et cela, jusqu'à un an après l'événement. Le phénomène est expliqué par le processus de réparation de la fracture (115). Il est donc important de tenir compte de cette élévation des valeurs.

Les biomarqueurs osseux pour lesquels des essais commercialisés sont disponibles au Canada incluent deux catégories, soit les marqueurs de résorption osseuse (MRO) et les marqueurs de formation osseuse (MFO). Le télopeptide C terminal du collagène de type I (CTX-1) et le télopeptide N terminal du collagène de type I (NTX-1) sont deux MRO qui sont mesurés dans le sang et dans l'urine, respectivement. L'ostéocalcine, le propeptide N terminal du procollagène de type I (P1NP), ainsi la phosphatase alcaline osseuse spécifique (BALP) sont des MFO mesurés dans le sang. Il est préférable d'effectuer la mesure de ces marqueurs avec des essais automatisés commercialisés puisqu'ils sont moins chers et plus précis. Un rapport de laboratoire sur la mesure des biomarqueurs osseux rapporte normalement une valeur mesurée, ainsi qu'un intervalle de référence.

Le CTX-1 est un dérivé de la molécule de collagène. Il est associé à une diminution de ses concentrations suite à l'initiation d'un agent prévenant la résorption osseuse pour l'ostéoporose. Sa mesure est influencée par le rythme circadien. Cette variation est diminuée lorsque la mesure est effectuée aux mêmes moments d'une journée, ainsi qu'à jeun. L'essai automatisé disponible pour sa mesure dans le sang a une meilleure précision et variation intra-individuelle (< 15%) que lorsque mesuré avec un échantillon d'urine.

Le NTX urique est un autre fragment de la dégradation du collagène que nous pouvons mesurer. Ce dernier a une dégradation lente, soit il peut être conservé pendant plusieurs années à -20°C. Ce MRO peut varier à cause de la variabilité diurne, le manque de standardisation de l'échantillonnage (à jeun), et moins significativement par des facteurs comme la fonction hépatique ou la diète. Étant donné sa grande variabilité biologique, spécialement pour les femmes post-ménopausées, et la

nécessité d'ajuster pour la créatinine lors de sa mesure, le CTX-1 est souvent privilégié pour sa simplicité de mesure.

L'ostéocalcine est relâché par les ostéoblastes en petite quantité dans le système circulatoire. Il est donc un marqueur qui est mesuré plus tardivement que ces homologues MFO. Ces valeurs sériques corrélerent avec le taux de formation osseuse, ce qui en fait un bon indicateur de l'activité de formation osseuse. Sa mesure est affectée par les dysfonctions rénales, mais pas par l'ingestion d'aliments. Il n'est donc pas nécessaire d'être à jeun lors de sa mesure. Les essais automatisés pour mesurer l'ostéocalcine ont une variabilité analytique sous les 10%, mais une spécificité variable et un manque de standardisation.

Le PINP est un produit de la sécrétion du collagène de type I comme procollagène dans l'espace extracellulaire par les ostéoblastes. Il est associé à une diminution fulgurante de ses niveaux sériques dans les études d'expositions aux agents prévenant la résorption osseuse (80%). Il présente peu de variabilité diurne, liée à la température de conservation et de consommation d'aliments (pas besoin d'être à jeun). Il n'est également pas affecté par une dysfonction rénale. L'essai automatisé permettant de le mesurer à une haute spécificité. Ses avantages sont sa basse variabilité et le fait qu'il puisse surveiller l'usage d'agents prévenant la résorption osseuse, mais également les agents anaboliques. Toutefois, son utilisation est relativement coûteuse et la technologie de mesure n'est pas répandue dans les laboratoires.

Près de 50% de l'activité de la phosphatase alcaline provient de l'action des ostéoblastes sur l'os. La phosphatase alcaline présente différentes isoformes, dont le MFO BALP. Ce dernier peut être détecté avec des essais immunologiques en utilisant des anticorps monoclonaux (116).

2.2.7.3.2 Usage des biomarqueurs osseux en ostéoporose

L'ensemble des essais cliniques sur l'utilisation des biomarqueurs osseux pour mesurer la réponse à un agent prévenant la résorption osseuse (alendronate et risédronate) démontre qu'un minimum de 30% de diminution des MRO dans les trois à six mois suivants la première mesure avant l'initiation du traitement est nécessaire pour conclure à un effet biologique de la thérapie pharmacologique. Une diminution significative des MFO est également observée à l'intérieur de cette période, mais moins rapidement que pour les MRO. Il s'agit donc d'un outil indicateur de la réponse au traitement qui est beaucoup plus rapide que la DMO, où une réponse est observable au

DXA jusqu'à quelques années après l'initiation de traitement (117). De plus, malgré qu'il soit pratique courante de répéter la DMO aux alentours de deux ans suite à l'initiation d'un traitement, la DMO n'est pas corrélée à l'efficacité thérapeutique de réduction du risque fracturaire par les traitements anti-ostéoporotiques (118).

Jusqu'à ce jour, l'utilisation des biomarqueurs osseux est pertinente en ostéoporose pour l'évaluation du risque fracturaire lorsqu'utilisé conjointement avec la DMO (4), et de façon indépendante pour suivre la réponse à un agent prévenant la résorption osseuse (40, 116). Ils ne peuvent être utilisés pour le diagnostic de l'ostéoporose ou la sélection d'un traitement (35). Un groupe de chercheurs provenant de plusieurs pays différents a été formé par l'IOF et la International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (IFCC) pour évaluer les standards en biomarqueurs osseux dans un contexte d'ostéoporose et de fractures de fragilisation. En 2011, ils ont recommandé l'utilisation du MFO P1NP et du MRO CTX-1 comme marqueurs de référence dans les études sur leur usage en ostéoporose afin de standardiser la pratique clinique et le rapport de cette mesure dans la littérature (119, 120). En effet, ces biomarqueurs montrent une bonne réponse aux traitements anti-ostéoporotiques et ont une faible variabilité intrasujet. Ces recommandations s'appliquaient seulement à la prédiction du risque de fracture et à la surveillance de la réponse au traitement pour l'ostéoporose.

Étant donné leur importante variabilité, plusieurs mesures de référence ont été proposées pour l'interprétation des changements du métabolisme osseux. En effet, pour surveiller la réponse au traitement, il est recommandé de prendre une première mesure d'un biomarqueur osseux avant l'initiation du traitement, puis de répéter ces mesures dans le temps, particulièrement à trois et six mois après l'initiation. Dès lors, divers seuils peuvent être calculés ou utilisés pour déterminer si la réponse observée est imputable du traitement (120). Une première mesure est le changement significatif minimal (*least significant change* ou LSC), dont l'équation est la suivante :

$$LSC = \sqrt{2} * 1.96 (CV_b^2 + CV_a^2)^{1/2}$$

Où CV= coefficient de variation

B = biologique ou intra-individuelle

A = précision analytique

Le LSC utilise le coefficient de variation de la mesure, qui représente un indicateur de sa reproductibilité, et la variabilité intra-individuelle biologique, qui est mesurée en laboratoire, pour

obtenir une valeur permettant de se situer en présence d'un changement réel biologique, et non pas relié à une erreur de mesure. Le LSC est rapporté avec un IC à 95% dans ce cas de figure puisque l'on utilise un test *two-sided* avec 1.96. Un autre type de mesure de référence est le niveau de remodelage osseux d'une femme en préménopause. Ce dernier peut être utilisé comme cible pour les femmes qui initient un traitement prévenant la résorption osseuse pour l'ostéoporose (35).

L'avenue selon laquelle un biomarqueur pourrait permettre de suivre l'adhésion au traitement pour l'ostéoporose a été étudiée plus récemment dans un essai clinique (TRIO) (121). Les résultats de cet ECR se sont consolidés en une recommandation d'un groupe de travail de l'IOF et de la European Calcified Tissue Society. Ils recommandent l'utilisation du CTX-1 et de P1NP pour contrôler l'adhésion à un traitement antirésorptif en les mesurant au moment de la remise de la prescription et trois mois suivant l'initiation. Un changement de 56% et plus pour le CTX-1 et de 38% et plus pour le P1NP indiquerait une bonne adhésion au traitement (122). Un ECR en contexte communautaire a évalué l'impact du rapport de l'évolution du MRO NTX-1 urique dans le temps (T0, 3, 12 mois) chez une cohorte de 240 femmes post-ménopausées avec un score T de DMO d'au moins -2.0 traitées à l'alendronate, et randomisées dans quatre groupes (123). Ils ont rapporté que cette information n'aidait pas à la persistance au médicament, qui a été obtenue du témoignage des patients. Toutefois, il ne s'agissait pas d'un scénario de prévention secondaire et, suite à la perte au suivi, il y avait possibilité de manque de puissance statistique.

La pharmacocinétique des différents agents anti-ostéoporotiques a des effets différents sur les changements des biomarqueurs osseux dans le temps. Les bisphosphonates, étant assimilés à la matrice osseuse, sont associés à une réduction prolongée des niveaux de biomarqueurs lorsque cessés. Il est démontré que les bisphosphonates retrouvent leur niveau prétraitement de façon graduelle (124). Par exemple, chez une cohorte de femmes traitées pour l'ostéoporose sur une période de deux à sept ans, les niveaux de NTX sont revenus à leur valeur avant-traitement au courant de l'année suivant la cessation du risédronate (125). La cessation de l'alendronate a entraîné une différence dans le pourcentage de changement des biomarqueurs osseux de l'ordre de 56% pour le CTX-1 et de près de 60% pour le P1NP sur 5 ans en comparaison aux niveaux sériques des biomarqueurs des individus ayant continué l'utilisation de cet agent (126). Les niveaux sériques des biomarqueurs n'étaient toujours pas revenus à ceux prétraitement après cette période d'arrêt. Pour l'acide zolédronique, la cessation de ce traitement sur 3 ans n'a pas entraîné de différence

statistiquement significative de changement des niveaux sériques des biomarqueurs osseux CTX-1 et P1NP en comparaison aux niveaux des patients toujours sur traitement (127). Du côté du dénosumab, il est à noter que le changement des valeurs sériques des biomarqueurs osseux après son initiation est très rapide, soit de l'ordre de > 60% pour le CTX-1 et de 40% pour le P1NP à un mois suivant l'injection. Contrairement aux bisphosphonates, le dénosumab n'est pas incorporé dans la matrice osseuse et son arrêt entraîne une remontée rapide des valeurs sériques des biomarqueurs osseux, soit en trois mois pour le CTX-1 et en 6 mois pour le P1NP (128). Cette remontée peut surpasser les niveaux prétraitement de biomarqueurs. Cet effet de « rebondissement » est associé à la survenue de fractures vertébrales, parfois multiples (rapport de cotes (OR) 1.4 (IC 95% [1.1-1.7]) par année sans traitement suite à la cessation du dénosumab) (129).

2.2.7.4 Lignes directrices canadiennes

Les lignes directrices d'Ostéoporose Canada, publiées en 2002, étaient centrées sur la prévention de perte de masse en osseuse (14). En 2010, une mise à jour a été publiée découlant des changements importants dans la prise en charge de l'ostéoporose selon de nouvelles évidences. Ces nouvelles lignes directrices font état du besoin de se concentrer sur la prévention des fractures de fragilisation plutôt que la prévention unique de perte de masse osseuse (51, 53). En effet, certains facteurs augmentent le risque de fracture de fragilisation indépendamment de la DMO.

Les lignes directrices canadiennes indiquent que les femmes et les hommes de 50 ans et plus doivent être évalués pour des facteurs de risque d'ostéoporose et de fracture de fragilisation. De bonnes habitudes de vie pour la santé des os doivent être promues, telles qu'une activité physique régulière, des stratégies de prévention des chutes, ainsi que la prise de calcium (1200 mg/jour) et de vitamine D (800-2000 UI/jour), incluse soit dans l'alimentation ou en supplément.

Les lignes directrices spécifiques à l'évaluation du risque fracturaire ont classifié le risque en trois catégories d'intensité (53);

- 1) Les individus à haut risque de fracture : > 20% de probabilité de fracture majeure sur une période de dix ans, sans considérer la DMO. Ceux et celles de 50 ans et plus ayant un antécédent de fracture de la hanche ou vertébrale ou de multiples fractures devraient recevoir un traitement.

- 2) Les individus à risque de fracture modéré : 10-20% de probabilité de fracture majeure sur une période de dix ans. Il faut considérer la présence d'autres facteurs de risque et évaluer cas par cas la nécessité de traiter. S'il y a lieu de traiter, il faut décider d'un traitement non pharmacologique ou pharmacologique en fonction du risque.
- 3) Les individus à faible risque de fracture : < 10% de probabilité de fracture majeure sur une période de dix ans. Un traitement non pharmacologique peut être recommandé. Il faut tout de même évaluer la présence de facteurs de risque de perte de masse osseuse.

2.2.8 Sommaire

En résumé, l'ostéoporose est...

- Une maladie chronique souvent asymptomatique ;
- Une maladie à haute prévalence dans la population des 50 ans et plus ;
- Causée par un déséquilibre dans le processus de remodelage osseux ;
- Diagnostiquée au moyen de la mesure de la densité minérale osseuse, mais également en considérant divers facteurs de risque et des outils d'évaluation du risque ;
- Multifactorielle ;
- La cause des fractures de fragilisation, dont l'incidence augmente dans le temps. Ces fractures ont un impact sur la capacité fonctionnelle et la qualité de vie des individus touchés ;
- Une maladie ayant un impact économique important dans notre système de santé ;
- Associée à une prise en charge au moyen de traitements pharmacologiques efficaces pour la réduction du risque fracturaire ;
- Associée à une prise en charge en suivant l'usage des médicaments anti-ostéoporotiques au moyen de biomarqueurs osseux si possible.

2.3 ÉCART DANS LES SOINS

2.3.1 Pratique clinique usuelle

L'écart thérapeutique dans les soins pour l'ostéoporose fracturaire a bien été documenté entre 2005 et 2012 (5, 130-133). De nouvelles publications (2017-2019) indiquent que la situation n'a pas tellement changé (134-136).

En 2008, une étude populationnelle basée sur des données administratives du Manitoba a rapporté que moins de 10% des individus étaient investigués pour l'ostéoporose et que moins de 6% utilisaient un traitement approprié un an suivant une fracture de fragilisation (130). Une publication récente du même groupe de recherche a rapporté une amélioration de la prise en charge des fractures de fragilisation suite à l'implantation d'un système de notification des fractures. Ils ont remarqué une augmentation temporelle du nombre d'ostéodensitométries pour la mesure de la DMO, soit le taux d'investigation de la DMO, et le taux d'initiation de traitement chez les individus fracturaires de 50 ans et plus. Cette augmentation se soldait toutefois par une proportion de moins de 30% d'investigation et/ou d'initiation de traitement entre 2007/2008 et 2013/2014, malgré l'ajout de cette composante interventionnelle (136).

2.3.2 Persistance et adhésion aux médicaments pour l'ostéoporose

Les concepts de la persistance et de l'adhésion au traitement sont différents et sont souvent mesurés de manière indépendante. Cependant plusieurs auteurs regroupent les deux termes sous le terme général d'adhésion, alors que le concept exclusif d'adhésion est remplacé par les termes « compliance », « adhérence » ou « observance ». Pour l'entièreté de cette thèse (partie française), les termes de persistance et d'adhésion seront utilisés, alors que pour les manuscrits (en anglais), les termes de « persistence » et de « compliance/adherence » seront utilisés, et ce, de manière mutuellement exclusive.

En termes de définition, la persistance et l'adhésion aux médicaments réfèrent à des actions en conformité avec deux recommandations différentes d'usage de la thérapie. Pour la persistance, il s'agit de suivre la recommandation de la continuité du traitement sur la durée prescrite d'utilisation de celui-ci. Ainsi, ce paramètre peut être mesuré en termes de temps de la première date d'initiation du traitement jusqu'à la date d'arrêt de ce dernier. Quant à l'adhésion, il s'agit de suivre la

recommandation qui vise le dosage, la fréquence et le moment de l'utilisation, et se réfère donc à la manière dont le patient suit la posologie prescrite (137).

L'usage des médicaments pour l'ostéoporose est grandement sous-optimal dans la population générale (138, 139). Plusieurs données rapportent que seulement ~50% des patients avec une prescription pour un bisphosphonate oral continuent leur traitement après un an. De plus, l'adhésion à ces médicaments varie entre 30% et 50% (9, 123, 140-144). L'usage de médicaments administré sous forme d'injection est associé à une meilleure persistance/adhésion en comparaison aux médicaments administrés par voie orale (142). Il est également mentionné que l'adhésion aux agents prévenant la résorption osseuse oraux est meilleure avec une dose hebdomadaire plutôt que quotidienne (143, 145, 146).

Il a été démontré que l'efficacité des traitements anti-ostéoporotiques pour diminuer le risque de fracture de fragilisation nécessite d'avoir une bonne adhésion à ces traitements (147-150). Une bonne adhésion (définie par un « medication possession ratio » ≥ 0.8 (voir section 2.4.2.4) aux agents prévenant la résorption osseuse oraux tels que l'alendronate et le risédronate a été associée à une moins grande dépense monétaire en coûts directs de soins de santé (soins par les médecins et hospitaliers), en comparaison aux individus avec une adhésion sous-optimale. Toutefois, cet avantage était perdu en raison du coût des médicaments pour l'ostéoporose (144).

Une revue systématique de 124 publications publiées jusqu'à l'année 2018, excluant les revues systématiques, méta-analyses et séries de cas, a identifié les facteurs affectant la persistance et l'adhésion aux médicaments pour l'ostéoporose (151). Ils ont identifié des facteurs qui favorisent et défavorisent l'usage de ces thérapies :

- Facteurs qui favorisent l'adhésion : antécédent de fracture ou de chute, dépistage pour l'ostéoporose.
- Facteurs qui défavorisent l'adhésion : la polypharmacie, une condition psychiatrique, un niveau d'éducation plus bas, niveau faible d'activité physique, âge avancé à la ménopause, perception d'un manque de bénéfice de la thérapie, une fréquence de dosage plus grande, la survenue d'effets indésirables reliés au médicament, la réception de soins de différentes spécialités, un accès restreint au médicament, localisation de la résidence, un coût élevé des médicaments (manque de couverture d'assurance-médicaments), et le tabagisme.

D'autres études supportent les barrières à l'adhésion aux traitements anti-ostéoporotiques (138, 145, 152) dont une mauvaise relation entre le patient et le professionnel de la santé, le manque d'implication dans la décision de traiter et un manque **de suivi suite à l'initiation du traitement**. Ces pistes suggèrent qu'il faut miser sur des stratégies qui favorisent la communication et le suivi des patients pour améliorer la persistance et l'adhésion aux médicaments pour l'ostéoporse.

2.3.3 Sommaire

En résumé, l'ostéoporse et les fractures de fragilisation sont ...

- Grandement sous-diagnostiquées et sous-traitées ;
- Associées à un mauvais usage des traitements anti-ostéoporotiques.

2.4 INTERVENTIONS VISANT LA PRÉVENTION DES FRACTURES DE FRAGILISATION

2.4.1 Types d'interventions

2.4.1.1 Prévention primaire

Une revue systématique de la littérature et méta-analyse de 43 ECRs a été publiée sur la performance de diverses interventions en prévention primaire et secondaire des fractures de fragilisation. Ces études mesuraient l'impact des interventions sur deux issues principales, soit les taux d'investigation pour la DMO et d'initiation de traitement anti-ostéoporotique. En prévention primaire (10 ECRs), ces interventions incluaient des interventions multimodales ciblant : les patients et les professionnels de la santé, la sensibilisation ou l'information au patient, l'autoplanification d'ostéodensitométrie par le patient et le suivi/dépistage par le pharmacien. Aucune de ces interventions n'a contribué à améliorer l'investigation du patient au moyen d'une ostéodensitométrie hormis l'autoplanification par le patient où l'indice d'hétérogénéité entre les deux études était élevé (estimé sommaire de la différence des risques de 0.13 (IC 95% [0.07-0.18], $I^2 = 95.1\%$). Il est également possible de se questionner sur l'importance clinique de cette estimation. Aucune des interventions ne permettait d'améliorer l'initiation de traitement chez les patients (153).

2.4.1.2 Prévention secondaire

Puisqu'il est difficile de cibler les individus ayant de l'ostéoporose sans la survenue d'un événement fracturaire, la prévention secondaire semble une stratégie à privilégier. Cette approche est avantageuse puisque, hormis le fait que ces individus ont un plus grand risque de fracture subséquente et qu'ils bénéficient davantage d'être pris en charge, l'étude de la prévention secondaire des fractures serait également moins à risque de biais de l'adhérant en santé (« healthy adherer bias ») en comparaison à une stratégie de prévention primaire des fractures (154). Ce biais fait référence à la possibilité que les sujets ayant une adhésion optimale au traitement anti-ostéoporotique aient un moins haut taux de refracture dû à d'autres facteurs non mesurés et souvent reliés à de bonnes habitudes de vie et de santé.

Au courant de la dernière décennie, quatre revues systématiques et méta-analyses (11, 153, 155, 156), ainsi que deux revues de la littérature systématiques (157, 158) ont été publiées sur les interventions en prévention **secondaire** des fractures de fragilisation. Les revues narratives sur le sujet présentant un niveau d'évidence moindre que les revues systématiques, elles n'ont pas été considérées dans la revue des évidences ci-dessous (159-166). L'ensemble des revues systématiques et méta-analyses ont sélectionné de 42 à 74 études sur une période allant de 1996 à 2018, comprenant des ECRs et des études observationnelles concernant des individus âgés de 45 ou 50 ans et plus présentant des fractures de fragilisation. Il est important de noter que l'ensemble des évidences de ces méta-analyses résumées ci-dessous comprend pour la plupart les mêmes études. Toutefois, les différences de méthodologies pour la sélection des études selon leur devis, l'évaluation de la qualité et des biais associés à ces études, ainsi que l'évaluation de la variabilité au moyen des méthodes de méta-analyses font en sorte qu'il est important de rapporter l'ensemble des conclusions de ces études.

Un grand nombre d'études a utilisé le nom Service de Liaison pour Fractures (FLS) pour désigner leur service de prévention secondaire des fractures. Le FLS, soit le programme d'intervention étudié dans ce programme de recherche, est défini comme une approche systémique multidisciplinaire ayant pour but de réduire le risque de fractures subséquentes en identifiant des cas incidents de fracture de fragilisation, ce **afin de leur faciliter un accès à des soins (166)**. Un élément clé des FLSs est ses intervenants d'où provient le terme « liaison » (157). La plupart ont un *bone champion* et un coordonnateur (*provider*). Le champion est souvent un médecin avec une

expertise en maladie osseuse comme un orthopédiste, un rhumatologue ou un endocrinologue. Il est fréquemment l'instigateur du service et en charge de son implantation. Un bon coordonnateur est un noyau central des FLSs, pour sa part engagé pour veiller au bon déroulement de l'intervention. Il s'agit souvent d'infirmières cliniciennes. La plupart des FLSs effectuent les « 3is » et assurent une communication avec le médecin de famille. Plusieurs organisations professionnelles en ostéoporose à travers le monde ont créé des initiatives pour promouvoir l'implantation de FLSs (3, 167-169).

Ganda et coll. (2013) ont introduit une classification des modèles de prise en charge en prévention secondaire des fractures. Ils ont effectué une revue systématique et méta-analyse de 42 études, observationnelles et ECRs, selon le type de programme de prévention secondaire (155). Ces types sont du nombre de quatre et vont de « A à D » avec un niveau d'intensité d'intervention décroissant. Les définitions de ces niveaux d'intervention sont présentées à la Figure 1. Les issues considérées incluaient l'investigation de la DMO, l'initiation de traitement, l'adhésion au traitement, la refracture, ainsi que le rapport coût-efficacité des interventions. Les méta-analyses incluaient seulement les études ayant un groupe de contrôle ou non-exposé à une intervention d'intérêt. Ils ont également calculé une méta-régression en utilisant le type d'intervention comme variable indépendante sous forme ordinaire (A=3, B=2, C=1, D=0), ce pour mesurer son effet sur la différence de risque entre les groupes exposés et non exposés à une intervention de prévention secondaire des fractures. Les auteurs n'ont rapporté aucun résultat sur l'hétérogénéité, malgré qu'ils aient discuté de cette dernière au sein des différentes études pour justifier la réalisation des méta-analyses selon leur classification des interventions. Cette hétérogénéité concernait la mesure des différentes issues, le nombre de patients, les devis d'études, les risques de biais, les sites de fracture et les proportions de sexes (155).

Type A (3i)	Type B (2i)	Type C (1i+)	Type D (1i)
<ul style="list-style-type: none"> • Identification des fractures de fragilisation • Investigation pour l'ostéoporose • Initiation d'un traitement • Inclut souvent un coordonnateur de service 	<ul style="list-style-type: none"> • Identification des fractures de fragilisation • Investigation pour l'ostéoporose • Recommandation de traitement au médecin de famille • Inclut souvent un coordonnateur de service 	<ul style="list-style-type: none"> • Identification des fractures de fragilisation • Sensibilisation à la prévention des fractures • Contact avec le médecin de famille pour recommander une prise en charge 	<ul style="list-style-type: none"> • Identification des fractures de fragilisation • Sensibilisation à la prévention des fractures

Figure 1. Caractéristique des types d'interventions de prévention secondaire des fractures de fragilisation selon la classification de Ganda et coll. (155).

L'équipe de Wu et coll. a publié deux revues systématiques et méta-analyses en 2018 (11, 156). La première visait les issues de performance des FLSs, alors que la deuxième s'intéressait aux caractéristiques des différents FLSs, malgré que plusieurs issues évaluées soient définies de la même façon. Les deux études ont sélectionné des publications de tous les types de devis sur les interventions de type FLS en fonction de la mesure des taux d'investigation de la DMO, d'initiation de traitement, d'adhésion au traitement, de refracture et de mortalité toutes causes. Les méta-analyses incluaient seulement les études ayant un groupe de contrôle et ont été effectuées pour les ECRs et les études observationnelles séparément. Les auteurs ont également évalué la qualité des études lors de la revue systématique au moyen de l'échelle Newcastle-Ottawa (170) et de l'outil d'évaluation du risque de biais Cochrane Collaboration (171). Il est à noter qu'ils ont considéré une quinzaine de résumés de conférence dans leurs revues systématiques, alors que l'information comprise dans ce type de publication n'est habituellement pas suffisante pour évaluer la qualité des études et le risque de biais.

La seconde étude de Wu et coll. (2018) étudiait spécifiquement des caractéristiques des FLSs : le professionnel en charge de l'intervention, le contexte, la durée de l'étude, l'intensité de l'intervention, le type de fractures et le sexe (11). La revue systématique de la littérature mène aux conclusions suivantes ; pour qu'une intervention soit des plus efficaces, il est suggéré d'implanter un service intensif avec un coordonnateur dédié, avec une bonne communication entre les intervenants du service et les médecins de familles et/ou spécialistes, ainsi que des interventions multifacettes et multimodales.

Du côté de Nayak et coll. (2018), ils se sont intéressés aux stratégies d'amélioration de la qualité des soins pour l'ostéoporose en prévention primaire et en prévention secondaire des fractures (43 études) (153). Ils sont les seuls à n'avoir considéré que des ECRs pour les méta-analyses. Les issues ciblées étaient les taux d'investigation de la DMO et de l'initiation d'un traitement pour l'ostéoporose. Ils ont également évalué la qualité des études (outils Cochrane Collaboration (170, 171)) et mesuré leur hétérogénéité. Ils indiquent que les résultats des méta-analyses, en faveur des interventions chez des individus ayant un antécédent de fracture de fragilisation, étaient limités par le petit nombre d'études pour l'analyse de chaque issue, l'importante hétérogénéité entre les études, et un risque de biais difficile à évaluer. Ils soulignent la possibilité de biais de publication, qui aurait entraîné la publication d'évidences allant dans le sens d'une performance significative en faveur des interventions. Toutefois, ils n'ont pas effectué d'analyse qui pourrait supporter la présence de ce type de biais, par exemple au moyen d'un graphique en entonnoir (« funnel plot »).

Marsh et coll. ont recensé des informations sur les interventions de prévention secondaire des fractures de fragilisation basées sur une coordination. Quarante-huit publications ont été évaluées jusqu'à septembre 2008 (157). Leur revue les a amenés à distinguer 12 différents types ou grappes d'interventions en milieu orthopédique. Toutefois, ces catégories sont peu intuitives et la classification de Ganda et coll. (155), soit celle définie comme étant de type A à D (Figure 1), a beaucoup plus été utilisée par la suite. Leur revue systématique ciblait davantage le fonctionnement et les lacunes des interventions plutôt que leur performance. Les auteurs ont rapporté une grande variabilité dans la nature des différentes interventions. Ils n'ont pas mentionné avoir évalué la qualité des publications.

La revue systématique de Sale et coll. (2011) a résumé l'ensemble des évidences obtenues de 64 interventions en prévention secondaire des fractures publiées en 57 manuscrits de 2002 à 2009,

incluant des ECRs et des études observationnelles (158). Ils n'indiquent pas pourquoi ils n'ont pas procédé à une méta-analyse des résultats, mais soulèvent une hétérogénéité problématique entre les études relative aux devis d'études, aux méthodes de mesure des issues et aux interventions elles-mêmes. Ce qui est dommage de cette revue systématique est qu'ils ont mesuré des issues à l'intérieur d'une courte période, soit de six mois, suivant la première évaluation dans les services de prévention secondaire. Ils ont toutefois évalué le risque de biais de chaque étude avec l'outil d'évaluation du risque de Cochrane pour les ECRs (171), et les critères de Hayden pour l'évaluation d'études de pronostic dans des revues systématiques (172). Leurs résultats indiquent que les interventions bénéficiant de personnel dédié pour son implantation et ayant des composantes d'investigation pour la DMO et d'initiation de traitement sont associées à une meilleure efficacité.

2.4.2 Issues visées par les interventions en prévention secondaire

Hormis l'ultime objectif de diminuer la refracture, les programmes de prévention secondaire des fractures de fragilisation ont pour but d'améliorer la prise en charge des fractures reliées à l'ostéoporose en fonction de trois indicateurs principaux (les 3 « i »), soit l'identification des fractures, l'investigation pour la fragilité osseuse, ainsi que l'initiation de traitement. D'autres indicateurs sont également rapportés, notamment l'adhésion aux traitements anti-ostéoporotiques, la mortalité et l'impact sur la vie des patients.

Outre les revues de la littérature systématiques mentionnées à la section précédente, la revue de littérature pour cette thèse a permis d'identifier 32 études (6 études contrôlées et 26 études observationnelles) *spécifiquement* sur les FLSs (annexe 2). Ces études rapportaient des résultats sur des indicateurs de performance comme issues, incluant les taux d'investigation de la DMO, d'initiation de traitement, d'adhésion au traitement et de refracture, et ce, sur une période de 2009 à 2019. Les interventions dans des services orthogériatriques n'ont pas été considérées étant des interventions spécifiques à des populations très âgées (« oldest old ») et fortement à risque de refracture, qui diffèrent de celle ciblée par ce programme de recherche.

Les sections suivantes présentent les résultats de ces études pour chaque indicateur sélectionné selon la classification des types d'intervention de Ganda et coll. (155). Étant donné la difficulté de distinguer les interventions de type C et D et puisqu'elles sont similaires et que les manuscrits publiés manquent souvent de détails méthodologiques (1i), les deux ont été regroupées sous le type C pour fin de présentation.

2.4.2.1 Identification des fractures de fragilisation (premier « i »)

L'identification des individus avec une fracture de fragilisation réfère à deux types de mesures sous forme de proportions :

- 1) Nombre de cas approchés par le personnel du service / nombre de fractures de fragilisation
- 2) Nombre de patients ayant intégré le service / nombre de cas éligibles à l'étude

Certaines études ont également recueilli des informations sur les raisons d'intégration et de non-intégration du programme de prévention. Cet indicateur est important afin d'optimiser la prise en charge de tous les individus fracturaires.

De la recension des écrits, les revues systématiques et méta-analyses n'ont pas présenté ce type d'issue d'intérêt en prévention secondaire des fractures de fragilisation. Sept études observationnelles (2014-2019) ont rapporté des taux d'identification allant de 38% à 62.2% pour six FLSs de type A (173-178), et de 54.5% pour un FLS de type B (179). Une seule étude de type A a rapporté un taux d'identification pour des groupes non exposés à l'intervention d'intérêt (40.1% et 50.7%) (178). L'identification des fractures de fragilisation a été effectuée par l'entremise de professionnels de la santé qui ciblaient des individus potentiellement éligibles dans les milieux de soins. Ces milieux incluaient les départements de rhumatologie, de médecine interne et de trauma (incluant l'urgence et l'orthopédie). Toutefois, certaines études ont identifié les cas de fractures au moyen de codes de la Classification Internationale des Maladies (CIM) dans les registres des départements d'urgence (175, 178), puis une seule étude a recruté des patients de plusieurs centres en utilisant différentes méthodes d'identification, dont l'envoi de lettres aux patients (174).

2.4.2.2 Investigation pour la fragilité osseuse (deuxième « i »)

L'investigation de la fragilité osseuse peut être effectuée selon différentes approches, notamment en identifiant les facteurs de risque selon l'étude du dossier médical du patient ou lors d'une entrevue avec celui-ci, ou bien en calculant le risque de fracture en utilisant un outil d'évaluation du risque tel que le FRAX, en procédant à un bilan sanguin, ou un examen radiologique. Dans le cadre de ce projet doctoral, la fragilité osseuse a été mesurée par ostéodensitométrie. Ce choix repose sur le fait que cet examen reste le seul qui est essentiel à l'évaluation de l'ostéoporose,

même s'il ne peut être effectué de façon exclusive pour poser un diagnostic. La connaissance des résultats des tests de DMO est donc un élément crucial dans la décision de prise d'un traitement anti-ostéoporotique chez les patients (180). La mesure de la proportion d'investigation pour la DMO est effectuée comme suit :

Nombre d'individus avec des résultats de DMO / le nombre d'individus ayant reçu une ordonnance d'ostéodensitométrie, soit pour mesurer la DMO

Globalement, les méta-analyses prenant en compte des ECRs et des études observationnelles indiquent une amélioration du taux d'investigation pour la DMO dans les FLSs en comparaison à des groupes sans interventions (Tableau 3). Toutefois, l'hétérogénéité entre les études était hautement significative, ce qui compromet la crédibilité des résultats des méta-analyses.

Tableau 3. Recension des écrits des revues systématiques et méta-analyses sur l'impact de Services de Liaison pour Fractures sur l'indicateur d'investigation de la densité minérale osseuse

Investigation DMO	Nb études	% groupe exposé à l'intervention	% groupe non exposé à l'intervention	Différence des risques (% , IC 95%)	I²
Ganda et coll. 2013 (155)					
Type A	5	79.4	23.8	56 (39-72)	
Type B	7	59.5	9.2	50 (23-76)	
Type C	9	43.4	13.5	30 (18-42)	
Wu et coll. 2018 (156)					
ECR	13			23 (16-29)	90
Observationnelle	24			24 (15-33)	96.9
Total	37	48.0	23.5	24 (18-29)	96.1
Nayak et coll. 2018 (153)					
FLS	2			43 (23-64)	57.2
Wu et coll. 2018 (11)					
MD	7			27 (14-41)	91.9
Infirmière	3			27 (14-41)	81.8
Autre	3			13 (12-15)	0.0

Abréviations : (DMO) densité minérale osseuse, (ECR) essai clinique randomisé, (FLS) service de liaison pour fractures, (IC) intervalle de confiance, (MD) médecin, (Nb) nombre.

Le résultat de la méta-régression de Ganda et coll. (2013) indique qu'une tendance existe entre le niveau de l'intervention et le taux d'investigation de la DMO, soit qu'une intervention plus intensive améliore le taux d'investigation (0.13 (IC 95% [0.00-0.25])). La revue systématique de

Sale et coll. fait mention d'une proportion médiane d'investigation de 43% (75^e percentile de 71%) pour une période de six mois (158).

Du côté de la revue de la littérature effectuée dans le cadre de ce projet, 12 études observationnelles (2013-2019) ont rapporté des résultats sur le taux d'investigation de la DMO comme indicateur de performance d'un FLS, dont six avec un ou des groupes sans FLS (contrôle). Pour les six études de type A, les taux d'investigation de la DMO varient de 72% à 97.5% sur des périodes de suivi allant de six à 60 mois, en comparaison à des taux allant de 21.2% à 51% pour les groupes de contrôle (173, 178, 181-184). Des quatre études de type B, 39.6% à 93% des patients FLS (versus 7.6% pour un groupe de contrôle) ont été investigués pour la DMO pour des périodes de suivi de six à 18 mois (185-188). Ces taux diminuaient à 20.9-62% pour un suivi de deux à 12 mois pour les quatre études de type C, avec un taux d'investigation de 14.9% pour un groupe de contrôle (184, 185, 189, 190).

2.4.2.3 Initiation de traitement (troisième « i »)

La proportion d'initiation de traitement correspond à l'un des calculs suivants ou les deux :

- 1) Nombres d'individus ayant reçu une prescription pour un agent anti-ostéoporotique dans un FLS / nombre d'individus ayant été évalués pour un traitement dans le FLS
- 2) Nombres d'individus ayant initié un traitement / nombres d'individus ayant reçu une prescription pour un agent anti-ostéoporotique dans un FLS

Les méta-analyses considérant les ECRs et les études observationnelles indiquent une amélioration du taux d'initiation de traitement pour l'ostéoporose dans les FLSs en comparaison à des groupes sans intervention (contrôle) (Tableau 4). Toutefois, l'hétérogénéité entre les études était majeure, ce qui compromet la crédibilité des résultats des méta-analyses. Le résultat de la méta-régression de Ganda et coll. indique qu'un niveau d'intervention plus élevé est associé à des taux d'initiation de traitement significativement plus élevés (0.07 (IC 95% [0.01-0.14])). La revue systématique de Sale et coll. rapporte une proportion médiane d'initiation de traitement de 22% (75^e percentile de 34%) pour une période de six mois (158).

Tableau 4. Recension des écrits des revues systématiques et méta-analyses sur l'impact de Services de Liaison pour Fractures sur l'indicateur d'initiation d'un traitement anti-ostéoporotique

Initiation de traitement	Nb études	% groupe exposé à l'intervention	% groupe non exposé à l'intervention	Différence des risques (% , IC 95%)	I²
Ganda et coll. 2013 (155)					
Type A	8	46.4	17.9	29 (19-40)	
Type B	5	40.6	19.9	21 (5-37)	
Type C	7	23.4	7.5	16 (7-25)	
Type D	1	8.0	11.4	3 (0-7)	
Wu et coll. 2018 (156)					
ECR	14			14 (9-18)	85.6
Observationnelle	32			22 (16-28)	96.4
Total	46	38.0	17.2	20 (16-25)	95.8
Nayak et coll. 2018 (153)					
FLS	3			20 (1-40)	84.2
Wu et coll. 2018 (11)					
MD	7			21 (10-32)	89.9
Infirmière	3			9 (4-15)	32.9
Autre	4			10 (3-18)	85.4
Abréviations : (ECR) essai clinique randomisé, (FLS) service de liaison pour fractures, (IC) intervalle de confiance, (MD) médecin, (Nb) nombre.					

Du côté de la revue de la littérature effectuée dans le cadre de ce projet, un total de 24 études, deux ECRs et 22 observationnelles, ont rapporté un indicateur d'initiation de traitement dans un FLS, dont neuf d'entre elles ont un ou des groupes sans intervention de type FLS (2011-2019). Pour 14 études de type A, les taux d'initiation de traitement variaient de 30% à 97.4% sur des périodes allant de six à 60 mois, ces taux variaient de 13.8-54.1% pour les groupes de contrôle (173-176, 178, 181-184, 191-195). Quant aux huit études de type B, les taux aillaient de 31.8 à 78% pour les exposés au programme d'intervention versus 12.6 à 38.1% chez les groupes de contrôle, sur des périodes de suivi de zéro à 48 mois (179, 185-188, 196-198). Pour les cinq interventions de type C, les taux d'initiation étaient de 20% à 64%, contre 18.5% pour un groupe de contrôle avec des suivis allant de trois à 48 mois (184, 185, 189, 190, 198). Seulement trois études ont rapporté les deux types de mesures d'initiation de traitement et fait la différence entre la remise de prescription dans le FLS et l'initiation du traitement par la dispensation du médicament en pharmacie (175, 186,

196). Deux études ont rapporté les taux de planification éventuelle de traitement en plus de présenter des taux d'initiation (185, 196).

2.4.2.4 Usage des médicaments anti-ostéoporotiques

L'usage des traitements anti-ostéoporotiques peut être mesuré de différentes façons. Une revue systématique de 28 publications traite des méthodes de mesure les plus courantes concernant la persistance et l'adhésion aux médicaments pour différentes maladies chroniques associées à de la polypharmacie, y compris l'ostéoporose (199). Les types de données ainsi que leurs avantages et désavantages qui découlent de cette revue systématique sont présentés au Tableau 5. Les outils de mesure de l'adhésion au médicament sont nombreux. Ils incluent, entre autres, le témoignage du patient, les outils électroniques d'enregistrement de la dispensation des médicaments, l'enregistrement des dispensations en pharmacie communautaire (151).

Tableau 5. Recension des écrits sur les méthodes de collecte des données pour mesurer l'usage des médicaments anti-ostéoporotiques en termes de persistance et d'adhésion au médicament

Méthode de collecte	Spécificités	Avantages	Désavantages
Rapportées par le patient ou l'intervenant	Journal de bord, questionnaires, rappel du patient, échelles et outils de mesure	<ul style="list-style-type: none"> - Peut éclairer sur le comportement des patients - Faciles d'administration - Faciles d'accès - Parfois peu chères 	<ul style="list-style-type: none"> - Pas d'étalon standard - Peut potentiellement surestimer le paramètre mesuré
Systèmes de décomptes	Décompte des comprimés ou systèmes de surveillance des effets médicamenteux	<ul style="list-style-type: none"> - Faciles d'utilisation - Très robustes 	<ul style="list-style-type: none"> - Ne confirment pas la prise du médicament - Très coûteux - Peu applicable en pratique clinique
Données de services pharmaceutiques	Administratives, médicales ou de pharmacie	<ul style="list-style-type: none"> - Données fidèles et fiables - Parfois peu chères - Faciles à manipuler 	<ul style="list-style-type: none"> - Difficile d'évaluer les thérapies combinées - Difficile d'évaluer la surutilisation - Peut ne pas être sensible aux changements temporels - Ne confirme pas la prise du médicament

La mesure de la persistance au moyen de données de services pharmaceutiques consiste à attribuer une période de « grâce » ou période permise pour le renouvellement du médicament (200). Lorsque le médicament n'est pas dispensé durant cette période de grâce, le patient est considéré comme non persistant. La période de persistance au traitement comprend la première date de dispensation du médicament et la dernière date de la dernière dispensation avant la période de grâce. La persistance au traitement peut également être influencée par l'accumulation de médicaments, soit lorsqu'un patient se procure le médicament en pharmacie, mais ne le consomme pas. Il n'est pas conseillé de mesurer seulement la persistance au traitement, car elle n'est pas indicative de l'efficacité de la thérapie puisqu'un patient persistant n'a pas nécessairement une adhésion optimale.

En ce qui a trait à l'adhésion au médicament, les méthodes de mesure de ce paramètre au moyen de données de services pharmaceutiques incluent différents ratios, les deux plus connus étant le « medication possession ratio » (MPR) et le « proportion of days covered » (PDC). La différence entre le MPR et le PDC varie selon les sources (201, 202). Ils sont définis par le calcul suivant :

$$\text{MPR} = \frac{\text{nombre de jours duquel le médicament prescrit est **fourni**}}{\text{période de suivi préétablie}}$$

$$\text{PDC} = \frac{\text{nombre de jours duquel le médicament prescrit est **couvert**}}{\text{période de suivi préétablie}}$$

Ils sont donc tous deux exprimés en pourcentage et peuvent être dichotomisés selon un seuil, présélectionné sur une base clinique. Lorsque l'on fait référence au nombre de jours duquel le médicament est **fourni** au numérateur pour le MPR, il s'agit du nombre de jours d'une durée prescrite pour chaque dispensation. Du côté du PDC, le nombre de jours **couverts** au numérateur fait référence au nombre de jours où le patient a théoriquement accès à un médicament.

Calculer un MPR en utilisant des données en termes de jours à l'intérieur desquels le médicament est **fourni** entraîne une possibilité de surestimation de l'adhésion (Figure 2). Pour éviter cet effet, les plus récentes publications pharmacoépidémiologiques calculent le MPR en considérant les périodes de chevauchement des dispensations. La différence entre les deux méthodes se situe alors au niveau de la surmédication. Cela signifie que lorsque le nombre de jours d'utilisation du

médicament prescrit dépasse la période au dénominateur, le MPR peut avoir un pourcentage supérieur à 100%, alors que le PDC aura un pourcentage arrêté à 100% (145, 203). Toutefois, au regard de la première définition du MPR, le PDC est privilégié comme méthode de mesure de l'adhésion au médicament pour des études utilisant de larges échantillons avec des données de services pharmaceutiques administratives rétrospectives (202).

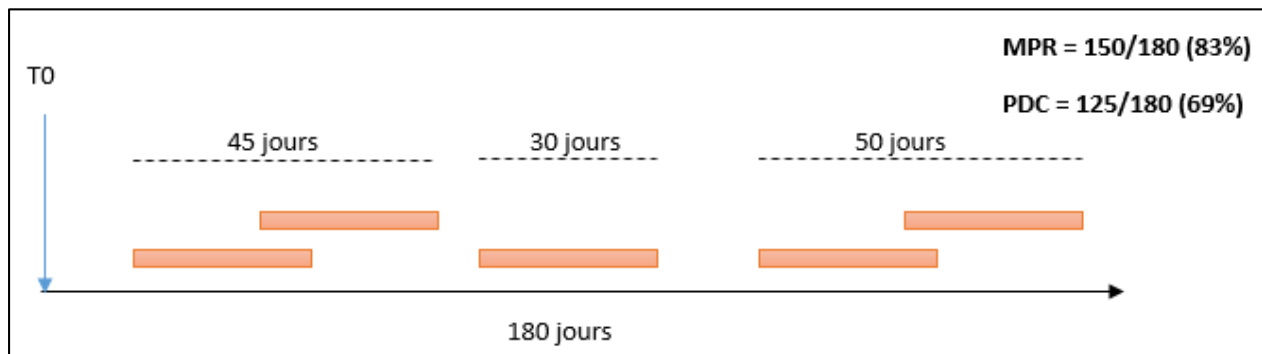


Figure 2. Représentation graphique des méthodes de mesure de l'adhésion au médicament au moyen de données administratives de dispensations pharmaceutiques. La mesure du « medication possession ratio » (MPR) consiste en la somme des durées des rectangles rouges, soit des dispensations d'un médicament sur 30 jours, divisée par la période de suivi de 180 jours. La mesure du « proportion of days covered » (PDC) consiste en la somme des durées de couverture du médicament, soit la somme des traits pointillés noirs, divisée par la période de suivi de 180 jours.

Le calcul du PDC permet de prendre en compte la polypharmacie et l'usage concurrent de différents médicaments. De façon plus importante, cela permet également de prendre en compte la transition vers un médicament pour la même indication, soit le chevauchement des prescriptions (Figure 3). En effet, si le patient obtient une dispensation pour un médicament d'une autre classe pendant la durée d'une prescription initiale, on considère que l'utilisation du premier médicament est terminée à cette date et que la durée de la nouvelle prescription commence (Figure 3-A). Toutefois, dans l'éventualité où un patient transige vers un autre médicament d'une même classe ou renouvelle le même médicament de façon précoce, le PDC décale la date de début de la nouvelle dispensation à la date suivant la fin de la dispensation précédente (Figure 3-B).

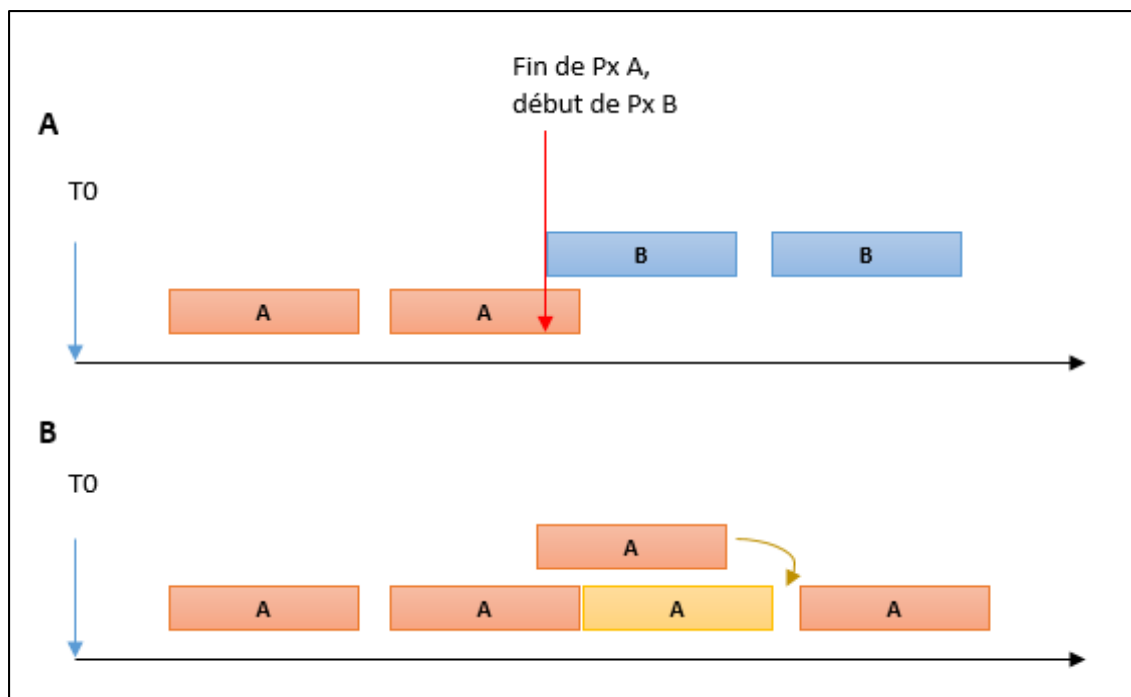


Figure 3. Représentation graphique de la prise en compte du chevauchement des prescriptions selon (A) la transition vers un nouveau médicament ou B) le renouvellement précoce d'un nouveau médicament. Abréviations : (Px) prescription.

Le MPR et le PDC sont souvent interprétés au moyen d'un seuil pour dichotomiser la mesure continue. Ce seuil, pour plus de 90% des publications, concerne l'adhésion aux médicaments pour les maladies chroniques et il est de 80% (145, 204). Il correspond bien au niveau d'adhésion à ces médicaments lorsque rapporté au niveau populationnel, mais doit être modulé en fonction de la maladie, du médicament visé et de leurs propriétés respectives (204).

La sélection de la période au dénominateur pour la mesure de l'adhésion avec le MPR ou le PDC peut s'avérer problématique (201). C'est le cas lorsque l'on sélectionne une période qui débute à une date d'entrée dans une cohorte, plutôt qu'à une première date de la première dispensation du médicament d'intérêt (T0 au lieu de T1, Figure 4). Si un grand écart existe entre ces deux dates, le dénominateur risque d'être trop long et l'adhésion sera sous-estimée. Il y aura également des différences dans l'estimation de l'adhésion si la période au dénominateur est un temps fixe, par exemple T1 à T2 à la Figure 4, comparé à la période entre la première et la dernière date de

dispensation (T1 à T3 ou T4, Figure 4). La dernière option pourrait sous-estimer ou surestimer l'adhésion selon le nombre et la disparité des dispensations dans le temps. La période utilisée au dénominateur n'est donc pas à négliger.

L'utilisation de données de services pharmaceutiques pour la mesure de la persistance et de l'adhésion peut être limitée par les données disponibles et par les périodes « non-mesurables » (Figure 4) (145). En effet, certaines bases de données administratives ne prennent en compte que les services pharmaceutiques obtenus des pharmacies communautaires et il est donc impossible d'obtenir les informations concernant les services pharmaceutiques en milieu hospitalier. C'est le cas au Québec. Cette limite a pour effet de produire des périodes dont il n'y a aucune donnée sur l'utilisation d'un médicament. Dans le but d'éviter une sous-estimation de ce paramètre, il est nécessaire de modifier la mesure de la persistance et de l'adhésion. Il existe différentes façons pour procéder. Pour la persistance, il est possible de censurer la période de « survie » ou de non-persistance au moment où il est jugé impossible de connaître l'utilisation du médicament par le patient. Par exemple, pour la maladie d'ostéoporose, la plupart des médicaments anti-ostéoporotiques sont prescrits de façon continue lors d'hospitalisations de courte durée. Il est donc possible de censurer à la première date d'hospitalisation pour un individu qui est hospitalisé au-delà de deux semaines par exemple. En utilisant la Figure 4, cette période de persistance au traitement serait donc entre T1 et T5. Du côté de la mesure de l'adhésion, une option pour corriger pour ces périodes « non-mesurables » est d'enlever le nombre de jours pour ces périodes du dénominateur ou de les ajouter au numérateur. En utilisant la Figure 4 une nouvelle fois, la période de 180 jours au dénominateur serait modifiée pour 159 jours (180 jours – 21 jours d'hospitalisation), ou le numérateur aurait 141 jours (120 jours + 21 jours d'hospitalisation) au lieu de 120 (4 x 30 jours).

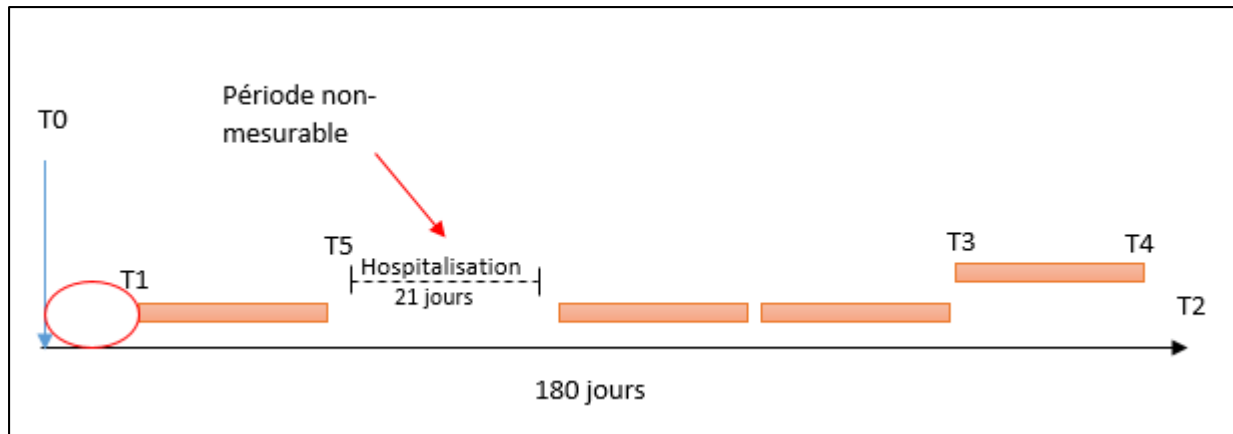


Figure 4. Représentation graphique des problématiques liées à la mesure de la persistance et de l'adhésion à un médicament au moyen de données administratives de dispensations pharmaceutiques. Chaque boîte rouge représente une dispensation d'un médicament pour une durée de 30 jours.

En outre, une issue d'usage des médicaments pour une maladie chronique comme l'ostéoporose, grandement sous-rapportée, est la réinitiation de traitement suite à sa discontinuation (145). Le choix d'une période de grâce pour la mesure du taux de persistance est souvent arbitraire vis-à-vis de la durée de prescription. Il n'est également pas possible de savoir pourquoi l'individu a cessé d'utiliser un médicament au moyen de données administratives. Dans l'intention d'inférer correctement pour les résultats obtenus et de ne pas sous-estimer l'usage des médicaments prescrits, la mesure de la réinitiation de traitement au courant d'une période prédéfinie est d'un grand intérêt clinique et épidémiologique.

Pour cette section, il est important de comprendre que l'usage des traitements anti-ostéoporotiques est rapporté sous forme de : 1) persistance au médicament, soit la durée d'utilisation de celui-ci à partir de la date d'initiation jusqu'à la date de discontinuation, et 2) adhésion au médicament, qui réfère à la prise et au degré de conformité avec la posologie du médicament (137, 205). Les proportions rapportées sont donc de ce type :

- 1) Nombre d'individus persistants à leur traitement / nombre d'individus ayant initié un traitement dans le FLS

2) Nombre d'individus adhérant à leur traitement / nombre d'individus ayant initié un traitement dans le FLS

Une revue systématique et méta-analyse publiée en 2010 par White et coll., considérait les résultats de six ECRs étudiant des interventions ayant pour but d'améliorer la persistance et/ou l'adhésion aux traitements pour l'ostéoporose (206). Les interventions ciblées n'étaient pas nécessairement implantées chez des individus avec une fracture de fragilisation. Le facteur de risque principal était le diagnostic d'ostéoporose ou d'ostéopénie. Les résultats de cette méta-analyse démontrent une meilleure persistance au médicament lorsque liée à des interventions telles qu'un suivi par une infirmière, la sensibilisation du patient et l'initiation d'un traitement (RR 0.78 (IC 95% [0.65-0.95]), I² de 47%). Il est à noter que deux ECRs comptaient pour 90% des sujets inclus dans la méta-analyse. Les méthodes de mesure de la persistance étaient très variables, allant de l'utilisation de données de dispensation des services pharmaceutiques au témoignage des patients par téléphone ou par questionnaire.

Une méta-analyse prenant en compte des résultats d'ECRs et d'études observationnelles indique une amélioration significative de l'adhésion aux traitements pour l'ostéoporose dans les FLSs par rapport à des groupes sans intervention pour les études observationnelles, mais pas pour les ECRs (Tableau 6) (156). Toutefois, l'hétérogénéité entre les études répertoriées était majeure, ce qui compromet la crédibilité des résultats. Par contre, Ganda et coll. n'ont pas effectué une méta-analyse avec ce résultat étant donné l'hétérogénéité entre les études, mais les auteurs rapportent de façon descriptive des taux d'adhésion variant de 34% à 95% concernant des périodes de suivi allant de dix à 18 mois pour les études de type A, ainsi que des taux d'adhésion de 67% et 86% (six et 12 mois de suivi) pour les études de type B.

Tableau 6. Recension des écrits des revues systématiques et méta-analyses sur l'impact de Services de Liaison pour Fractures sur l'indicateur d'usage des traitements anti-ostéoporotiques

Persistance/adhésion au médicament	Nb études	% groupe exposé à l'intervention	% groupe non exposé à l'intervention	Différence des risques (% , IC 95%)	I²
Wu et coll. 2018 (156)					
ECR	2			14 (-6-35)	69.6
Observationnelle	7			24 (13-35)	79.8
Total	9	57.0	34.1	22 (13-31)	75.8

Du côté de la revue de la littérature effectuée pour ce projet, des 14 études identifiées concernant la persistance et l'adhésion aux traitements anti-ostéoporotiques, quatre sont des ECRs et dix sont observationnelles, comprenant quatre groupes de contrôle (2011-2019). Les paramètres étaient mesurés à l'aide d'un ou de plusieurs des moyens suivants : les données rapportées par les patients (n=10), des données administratives (n=4), la consultation du pharmacien pour vérifier les dispensations en pharmacie (n=3), ou les dossiers médicaux électroniques (n=2). Dix études étaient de type A, dont la persistance variait de 64% à 93% entre six et 24 mois de suivi (61-88% pour les non-exposés aux interventions). L'adhésion était de 49% à 94% chez les exposés aux interventions, en comparaison à 47-53% pour les groupes de contrôle (174-176, 183, 191, 193, 195, 207-209). Pour les études de type B (n=2), une seule mesure de la persistance rapportait 71% à 40 mois, alors que l'adhésion était de 61.5-90% à 12 mois (179, 198). Du côté des trois études de type C, la persistance variait de 56.4% à 79% pour des périodes de trois à 40 mois, avec un groupe de contrôle dont la persistance était de 54.2%, tandis qu'une seule mesure de l'adhésion était rapportée, soit de 90% à 12 mois (189, 190, 198).

Tel que soulevé dans différentes publications, la fluctuation dans les résultats de la mesure de la persistance et de l'adhésion aux médicaments pour l'ostéoporose provient principalement des différents moyens utilisés pour mesurer ce ou ces paramètre(s) (151). En effet, seulement trois études évaluaient la persistance et/ou l'adhésion aux traitements anti-ostéoporotiques dans des FLSs en utilisant des bases de données administratives. La persistance a été mesurée dans deux études, l'une utilisait une période de grâce de 90 jours (208) et l'autre mesurait en fait l'adhésion avec une PDC et des seuils de 50% et 80% (190). L'adhésion a été mesurée sous forme de MPR dans deux études seulement (183, 208). Ainsi, il y a une grande variabilité et un manque de standardisation des méthodes d'évaluation de la persistance et de l'adhésion aux traitements anti-ostéoporotiques dans les études sur l'évaluation de la performance des FLSs.

2.4.2.5 Taux de refracture

La diminution de la refracture est l'objectif ultime des programmes de prévention secondaire des fractures comme les FLSs. Les fractures survenues pendant ou après l'intervention seront identifiées comme fractures « subséquentes ». La refracture est mesurée de la manière suivante :

Nombre d'individus avec une fracture de fragilisation subséquente / nombre d'individus ayant intégré l'intervention suite à une première fracture de fragilisation

Deux problèmes importants sont liés à la mesure du taux de refracture, soit la façon de calculer ce taux et la façon d'identifier les fractures de fragilisation. En effet, le calcul sera parfois modifié au dénominateur selon la considération des chercheurs d'inclure ou non les patients traités ou les patients ayant complété le suivi. Ceci peut être problématique puisque la perte au suivi n'est pas considérée. À ce sujet, les chercheurs n'ont pas toujours les données disponibles ou n'utilisent pas d'algorithme approprié pour identifier toutes les fractures subséquentes qui pourraient survenir lors du suivi. Cette seconde problématique est discutée davantage ci-dessous.

Les méta-analyses d'ECRs et d'études observationnelles indiquent une amélioration du taux de refracture dans les FLSs par rapport à des groupes non exposés aux interventions, significatives pour les études observationnelles, mais pas pour les ECRs (Tableau 7). Toutefois, l'hétérogénéité entre les études était majeure, ce qui compromet la crédibilité des résultats des méta-analyses. Ganda et coll. n'ont pas effectué une méta-analyse avec ce résultat étant donné l'hétérogénéité entre les études, mais rapportent de façon descriptive des taux de refracture : 4.1% et 9% pour les deux études ayant une intervention de type A en comparaison à 19.8% pour un groupe de contrôle (environ trois ans de suivi). Les pourcentages de refracture pour les deux études ayant une intervention de type B étaient de 5.2% et 12% (trois et quatre ans de suivi).

Tableau 7. Recension des écrits des revues systématiques et méta-analyses sur l'impact de Services de Liaison pour Fractures sur l'indicateur du taux de refracture

Refracture	Nb études	% groupe exposé à l'intervention	% groupe non exposé à l'intervention	Différence des risques (% , IC 95%)	I²
Wu et coll. 2018 (156)					
ECR	2			-0.4 (-4-3)	0
Observationnelle	9			-6 (-9- -3)	92.8
total	11	6.4	13.4	-5 (-8- -3)	91.1
Wu et coll. 2018 (11)					
MD	6			-4 (-8- -1)	87.9
Autre	1			NA	NA
Abréviations : (ECR) essai clinique randomisé, (IC) intervalle de confiance, (MD) médecin, (Nb) nombre.					

Du côté de la revue de la littérature, 12 études sur des FLSs ont rapporté un taux de refracture, dont deux sont des études contrôlées et dix sont des études observationnelles (2011-2018). Seulement sept études avaient un ou des groupes sans intervention pour évaluer l'efficacité réelle (cinq de type A et deux de type B) (178, 182, 187, 194, 210-212). Une seule étude contrôlée ayant utilisé un groupe de contrôle n'était pas randomisée (210).

Les huit études de type A ont rapporté des taux de 2-15% de fractures subséquentes en comparaison à 5.1-19.7% chez les groupes de contrôle pour des suivis de 12 à 60 mois (174, 176, 178, 182, 183, 194, 210, 211). Trois études de type B avaient des taux de refracture de 3.4% à 8.4% pour une période de zéro à 48 mois de suivis (8.3-8.8% pour le seul groupe de contrôle) (187, 198, 212). Deux études de type C ont rapporté des taux de fractures subséquentes de 3.4% à 9.7% pour une période de 48 à 60 mois (198, 213). Trois études ont décrit des ratios des risques instantanés pour le risque de refracture dans le groupe d'intervention par rapport à un groupe de contrôle. Ces HRs étaient de 0.67 (IC 95% [0.47-0.95]) pour une étude de type A, (suivi de 36 mois, nombre nécessaire pour traiter (NNT) de 20), de 0.44 (IC 95% [0.25-0.79]) pour une étude de type B (suivi de 24 mois), et de 0.49 (IC 95% [0.37-0.65]) pour une étude de type B (suivi moyen de 11 mois) (187, 211, 212). Une étude de type A ayant un suivi de 12 mois comparait une intervention dans un centre hospitalier à un groupe prospectif sans intervention dans un autre centre, ainsi qu'à un groupe rétrospectif sans intervention dans le même centre. Ils ont rapporté un OR du risque de refracture ajusté pour l'âge et le sexe de 0.40 (IC 95% [0.16-1.01]) vis-à-vis du groupe prospectif et de 0.38 (IC 95% [0.18-0.79]) vis-à-vis du groupe rétrospectif (178).

Il y a différentes façons d'identifier les fractures de fragilisation subséquentes, que ce soit au moyen de données cliniques (n=6), des dossiers médicaux électroniques (n=4), de données rapportées par le patient (n=3), des données administratives (n=2), ou bien d'un registre populationnel (n=1). L'une des deux études ayant utilisé des données administratives pour identifier les fractures subséquentes a utilisé un algorithme bien défini (213). Au moyen des données ontariennes pour les visites à l'urgence et d'hospitalisation, les fractures ont été identifiées avec des codes diagnostics des 9^e et 10^e révisions de la CIM en utilisant une période d'évaluation des doublons (180 jours) pour éliminer le risque qu'il ne s'agisse pas d'une nouvelle fracture. Ils ont inclus les sites de fracture de l'humérus, radius distal, hanche, colonne et du bassin. Ces données pourraient sous-estimer le taux de refracture puisque les auteurs ont seulement utilisé des données d'urgence et

d'hospitalisation en ne considérant pas les services médicaux en externe, ce qui peut être plus plausible pour des fractures comme celles des vertèbres (214). De plus, les auteurs n'ont pas, à notre connaissance, combiné les codes de diagnostic à un code de procédure médicale, ce qui augmente la validité de cette mesure (215-217). La seconde étude indique seulement que les auteurs classifient les fractures initiales et subséquentes selon la CIM-9 sans information additionnelle (212).

Ce qu'il faut retenir quant à l'ensemble des évidences visant l'efficacité en temps réel de FLSs est qu'aucun ECR n'a permis de démontrer un effet de diminution de la refracture dans le temps. Cette association, mesurée dans le cadre d'études observationnelles, doit être remise en question étant donné de courtes périodes de suivi (parfois moins d'un an) et des problématiques liées à la mesure de ces fractures tel qu'énoncé ci-dessus. Ces éléments, ainsi que diverses lacunes méthodologiques incluant la perte au suivi, limitent la possibilité d'inférer que la diminution de la refracture est causée par l'intervention.

2.4.2.6 Participation au suivi

La participation au suivi réfère à la proportion suivante :

Nombre d'individus ayant été rejoints ou vus pour le ou les appels/visites de suivi / nombre d'individus ayant intégré le FLS

Cet indicateur est moins connu et aussi moins rapporté par les chercheurs puisque plusieurs interventions portent sur une courte durée, avec des périodes de suivi de six mois en moyenne, particulièrement pour les modèles implantés dans le début des années 2000 (11). À ce sujet, seulement 14 études sur 32 ont des périodes de suivi systématique dans leurs interventions. Ces suivis peuvent être effectués grâce à un appel téléphonique ou une visite médicale et sont le plus souvent faits entre un intervalle de trois à six mois, puis annuellement.

Huit études indiquaient un taux de participation au suivi dans le temps, toutes les études étaient observationnelles (2011-2018). Six études de types A affichaient des taux de participation au suivi de 21% à 87.9% pour une période de six à 24 mois (174-176, 178, 192, 195), alors que deux études de type B rapportaient des taux de participation de 33.6% à 70% pour un suivi de 12 mois.

2.4.2.6.1 Introduction à la perspective des trajectoires de soins

L'intérêt de mesurer l'indicateur de participation au suivi clinique est de déterminer dans quelle mesure les patients adhèrent ou se conforment aux soins disponibles. En effet, l'utilisation continue des soins mis à leur disposition peut avoir un impact important sur l'usage des médicaments prescrits et leur efficacité thérapeutique. Nous nous sommes particulièrement penchés sur la manière de mesurer et de comprendre l'usage des soins longitudinaux dans notre programme d'intervention. C'est en étudiant des méthodes de modélisation pour les données longitudinales que nous nous sommes intéressés à la modélisation des trajectoires de soins.

Les trajectoires de soins ont été introduites il y a deux décennies dans le milieu de la recherche des disciplines de la sociologie et de la psychologie. Il s'agit de méthodes statistiques permettant d'identifier des trajectoires semi-paramétriques qui illustrent des schèmes différentiels au sein d'un groupe d'individus qui partagent des caractéristiques communes d'intérêt. Il y a plusieurs façons d'étudier les trajectoires de soins, celles-ci diffèrent principalement par leurs présuppositions (218).

À notre connaissance, aucune étude sur les programmes d'intervention en prévention des fractures de fragilisation n'a présenté des trajectoires de soins.

2.4.2.7 Autres issues

2.4.2.7.1 Mortalité

Les méta-analyses d'ECRs et d'études observationnelles indiquent une amélioration significative du taux de mortalité dans les FLSs par rapport à des groupes non exposés aux interventions au niveau des études observationnelles, mais non significatives, lorsque mesurées en fonction du professionnel qui gère l'intervention ni pour les ECRs (Tableau 8). L'hétérogénéité entre les études était majeure, ce qui compromet la crédibilité des résultats des méta-analyses.

Il est important de noter que la mortalité n'était pas l'objectif primaire de ces études, mais une issue secondaire. De plus, tel que mentionné précédemment, il s'agit d'une association observée qui n'est peut-être pas imputable de l'intervention en soi, mais d'une augmentation d'initiation de traitements pour l'ostéoporose, ce qui se traduit en diminution du risque de fracture de la hanche et diminue la mortalité associée. Toutefois, les auteurs des méta-analyses soulèvent que les périodes de suivi de ces études sont courtes pour étudier l'impact de l'intervention sur l'issue de mortalité toutes causes confondues (six- 12 mois).

Tableau 8. Recension des écrits des revues systématiques et méta-analyses sur l'impact de Services de Liaison pour Fractures sur l'indicateur de mortalité

Mortalité	Nb études	% groupe exposé à l'intervention	% groupe non exposé à l'intervention	Différence des risques (% , IC 95%)	I²
Wu et coll. 2018 (156)					
ECR	4			-2 (-6-3)	75.8
Observationnelle	11			-4 (-7- -1)	83
total	15	10.4	15.8	-3 (-5- -1)	81.2
Wu et coll. 2018 (11)					
MD	7			-3 (-7-1)	75.3
Infirmière	5			-4 (-9-1)	91.9
Autre	3			-2 (-9-4)	74.7

Abréviations : (ECR) essai clinique randomisé, (IC) intervalle de confiance, (MD) médecin, (Nb) nombre.

2.4.2.7.2 Biomarqueurs osseux

Seules deux études récentes ont rapporté des résultats sur la performance d'un FLS au moyen de biomarqueurs osseux. Ganda et coll. ont mesuré la désoxypyridinoline urinaire (uDPD) pour observer leur association avec la persistance et l'adhésion aux traitements anti-ostéoporotiques (208). Aucune étude à ce jour, hormis l'essai clinique de Naylor et coll. (121), n'a permis de déterminer que les biomarqueurs osseux peuvent être utilisés en contexte clinique pour suivre l'usage à long terme des médicaments pour l'ostéoporose (la persistance et l'adhésion). De plus, nonobstant une petite taille d'échantillon (n=57), les marqueurs urinaires sont sujets à une plus grande variabilité de leurs valeurs que les marqueurs sériques. Il est questionnable que les auteurs aient sélectionné le uDPD comme marqueur puisqu'il est rarement rapporté dans la littérature sur l'ostéoporose après 2005. En outre, une publication datée de 2009 rapporte que le uDPD n'est pas un marqueur significatif de la présence de l'ostéoporose chez les femmes post-ménopausiques (219).

L'étude de Van den Berg et coll. a utilisé les deux biomarqueurs recommandés par l'IOF (119, 122), soit le CTX-1 et le P1NP, afin d'obtenir un indicateur de la persistance à l'alendronate sur un an (209), ce en se basant sur les résultats de l'ECR TRIO (121). Malgré la mesure adéquate du changement minimal significatif (LSC) pour obtenir des seuils spécifiques à chaque marqueur et une revue de la littérature exhaustive sur le sujet, les résultats sont étonnants. En effet, ils ont

mesuré la persistance à l'alendronate au moyen de données administratives de services pharmaceutiques nationales du Pays-Bas. La persistance était dichotomique (oui/non), mais sa mesure n'était pas explicitement décrite. Pour une proportion de sujets (n=93) ayant complété le suivi et dont environ 75% étaient persistant au traitement selon les données administratives, > 88% des sujets étaient persistant au traitement selon les seuils de LSC (> 29% pour le CTX-1 et > 36% pour le P1NP). Ces résultats sont difficiles à interpréter puisqu'il s'agit d'un groupe de femmes post-ménopausique avec une fracture de fragilisation (âge moyen de 69.5 ans) et le pourcentage de changement des marqueurs a été mesuré sur un petit groupe de cette cohorte ayant complété le suivi de 12 mois (65 patients) et ayant eu une prise de sang pour mesurer les marqueurs. La perte au suivi a entraîné une perte de puissance statistique, ce qui résulte que cette étude présente des problèmes méthodologiques importants. De plus, l'ECR TRIO (voir section 2.2.7.3.2) sur lequel les auteurs se sont basés pour mesurer la persistance au moyen de biomarqueurs osseux, a été conduit chez des femmes post-ménopausiques avec une DMO ostéoporotique *ou* une DMO en ostéopénie combinée à un antécédent de fracture de fragilisation, plutôt qu'en prévention secondaire seulement.

2.4.2.7.3 Qualité de vie et capacité fonctionnelle

La qualité de vie et la capacité fonctionnelle sont des issues secondaires de trois études sur les FLSs. La qualité de vie (OptQOL (220)) et la capacité fonctionnelle des membres supérieurs (SF-12 (221), DASH (222)) ont été mesurées au moyen d'outils valides par une équipe de recherche en Alberta et rapportées dans deux publications sur la comparaison d'une intervention de type A à une intervention de type C. Dans la première étude, il n'y avait pas de différence entre les groupes pour la qualité de vie et la capacité fonctionnelle pour une période de six mois (184). Dans la seconde, l'issue principale était la mesure de l'adhésion au médicament dans le FLS, aucune différence n'avait été notée, et ce, avec les mêmes instruments, à T0, 12 et 24 mois de suivi (207). Toutefois, ce qui est intéressant et qui n'a pas été relevé par les auteurs est qu'il semblait y avoir une amélioration de la qualité de vie (physique) et de la capacité fonctionnelle dans le temps, soit entre T0 et les suivis. Une dernière publication a fait état de la qualité de vie au moyen du EQ-5D (223) et d'une échelle visuelle analogue. L'intervention de type A étudiée avait permis de noter une augmentation importante de la qualité de vie dans le temps (mesure à trois et 12 mois), soit +15-30% versus -16- +1% pour les groupes non exposés à l'intervention (178).

2.4.3 Les indicateurs de performance

En 2017, un webinaire présenté par Dr Kassim Javaid en collaboration avec l'initiative « Capture the Fracture » de l'IOF (167) a démontré le fonctionnement d'un FLS. Le chercheur déplorait le manque de standardisation dans la mesure des issues pour les FLSs, dont les principales incluaient les fractures subséquentes, l'investigation pour la DMO au moyen de la DXA, l'initiation de traitement et l'adhésion à ce dernier. Dans le but de mesurer la qualité de ces services à travers le monde en termes d'amélioration des issues chez des patients et de promouvoir l'amélioration de l'efficacité des FLSs au niveau individuel, des indicateurs clés de performance (ICPs) ont été proposés (224). Hormis les stratégies de prévention des chutes et les cours de balance et de force musculaire, ces ICPs sont du nombre de neuf et étaient mesurés de différentes manières ;

1. Complétude des données : le nombre de patients avec moins de 20% de données manquantes divisé par le nombre de patients au total.
2. Identification des cas de fracture de fragilisation : le nombre de cas enrôlés dans le service divisé par le nombre de cas éligibles OU se présentant pour une fracture de fragilisation dans le centre couvert.
3. Les fractures vertébrales : nombre de sujets avec une fracture vertébrale indexe (fait référence à la fracture initiale) divisé par le nombre de sujets ayant intégré le FLS. Calculer l'estimé selon le nombre de fractures vertébrales cliniques versus radiologiques.
4. Temps entre la fracture indexe et la première évaluation clinique dans le FLS, et ce, à l'intérieur de 12 semaines : nombre de cas évalués à l'intérieur de 12 semaines à partir de la fracture indexe divisé par le nombre de sujets ayant intégré le FLS.
5. Temps entre la fracture indexe et la première investigation au DXA pour mesurer la DMO, et ce, à l'intérieur de 12 semaines : nombre de sujets avec un test de DXA à l'intérieur de 12 semaines à partir de la fracture indexe divisé par le nombre de sujets ayant intégré le FLS et ayant obtenu une ordonnance pour un DXA. Ils suggèrent de stratifier l'estimation selon les tranches d'âges de < et > 75 ans.
6. Recommandation d'un traitement anti-ostéoporotique : nombre de sujets avec une recommandation de traitement divisé par le nombre de sujets ayant intégré le FLS. Ils suggèrent de stratifier l'estimation selon les tranches d'âges de < et > 75 ans.

7. Suivi des patients l'intérieur de 26 semaines : nombre de sujets ayant eu un suivi dans les 26 semaines suivant la fracture indexe divisé par le nombre de sujets ayant été référés ou eu une recommandation de traitement. Ils suggèrent de stratifier l'estimation selon les fractures de la hanche et les fractures qui ne sont pas de la hanche.
8. Initiation de traitement à l'intérieur de 26 semaines : nombre de sujets ayant initié ou continué un traitement dans les 26 semaines suivant la fracture indexe divisé par le nombre de sujets ayant été référés ou eu une recommandation de traitement (moins les patients décédés). Ils indiquent que cet indicateur peut être mesuré par le témoignage du patient, une revue clinique ou des données de services pharmaceutiques.
9. Adhésion au traitement à l'intérieur de 52 semaines : nombre de sujets continuant ou ayant changé de traitement dans les 52 semaines de la fracture indexe divisé par le nombre de sujets ayant été référés ou ayant eu une recommandation de traitement (moins les patients décédés). Ils indiquent que cet indicateur peut être mesuré par le témoignage du patient, une revue clinique ou des données de services pharmaceutiques.

En 2018, c'est au tour d'Ostéoporose Canada de publier un ouvrage sur les ICPs pour les FLSs canadiens par l'entremise de l'initiative « Make the first break the last » (225). Leur objectif concernant la recommandation des ICPs est de promouvoir l'évaluation de la qualité et de la performance des FLSs afin d'améliorer l'efficacité des services de façon itérative. Ce processus, appelé PDSA, soit la Planification d'un changement à la pratique (« Planification »), l'essai de ce changement (« Do »), l'étude des données obtenues de ce changement (« Study »), et Agir (« Act »), soit raffiner le modèle de l'intervention en conséquence. Ostéoporose Canada classe les ICPs en deux catégories ; les « de base » (*core*), soit les essentiels, et les « supplémentaires ». Les ICPs permettent donc de soulever les forces et faiblesses du FLS et d'assurer une amélioration continue des soins. Ils rapportent enfin que ces ICPs permettent de comparer la performance des différents FLSs au Canada.

Les ICPs de base incluent les « 3is » soit l'identification des fractures de fragilisation, l'investigation pour la fragilité osseuse et l'initiation de traitement. La mesure de ces indicateurs est similaire à celle de l'IOF, à l'exception de certaines différences notables. Par exemple, seuls les sites fracturaires de la hanche, du bassin, de l'épaule et du poignet sont pris en considération, alors que la mesure du nombre de fractures vertébrales est considérée comme exploratoire. L'évaluation

du risque fracturaire passe obligatoirement par un outil d'évaluation du risque (FRAX ou CAROC). Enfin, seulement les patients à haut risque selon la mesure du risque fracturaire doivent être considérés pour la mesure de l'initiation de traitement.

Les ICPs supplémentaires qu'Ostéoporose Canada recommande de mesurer et de rapporter sont de types démographiques : le sexe, l'antécédent et le nombre de fractures de fragilisation après 40 ans, le nombre de chutes dans la dernière année, le statut de traitement anti-ostéoporotique au moment de la fracture, et l'échec au traitement (au moins un an de traitement anti-ostéoporotique avant la fracture). Un autre ICP supplémentaire est l'initiation de traitement, mais seulement chez les sujets n'étant pas déjà sous traitement au moment de la fracture. La persistance et l'adhésion au traitement, la prévention des chutes et les fractures subséquentes sont d'autres ICPs supplémentaires. Les définitions de la persistance et de l'adhésion aux médicaments sont plutôt cliniques. Par exemple, la mesure de la persistance au traitement pouvait être définie par un maximum de sept mois de délai permis entre deux doses de dénosumab. Une mesure de l'adhésion au traitement proposée était l'utilisation de 80% des doses prescrites pour les médicaments à prise orale. Les auteurs n'indiquent pas explicitement quelle méthode de la mesure est la plus appropriée (rapporté par le patient, données de services pharmaceutiques, discussion avec le pharmacien, etc.). Pour l'indicateur de refracture, ils recommandent de surveiller les fractures de la hanche, du bassin, de l'épaule, de la colonne et du poignet. Également, la période de suivi recommandée est d'un ou deux ans.

2.4.4 Les évaluations économiques des programmes d'intervention

2.4.4.1 Types d'analyses économiques en santé

Contrairement aux devis de recherche communs ayant pour but de valider ou d'invalider une hypothèse de recherche tels que les ECRs et les études observationnelles, les évaluations économiques de la santé sont considérées comme des outils d'aide à la décision. En effet, elles ont lieu d'être seulement lorsque des données d'efficacité thérapeutique ou d'une intervention d'intérêt ont été publiées. Les analyses économiques sont souvent présentées sous forme de modélisation et de simulation, construites au moyen de données stochastiques et parfois disparates. Il est donc important de considérer les résultats d'une analyse économique en conjonction avec des données concernant l'efficacité. Il est également nécessaire de s'assurer de la qualité de l'analyse de par la définition de ses paramètres (issues et coûts), sa modélisation, son incertitude et sa transférabilité.

Ainsi, une analyse économique en santé cherche à estimer le lien entre l'argent investi et les bénéfices engendrés par cet investissement, soit l'efficacité d'une technologie ou d'une intervention.

Les analyses économiques en santé les plus courantes selon les données de la littérature sont présentées au Tableau 9. Elles comprennent deux composantes essentielles, soit 1) l'évaluation des coûts et des issues de santé, ainsi que 2) une comparaison entre une exposition d'intérêt et une non-exposition ou exposition de contrôle. Le groupe de contrôle doit correspondre à l'exposition probable d'un individu à risque d'exposition dans la pratique clinique usuelle ou dans la population (226).

Tableau 9. Méthode de mesure des paramètres obtenus selon chaque type d'analyse économique

Type d'analyse	Paramètres mesurés	Précisions
Coût-efficacité	Ratio coût-efficacité incrémental Coûts (A) – Coûts (B) / Issue de santé (A) – Issue de santé (B)	Utilisé lorsqu'il y a une issue commune d'intérêt aux groupes d'exposition comparés. Issues exprimées en unités naturelles.
Coût-utilité	Ratio coût-utilité incrémental Coûts (A) – Coûts (B) / AVAQ (A) – AVAQ (B)	Utilisé lorsque l'issue d'intérêt possède une composante de qualité et de quantité de vie. Avantage : permet la comparaison de plusieurs technologies/interventions évaluées.
Minimisation des coûts	Coûts (A) versus Coûts (B)	Utilisé lorsque les issues d'intérêt ont la même efficacité. Identifier l'option la moins coûteuse.
Coût-conséquence	Liste des coûts de A et de B Liste des conséquences de A et de B	Utilisé lorsqu'il n'y a pas d'issue commune d'intérêt aux groupes d'exposition comparés. Désavantage : difficile à interpréter.
Coût-bénéfice	Coûts (issue A) – Coûts (A) versus Coûts (issue B) – Coûts (B)	Estimation de la valeur monétaire des issues de santé. Utilisé lorsque l'efficacité des issues est difficile à estimer.

Abréviations : (AVAQ) années de vie pondérées par (ou ajustées pour) la qualité.

Depuis 2017, les types d'analyses économiques en santé privilégiées par l'Agence Canadienne des Médicaments et des Technologies de la Santé (ACMTS) et l'Institut National d'Excellence en

Santé et Services Sociaux (INESSS), soit l'équivalent de l'ACMTS au Québec, sont ceux de coût-efficacité et de coût-utilité (227, 228). Les études de minimisation des coûts sont utilisées lorsque les bénéfices des traitements/interventions comparés sont pratiquement les mêmes. L'étude de type coût-conséquence est une prémisse de presque toutes les études économiques puisqu'il est important de décrire les coûts et les conséquences dans chaque groupe de l'évaluation. Le devis de coût-bénéfice est celui le moins recommandé puisqu'il est ardu d'attribuer une valeur monétaire à un effet de santé.

Les ratios incrémentaux obtenus des études coût-efficacité/utilité sont interprétables de trois façons qui se transposent en quatre scénarios (Figure 5) : 1) une intervention d'intérêt est moins coûteuse et entraîne davantage de bénéfice (dominante), 2) une intervention d'intérêt est moins coûteuse et entraîne moins de bénéfice (coût-efficace), 3) une intervention d'intérêt est plus coûteuse et entraîne davantage de bénéfice (coût-efficace), 4) une intervention d'intérêt est plus coûteuse et entraîne moins de bénéfice (dominée) (226). Lorsqu'un ratio est coût-efficace, il faut déterminer le rapport selon lequel il est acceptable de payer pour obtenir ce bénéfice pour la société. Entrent alors en jeu les connaissances cliniques et thérapeutiques, ainsi que le coût d'opportunité pour prendre aider à la prise de décision. Le coût d'opportunité réfère à la valeur monétaire des options thérapeutiques qui apportent de plus grands bénéfices en santé et qui n'ont pas pu être payées selon l'enveloppe budgétaire disponible. Ce dernier réfère à la gestion de l'argent disponible pour un système selon les soins prioritaires et une saine allocation des ressources (227).

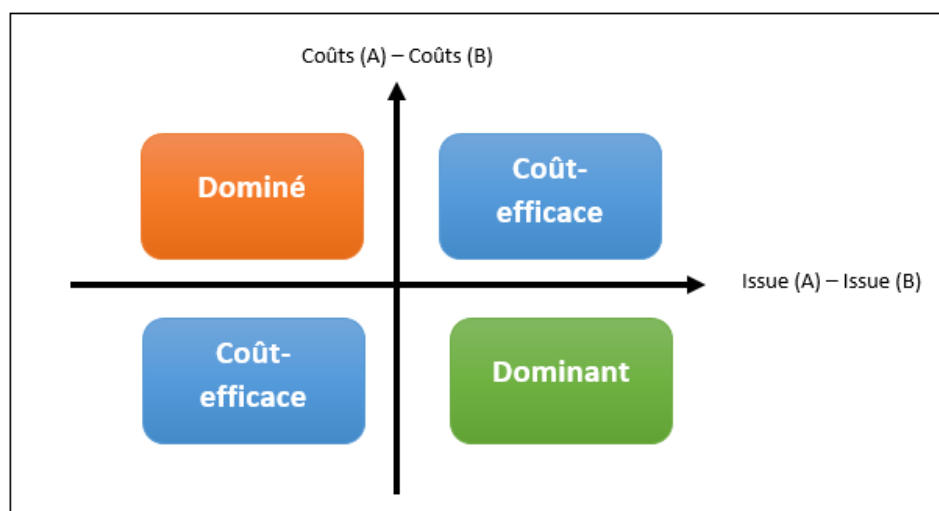


Figure 5. Interprétation des quatre scénarios possibles avec des méthodes d'analyse économique en santé de coût-efficacité et de coût-utilité pour une intervention/exposition étudiée par rapport à un comparateur. L'issue réfère à une issue de santé spécifique ou à des années de vie sauvées pondérées par la qualité.

2.4.4.2 Composantes des analyses économiques en santé

Afin de conduire une analyse économique en santé de manière adéquate, il est important de considérer les étapes suivantes soit 1) d'effectuer une revue de la littérature pertinente sur la maladie/condition d'intérêt ; 2) d'obtenir les données d'efficacité clinique de l'intervention/exposition d'intérêt; 3) de définir le groupe comparateur adéquat ; 4) d'identifier la méthode d'analyse appropriée ; 5) de définir l'horizon temporel du modèle, 6) de définir la structure du modèle ; 7) de définir la perspective de l'évaluation ; 8) d'identifier les intrants du modèle selon la population cible et l'efficacité de l'intervention/exposition, 9) de définir les états de santé ; 10) de déterminer les données d'utilisation des soins de santé et les coûts associés ; 11) d'évaluer la variabilité et l'incertitude du modèle avec des analyses de sensibilité et 12) d'évaluer la transférabilité des résultats. Ci-dessous sont présentées les définitions de quelques éléments clés des analyses économiques en santé.

Tel qu'indiqué plus haut, il est nécessaire d'établir un horizon temporel pour la modélisation économique en santé (226). Cet horizon détermine la durée selon laquelle les issues et les coûts seront mesurés. Pour les maladies chroniques, il est recommandé d'utiliser un horizon temporel couvrant la vie entière du patient.

La structure du modèle d'analyse économique en santé peut être présentée quantitativement au moyen d'une analyse décisionnelle. Ceci permet de structurer une problématique afin d'identifier une technologie ou une intervention favorable par rapport à une autre en termes d'efficience. Il s'agit donc de construire un arbre décisionnel qui débute par un nœud décisionnel dont le décideur/chercheur a simulé le choix de recevoir l'une des deux (ou plus) options d'exposition. Chaque branche qui s'en suit peut aboutir à un nœud de chance ou à un nœud terminal. Les nœuds de chance mènent à des conséquences mutuellement exclusives, alors que le nœud terminal mène vers une conséquence finale de la décision. Chaque branche de l'arbre décisionnel présente une probabilité pour laquelle la somme des branches sous un nœud de chance équivaut à 1. Les nœuds terminaux possèdent deux valeurs, soit les issues en termes d'unité naturelle, de coûts ou d'utilités,

et les coûts. Cette façon de procéder permet d'obtenir une issue et un coût total pour chaque branche de la décision initiale, et de pouvoir calculer une analyse économique. Ces arbres possèdent l'avantage de simplifier et de structurer la problématique de recherche, mais ils ne peuvent pas prendre en compte toutes les dimensions associées à une situation complexe.

Un autre moyen de structurer une analyse économique en santé est au moyen de modèles de Markov. Ces derniers permettent de modéliser des situations complexes qui nécessitent un nombre d'états de santé défini et des probabilités de transition entre ces états de santé. Alors qu'un arbre décisionnel inclut des nœuds de décision non récurrents, le modèle de Markov ouvre la possibilité de récurrence des états de santé dans le temps. Par exemple, pour une période de dix ans en fonction de l'horizon temporel choisi, la cohorte simulée débute dans le ou les états de santé initiaux, puis transige d'un état à l'autre en ayant la possibilité de rester dans l'état initial selon des probabilités prédéfinies. L'état de décès est dit « absorbant », c'est-à-dire qu'il ne permet plus aux individus de transiter à un autre état. Le modèle de Markov est souvent terminé lorsque tous les individus ont atteint l'état absorbant. Les transitions se produisent selon des cycles. La longueur de ces cycles doit être déterminée pour la modélisation, que ce soit en jour, en mois ou en année. Les probabilités de transition devront toutefois s'accorder avec la période des cycles (229).

La composante de la perspective de l'évaluation permet de déterminer quels paramètres en termes d'issues et de coûts seront sélectionnés (226). Les perspectives les plus connues incluent la perspective du système de santé, du tiers payeur et sociétale. Il pourrait également s'agir de perspectives à plus petite échelle, par exemple d'un centre hospitalier. La perspective du système de santé, soit celle recommandée par l'ACMTS (227), inclut les coûts directs assumés par le système public pour la dispensation de soins et le coût assumé directement par les patients. Des exemples de ces coûts incluent les services en urgence, d'ambulance, d'appareil médical, de médicaments, de services médicaux, des frais de déplacement ou de temps de travail non rémunéré. La perspective du payeur publique englobe celle du système de santé en ajoutant les coûts directs pour les services publics tout comme ceux des services sociaux. Enfin, la perspective sociétale englobe les deux précédentes perspectives, ainsi que les coûts de productivité, soit l'absence au travail liée à l'invalidité, le coût d'embauche d'un employé pour le remplacement, etc. Cette dernière perspective est celle recommandée par l'INESSS (228).

Du côté des issues de santé, il peut être pertinent de considérer la qualité de vie autant que la quantité de vie. La qualité de vie est multifactorielle, elle comprend les aspects physique, émotionnel, social, économique et spirituel. Elle est sujette à une grande variabilité intra et interindividuelle, ce qui la rend très subjective. Elle est souvent mesurée en clinique au moyen de questionnaires génériques ou spécifiques. Elle est à différencier de la mesure de l'utilité, soit la mesure de la préférence d'un individu pour un état de santé. L'utilité, une mesure qui varie de 0 à 1, permet ultimement de pondérer un résultat de quantité de vie par la qualité pour obtenir une unité d'évaluation économique en santé appelée l'année de vie sauvée pondérée par (ou ajustée pour) la qualité (AVAQ) (226). L'utilité est mesurée soit de façon directe avec des méthodes comme le pari standard, l'arbitrage temporel ou une échelle visuelle analogue. Il existe également des instruments de mesure indirecte de l'utilité, qui permet la mesure de la qualité de vie par la même (hybrides). Les plus connus sont le EQ-5D (223) et le SF-6D (230).

La composante de transférabilité réfère à la généralisation ou la validité externe dans un contexte épidémiologique (226). Il n'est pas possible d'inférer qu'une évaluation économique est transférable à un autre contexte considérant que les paramètres utilisés sont souvent spécifiques à un système de santé précis. Par exemple, au Québec les médicaments peuvent être couverts par une couverture publique et/ou privée qui diffère selon la situation du citoyen, toutefois le système de santé offre une couverture universelle. Ce système est différent des autres provinces du Canada.

L'actualisation permet d'ajuster les coûts et les effets mesurés dans un modèle économique qui s'échelonnent sur plusieurs années pour les préférences des individus dans le temps, ce qui résulte souvent en une diminution des coûts. On pourrait méprendre l'actualisation pour de l'inflation, alors qu'au contraire cette dernière entraîne l'augmentation des prix dans le temps. Les préférences sont définies par des habitudes de vies qui vont changer dans le temps selon plusieurs situations telles que le statut d'emploi, le plaisir, l'état de la santé, l'endettement, etc. Les théories économiques offrent l'hypothèse que la plupart des individus pensent posséder davantage d'argent plus tard dans le temps, ce qui les amène à préférer dépenser immédiatement que plus tard (231). Différents taux d'actualisation pour les coûts et les effets peuvent être utilisés en fonction du temps, mais également des différents systèmes de santé ont été utilisés, et ce, dépendamment du facteur temps, mais aussi du pays. Au Canada, l'ACMTS et l'INESSS recommandent d'utiliser un taux d'actualisation de 1.5% (227, 228), mais il n'est pas rare de voir un taux de 3% dans la littérature

scientifique canadienne traitant de l'économie de la santé. Dans le but d'évaluer la variabilité des résultats liée à l'actualisation des coûts et des effets, il faut faire varier le taux d'actualisation, souvent avec les valeurs de 0%, 1.5%, 3% et 5%. Cette façon de faire est souvent présentée avec les analyses de sensibilité.

2.4.4.3 Analyses de sensibilité

La robustesse des résultats des analyses économiques en santé doit être vérifiée. La robustesse des résultats comprend l'évaluation de deux éléments, soit la variabilité et l'incertitude. La variabilité réfère à la présence de vraies valeurs connues pour un paramètre choisi, alors que l'incertitude est observée lorsqu'il est impossible de savoir la façon dont un paramètre peut varier puisque sa vraie valeur nous est inconnue. L'incertitude peut être liée à la sélection des paramètres du modèle, ainsi qu'à la méthode d'évaluation économique.

Des analyses de sensibilité permettent de vérifier la robustesse des résultats (227). Puisque les modèles utilisent des paramètres fixes, il est important de les faire varier afin de prendre en compte tous les scénarios possibles. Ces analyses de sensibilité permettent de faire varier le « cas de base » afin d'envisager toutes les possibilités. Par exemple, dans un cas de figure pour lequel on évalue une population avec un âge moyen de 50 ans, il serait intéressant de savoir comment la variation de cet âge, entre 30 et 70 ans, impacte le résultat de l'analyse. Il s'agit d'analyses de sensibilité déterministes, selon lequel un paramètre est varié en gardant les autres paramètres fixes dans le modèle (232). Cette analyse peut être unidirectionnelle ou multidirectionnelle.

Des analyses de sensibilité probabilistes sont utilisées pour évaluer l'incertitude du modèle en attribuant une distribution de données pour chaque paramètre (232). Suivant ces probabilités, une simulation de Monte-Carlo est produite en choisissant une valeur pour chaque paramètre selon la loi de probabilité pour chaque distribution attribuée. Ces résultats sont générés sous forme de simulation pour 1000 à 10,000 individus. D'autres types d'analyses de sensibilité probabilistes existent. Ils peuvent être observés et interprétés au moyen de diagrammes de dispersion et de courbes d'acceptabilité. Dans les deux méthodes graphiques, le seuil de propension à payer est illustré comme outil d'aide à l'interprétation. Dans un diagramme de dispersion, plus les points sont dispersés, plus il y a d'incertitude. La courbe d'acceptabilité permet de connaître les probabilités d'être coût-efficace selon le seuil de propension à payer choisi.

2.4.4.4 Impact économique des interventions de prévention secondaire des fractures de fragilisation

Deux revues systématiques et deux revues narratives se sont intéressées aux études sur les évaluations économiques des FLSs (155, 162, 163, 233). La revue systématique la plus récente (2018) était dédiée aux études économiques sur les FLSs et a identifié 23 études sur ce sujet publiées entre 2000 et 2017 (233). Elles incluent les études de tous les types de devis de recherche pour identifier les FLSs avec de patients de 50 ans et plus. La qualité des études avait été évaluée au moyen de la liste de Drummond (234). Peu importe le pays ou l'intensité de l'intervention, celle-ci entraînait soit une économie de coûts pour un plus grand bénéfice, ou était coût-efficace à des ratios incrémentaux de coût-utilité (ICURs) allant de 3,023\$ à 112,877\$ US par AVAQ gagnée.

Des quatre études de type A et une étude de type B identifiées par Ganda et coll., trois permettaient de diminuer le nombre de fractures, ce qui se transposait en des économies variant de 23,000\$ AUS, 49,950\$ CA et 30.8\$ million US pour des périodes différentes et permettait de payer les frais encourus par les interventions (155). Ces analyses ne consistaient pas en des analyses économiques formelles et utilisaient des taux de fractures prédits plutôt qu'observés. Les deux autres études (type A et B) ont effectué des analyses coût-utilité complètes et ont obtenu des ICURs variant de ~6,000 à 30,000\$ (UK ou AUS) par AVAQ gagnée.

Une étude de Solomon et coll. aux États-Unis a évalué la coût-utilité d'un FLS simulé pour une population de femmes et d'hommes ayant eu une fracture de la hanche (235). Le scénario de base permettait de gagner 37.43 AVAQs pour une économie de 66,879\$ pour chaque groupe de 10,000 patients en comparaison à la pratique clinique usuelle. Le scénario qui considérait des valeurs moins favorables pour les intrants majeurs du modèle menait à un ICUR de 112,877\$ par AVAQ gagnée.

Au Canada, une équipe du Manitoba a publié un bon nombre d'études sur la coût-efficacité des programmes d'intervention en prévention secondaire des fractures de fragilisation, surtout pour des interventions à intensité faible ou modérée (types C et B) pour des fractures des extrémités du haut du corps (236-241). La plupart de ces études ont conclu à une économie des coûts et une plus grande quantité d'AVAQs et/ou de fractures évitées.

Une étude de Yong et coll. conduite en Ontario comparait une intervention de type C et une intervention de type A à la pratique clinique usuelle (242). Ils ont mesuré des ICUR de base de 19,132\$ par AVAQ gagnée pour l'intervention de type C, et de 5,720\$ pour l'intervention de type A.

2.4.5 Sommaire

La dernière partie de cette recension des écrits recensait les résultats des interventions pour la prévention de fractures de fragilisation, particulièrement en prévention secondaire avec les FLSs. Une emphase a été mise sur les issues qui se rapportent à des indicateurs de performance rapportés dans la littérature et en lien avec ceux qu'il est recommandé de mesurer par les instances.

Ce que l'on sait :

- 1- Les interventions de prévention secondaire étudiées ont mené à l'avènement du FLS, dont l'approche est privilégiée pour sa prise en charge par un professionnel de la santé dédié et multidisciplinaire ;

Ce qui est problématique :

- 1- La plupart des modèles d'intervention étudiés et implantés au niveau populationnel ont une intervention d'intensité minimale à modérée et un suivi des patients qui ne dépasse pas souvent les six mois ;
- 2- La recension des écrits fait état d'une amélioration des indicateurs de performance dans les FLSs en comparaison à ceux mesurés dans la population ou des groupes sans intervention. Toutefois, ces améliorations sont associées à des limites méthodologiques, sont grandement variables, et sont plutôt faibles dès qu'un FLS n'est plus de type A ;
- 3- Malgré l'implantation de ces programmes à large échelle, l'écart thérapeutique en ostéoporose fracturaire est toujours prévalent ;
- 4- Il y a un manque de standardisation dans le rapport des indicateurs de performance des FLSs ;

Ce qui reste à élucider :

- 1- Comment pallier à l'écart thérapeutique en ostéoporose fracturaire ;
- 2- Comment un suivi systématique longitudinal impacte les issues d'un FLS au niveau clinique, d'usage du médicament et économique ;
- 3- Quels sont les coûts d'implantation d'un tel programme ;
- 4- Quelles sont les difficultés d'implantation d'un tel programme.

2.5 PROBLÉMATIQUE DE RECHERCHE

L'ostéoporose, comme beaucoup d'autres maladies chroniques, est associée à un usage sous-optimal des médicaments qui visent à contrer cette maladie et prévenir les fractures de fragilisation. Dans une autre optique, cette maladie est davantage un défi de santé publique puisqu'elle est également sous-identifiée et sous-investigée. Pourtant, l'avènement d'une fracture de hanche chez les individus de 70 ans et plus peut mener à doubler ou tripler le risque de mortalité au courant de l'année suivant l'événement. Les autres types de fractures de fragilisation les plus courantes comme celles des vertèbres et du poignet augmentent significativement le risque de fractures subséquentes et sont accompagnées de déshabilité physique, de douleur chronique, de diminution de la qualité de vie et de perte d'autonomie.

Ceci étant dit, des interventions de prévention secondaire des fractures ont été identifiées comme stratégies de prédilection pour pallier à l'écart dans les soins pour l'ostéoporose. Une équipe de recherche en orthopédie à l'Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal en collaboration avec la Faculté de pharmacie de l'Université de Montréal a mis sur pied l'une de ces interventions, soit un FLS à haute intensité d'intervention avec une composante novatrice de suivi systématique avec accès rapproché à des soins dédiés. Cet ouvrage rapporte les résultats de l'étude approfondie de cette intervention.

L'état des connaissances rapporté précédemment met en perspective les écarts dans les connaissances et les problématiques auxquels ce programme de recherche s'attaque, plus précisément celui de l'écart thérapeutique en ostéoporose présent dans la population, le peu d'initiatives de prévention implantées dans une population canadienne, et le peu de stratégies étudiées qui incorporent les patients à un suivi systématique qui ont un accès rapproché à des soins dédiés.

Plusieurs évidences scientifiques mènent à penser qu'une intervention avec un niveau d'intensité plus élevé démontre une meilleure efficacité en comparaison à des niveaux d'intervention de faible intensité. Toutefois, les initiatives populationnelles de prévention secondaire se limitent à des modèles peu intensifs, sans ou avec un suivi court des patients dans le temps. Il en résulte des taux d'investigation pour la fragilisation osseuse et d'initiation de traitement supérieurs à ceux observés dans la pratique clinique usuelle, mais qui restent sous-optimaux (< 50%). Un autre pan de la problématique réside dans le rapport d'issues standardisées pour les différents programmes et

interventions étudiés. Malgré des recommandations de l'IOF et d'Ostéoporose Canada de rapporter des indicateurs clés de performance, les issues sont mesurées de façon disparate et elles sont rapportées de façon hétérogène.

L'usage des traitements anti-ostéoporotiques, particulièrement les agents prévenant la résorption osseuse à administration orale, est sous-optimal. Ces agents, pour la plupart prévenant la résorption osseuse, sont les médicaments les plus communément prescrits pour la prévention des fractures de fragilisation. Selon les résultats de plusieurs essais cliniques, il est clair que la réduction du risque fracturaire passe par la persistance et l'adhésion à ces agents dans le temps. Il importe donc de déterminer si notre intervention à haute intensité et de nature longitudinale permet de garder les patients sous traitement durant le suivi, mais également si leur degré de conformité à la posologie et aux instructions d'usage est optimal.

Les fractures de fragilisation entraînent des dépenses publiques faramineuses au Canada. Il faut donc être en mesure de mettre en place un programme d'apport de soins qui permet un bénéfice par rapport aux coûts qu'il engendre. Il importe aussi de déterminer dans quelle mesure nous sommes prêts à déboursier pour ce bénéfice. Il est également à prévoir que certains patients partagent des caractéristiques communes qui caractérisent leur plus grande utilisation des soins par rapport à d'autres patients. Nous nous sommes donc interrogés sur les trajectoires de soins du FLS et intéressés à l'impact économique qu'implique cette utilisation des soins.

CHAPITRE 3 : OBJECTIFS DU PROGRAMME DE RECHERCHE

Ce programme de recherche vise principalement à rapporter l'impact d'un programme de prévention secondaire des fractures de fragilisation, i.e. un FLS, bonifié d'un suivi systématique sur plusieurs issues cliniques, l'usage de médicaments et d'une évaluation économique sur les trajectoires de soins dans une population urbaine du Québec, Canada. Le FLS avait un niveau d'intensité d'intervention élevé, ce qui lui a valu un score « Gold » selon le cadre des meilleures pratiques cliniques de l'initiative « Capture the Fracture » de l'IOF (243).

L'impact longitudinal du FLS a été obtenu grâce à la mesure de divers paramètres cliniques et l'évaluation de leurs changements dans le temps (premier volet). Nous avons ensuite présenté l'évaluation de l'impact du FLS sur les paramètres de persistance et d'adhésion aux médicaments (deuxième volet). Enfin, l'identification des groupes de trajectoires de soins selon la présence aux visites de suivi systématique (troisième volet) nous a permis d'estimer l'impact du suivi sur l'utilisation et les coûts des soins de santé (quatrième volet).

Le FLS *Lucky Bone*TM a d'abord fait l'objet d'une publication afin de décrire son protocole, son devis, ainsi que les caractéristiques de la cohorte à T0 (section 5.1) :

Rationale, study design and descriptive data of the Lucky BoneTM Fracture Liaison Service.

Senay A, Perreault S, Delisle J, Morin SN, Raynauld JP, Banica A, Troyanov Y, Beaumont P, Jodoin A, Laflamme GY, Leduc S, MacThiong JM, Nguyen H, Ranger P, Rouleau D, Fernandes JC. Archives of Osteoporosis 2019; 14(1):19 (13 pages).

Nous avons choisi de procéder ainsi afin d'aider à définir et optimiser l'implantation du programme d'intervention. Cette stratégie a aussi été employée par l'équipe de recherche étant donné la grande quantité de détails liés à l'intervention.

3.1 PREMIERS OBJECTIFS DE RECHERCHE

L'objectif primaire de ce volet du programme de recherche est de rapporter l'impact du FLS *Lucky Bone*TM au moyen d'indicateurs clés de performance (ICPs) mesurés de façon prospective sur deux ans, et d'évaluer la différence entre T0 et chaque visite de suivi sur deux ans (3, 6, 12, 18 et 24

mois) pour divers paramètres cliniques mesurés de façon répétée dans le temps. Les indicateurs clés incluent :

- La participation au suivi systématique ;
- La remise d'une prescription pour un agent prévenant la résorption osseuse ;
- Le nombre d'ostéodensitométries effectuées lors du suivi ;
- L'incidence de fractures subséquentes.

Les paramètres cliniques longitudinaux évalués pour leur changement dans le temps par rapport à T0 sont les suivants :

- Les marqueurs de résorption et de formation osseuse sériques, incluant le CTX-1, l'ostéocalcine et la vitamine D ;
- Les scores des questionnaires de qualité de vie (SF-12 avec les composantes physique et mentale), de capacité fonctionnelle selon le site de la fracture initiale, soit le DASH pour les membres supérieurs, l'Oswestry pour la colonne, et le LEM pour les membres inférieurs, ainsi que la douleur au moyen d'une échelle visuelle analogue.

3.1.1 Hypothèses

Nous pensons que pratiquement tous les participants seront présents à au moins une visite de suivi et que le tiers se présenteront à toutes les visites de suivi. Nous postulons que le nombre de participants ayant obtenu une prescription pour un agent anti-ostéoporotique et effectué une ostéodensitométrie dans le FLS sera élevée. Également, nous pensons que l'incidence de fractures de fragilisation subséquentes sera sous les 5%.

Du côté de l'évolution des issues cliniques dans le temps, nous postulons qu'il y aura une diminution significative des valeurs de CTX-1 et d'ostéocalcine entre T0 et le suivi de six mois. Cette diminution sera maintenue sur les 18 mois suivants du suivi.

Pour les questionnaires autorapportés, une augmentation significative de la qualité de vie physique et mentale, une augmentation significative de la capacité fonctionnelle au membre fracturé, ainsi qu'une diminution significative de la douleur au membre fracturé sont attendues, ce de façon immédiate après T0. Ces changements seront maintenus dans le temps.

3.1.2 Publication

Performance of a Fracture Liaison Service in an orthopaedic setting: report of key indicators and improvement of longitudinal outcomes.

Senay A, Perreault S, Delisle J, Morin SN, Fernandes JC. Accepté au Journal of Bone and Joint Surgery (2019;00 :1-9).

3.2 SECONDS OBJECTIFS DE RECHERCHE

L'objectif primaire du second volet du programme de recherche consiste à estimer l'impact du FLS sur l'usage des agents anti-ostéoporotiques parmi les sujets ayant initié l'un de ces agents dans les trois mois suivants T0. Cet usage est défini par l'initiation des médicaments, la persistance et l'adhésion à ceux-ci pour une période d'un et deux ans, la réinitiation de traitement suite à la cessation (un an).

Ce volet comporte deux objectifs secondaires, soit l'identification des déterminants de l'usage sous-optimal des agents, et l'évaluation de l'effet de l'usage des traitements anti-ostéoporotiques (initiation et adhésion) sur l'évolution du marqueur de résorption osseuse CTX-1 pour une période d'un an.

3.2.1 Hypothèses

Nous postulons qu'un nombre élevé de patients ayant reçu une prescription pour un agent prévenant la résorption osseuse iront chercher le médicament en pharmacie communautaire (initiation). Nous pensons également que plus de la moitié des patients sous traitement prendront toujours leur médication après deux ans de suivi et que le niveau d'adhésion sera élevé. Dans un même ordre d'idée, le taux de réinitiation de traitement sera de plus de 50%.

Selon les données de la littérature, nous pensons que le tabagisme, un plus petit nombre de comorbidités et de comédications, et un score T d'ostéodensitométrie élevé seront des prédicteurs significatifs de la non-persistance et de la non-adhésion au traitement. Enfin, nous pensons qu'une diminution du niveau sérique de CTX-1 sera plus marquée chez les individus ayant initié un traitement anti-ostéoporotique que ceux n'en ayant pas initié, ce à six et 12 mois après T0. Chez les individus ayant initié le traitement, cette diminution sera plus grande chez ceux avec une

adhésion optimale (PDC \geq 80%) au médicament en comparaison à ceux ayant un usage sous-optimal (PDC < 80%).

3.2.2 Publications

1. Persistence and compliance to osteoporosis therapy in a Fracture Liaison Service: a prospective cohort study.

Senay A, Fernandes JC, Delisle J, Morin SN, Perreault S. Archives of Osteoporosis 2019; 14(1):87 (11 pages).

2. PMS90 – A bone resorption marker to monitor drug profile in patients with osteoporotic fractures.

Senay A, Perreault S, Delisle J, Morin SN, Banica A, Laflamme Y, Leduc S, Mac-Thiong JM, Ranger P, Rouleau D, Fernandes JC. Value in Health 2018;21: S303.

3.3 TROISIÈMES OBJECTIFS DE RECHERCHE

Le troisième volet du programme de recherche consiste à identifier les trajectoires d'adhésion au suivi systématique des patients pour une période de deux ans. Un objectif secondaire de cette partie est d'identifier les déterminants des groupes de trajectoires d'adhésion au suivi systématique.

3.3.1 Hypothèses

Nous pensons que trois groupes de patients ressortiront de la modélisation des trajectoires, soit \approx 30% des patients auront une présence élevée aux visites de suivi, \approx 30% auront une présence intermédiaire aux visites de suivi, et \approx 30% auront une présence faible aux visites de suivi.

Pour ce qui est des prédicteurs, être plus âgé, un plus grand nombre de comorbidités et de comédications, ainsi qu'un score T d'ostéodensitométrie faible (fragilité osseuse plus importante) seront des prédicteurs d'appartenir à un groupe de trajectoire d'adhésion au suivi élevée ou intermédiaire en considérant le groupe de trajectoire d'adhésion au suivi faible comme référence.

3.3.2 Publication

Trajectories of follow-up compliance in a Fracture Liaison Service and their predictors: a longitudinal group-based trajectory analysis.

Senay A, Fernandes JC, Delisle J, Morin SN, Nagin D, Perreault S. En revision par les pairs au journal BMC Health Services Research (septembre 2019).

3.4 QUATRIÈMES OBJECTIFS DE RECHERCHE

Le quatrième volet du programme de recherche a pour objectif principal d'évaluer l'impact économique des groupes de trajectoires de soins dans le programme d'intervention par rapport à la pratique clinique usuelle.

3.4.1 Hypothèses

Nous postulons que l'intervention aura un bénéfice en termes de qualité et de quantité de vie pour un coût égal ou moindre chez les individus du groupe de trajectoires d'adhésion au suivi élevée en comparaison au groupe de soins usuels. Ce rapport dominant ne sera pas observé pour les deux autres groupes de trajectoires, mais ils resteraient coût-efficaces en comparaison au groupe de soins usuels.

3.4.2 Publication

Economic evaluation of a Fracture Liaison Service according to systematic follow-up compliance trajectories: a cost-utility analysis.

Senay A, Fernandes JC, Delisle J, Morin SN, Dragomir A, Nazha S, Perreault S. Le manuscrit est en évaluation à Journal of Bone and Mineral Research (mars 2020).

3.5 PERTINENCE

L'objectif du premier volet du programme doctoral permettra de mesurer la performance clinique du FLS afin de déterminer s'il est comparable aux autres initiatives de prévention secondaire des fractures en termes d'efficacité de prise en charge.

L'objectif du second volet du programme doctoral est d'une grande importance dans cette thèse par l'application de diverses méthodes pharmacoépidémiologiques et biostatistiques, mais également pour permettre de suggérer si le programme de prise en charge a un impact bénéfique réel sur les sujets. En effet, l'usage optimal des agents anti-ostéoporotiques est essentiel à la diminution du risque de fractures de fragilisation. Par exemple, si dans un cas de figure nous

réussissons à obtenir des indicateurs de performance et une évolution des paramètres cliniques excellents, mais un usage sous-optimal des médicaments pour l'ostéoporose, alors l'évaluation de l'efficacité de ce programme pour considérer son implantation réelle n'aura probablement pas lieu d'être.

Le profil d'utilisation des soins par l'adhésion aux visites de suivi systématique du FLS ne se limitera probablement pas à un effet moyen. Il est donc intéressant de modéliser les différents groupes, classes ou trajectoires qui ressortent de cette participation afin de décrire les profils d'adhésion aux soins longitudinaux.

Enfin, il devient nécessaire de déterminer si une adhésion plus optimale au suivi systématique a un impact sur les bénéfices et les coûts engendrés par l'intervention. Ceci permettra de suggérer, le cas échéant, l'implantation de ce type de programme en milieu hospitalier au Québec.

CHAPITRE 4 : MÉTHODOLOGIE

4.1 LA COHORTE

4.1.1 Devis de recherche et contexte

En 2010, un FLS nommé *Lucky Bone*TM a été implanté dans les cliniques externes d'orthopédie de l'Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal et l'hôpital Jean-Talon. Son but ultime était de pallier à l'écart thérapeutique dans la prise en charge des fractures liées à l'ostéoporose et d'ainsi réduire la survenue de fractures subséquentes. Ce FLS avait une structure d'intervention nommée « 4i »; 1) identifier les patients avec une fracture de fragilisation, 2) investiguer ceux-ci pour une fragilité osseuse, 3) initier un traitement non pharmacologique et pharmacologique, 4) intégrer les patients à un suivi systématique longitudinal de haute intensité sur une période de deux ans. L'élaboration de l'intervention a été faite en accord avec les lignes directrices de pratique clinique d'Ostéoporose Canada (14, 51).

Ce programme a été évalué en utilisant un devis de recherche de cohorte prospective longitudinale. Les participants étaient recrutés prospectivement et les données étaient recueillies sur une période de suivi de deux ans.

4.1.2 Population à l'étude

Des femmes et des hommes de 40 ans et plus se présentant à l'un des deux sites hospitaliers de l'étude et ayant subi une fracture de fragilisation étaient éligibles à participer. Une fracture de fragilisation était définie comme une fracture de certains sites, survenue à la suite d'un trauma de basse amplitude ou de façon spontanée, soit un trauma qui ne causerait normalement pas une fracture. Ces traumas incluaient les chutes de hauteur, les chutes d'une position assise, les chutes d'une position horizontale et les chutes de 3 marches et moins. Les sites de fracture sélectionnés étaient les suivants ; vertèbre, hanche, bassin, humérus, poignet, radius/ulna, olécrâne, sternum, sacrum, clavicule, omoplate, cote, fémur, tibia/péroné, cheville.

Les critères d'exclusion de l'étude étaient d'avoir moins de 40 ans, d'avoir une fracture ouverte ou une fracture survenant suite à un trauma de haute amplitude (accident de voiture, accident de bicyclette, etc.), une fracture pathologique (cancer ou traitement pour le cancer), une insuffisance rénale déterminée par une clairance à la créatinine de 30ml/min et moins, des troubles cognitifs,

être enceinte ou allaiter, ainsi qu'une incapacité à répondre à un questionnaire en français ou en anglais. Les individus ayant une fracture en haut du cou, des mains, des pieds ou de la rotule n'étaient pas éligibles à l'étude.

4.1.3 Recrutement

Le recrutement des participants a débuté le 1^{er} juillet 2010 et s'est terminé le 30 juin 2013. Chaque patient étant suivi sur une période de deux ans, l'étude s'est terminée le 30 juin 2015. L'Hôpital du Sacré-Cœur étant le site hospitalier le plus grand, 81.2% de la cohorte a été recrutée à ce site, laissant 18.8% de recrutement à l'Hôpital Jean-Talon. Le processus de recrutement consistait à consulter les dossiers médicaux des patients ayant une visite en clinique externe d'orthopédie afin d'identifier des cas potentiels de fracture de fragilisation. Ces patients étaient ensuite rencontrés afin de valider le mécanisme de fracture et les critères d'inclusion/exclusion. Les individus éligibles étaient informés de l'étude et invités à participer. Une première évaluation clinique (T0 ou « baseline ») était effectuée pour ceux et celles qui consentaient à la participation suite à la lecture et la signature du formulaire de consentement. Les participants potentiels pouvaient être identifiés par le personnel des cliniques (chirurgiens, résidents, infirmières), mais l'ensemble des tâches du FLS était assuré par les infirmières cliniciennes dédiées au programme d'intervention.

Une dérogation au protocole a été permise afin de recruter quelques patients ayant subi une fracture du pied puisqu'ils/elles présentaient des facteurs de risques importants d'ostéoporose, par exemple un antécédent de fracture de fragilisation ou une DMO faible.

4.1.4 Intervention

Deux infirmières cliniciennes ont été engagées pour veiller à la prise en charge du FLS, soit le recrutement des participants, les évaluations cliniques, les prises de sang, les consultations avec les médecins de famille et les spécialistes, la recommandation de traitement et d'habitudes de vie, ainsi que le suivi longitudinal à long terme. Elles avaient également pour rôle la collecte de données cliniques au moyen de formulaires, de questionnaires et de rapports médicaux qu'elles joignaient à un dossier gardé sous clé. Une infirmière clinicienne spécialisée, ou coordonnatrice dédiée, était responsable de superviser les infirmières cliniciennes du FLS et veillait au bon déroulement de l'étude, par exemple en validant l'entrée des données. Les infirmières cliniciennes ont suivi une formation totalisant un nombre de 6 heures sur la maladie et le diagnostic de l'ostéoporose et des

fractures de fragilisation, les traitements pharmacologiques disponibles, la prévention secondaire des fractures, ainsi que l'algorithme de prise en charge du FLS.

Les intervenants secondaires du programme incluaient d'abord des assistants de recherche responsables de l'entrée des données dans une base de données construite sur mesure pour le projet de recherche par des consultants externes. Lorsqu'il y avait recommandation de traitement, une prescription était émise par un chirurgien orthopédique de l'une des cliniques. Certains participants pouvaient être référés à un spécialiste des maladies osseuses (rhumatologie ou médecine interne) au besoin.

Suite à l'inclusion des participants, des données démographiques et cliniques étaient collectées incluant les antécédents médicaux, familiaux et de fractures, le descriptif de la fracture indexe (fracture initiale), les habitudes de vie et la médication actuelle. Un calcul du risque fracturaire était effectué au moyen de l'outil d'évaluation du risque de fracture sur 10 ans FRAX®. Les patients étaient également envoyés en radiologie afin d'effectuer un rayon X de la colonne afin d'identifier un antécédent de fracture des vertèbres. Ces fractures étaient définies dans le rapport du radiologiste comme une compression vertébrale de 25% ou plus. Chez les patients n'ayant pas un test d'ostéodensitométrie dans l'année précédant T0, une ordonnance pour une ostéodensitométrie était donnée aux participants puisque ces machines (DXA) ne sont pas disponibles en milieu hospitalier. La définition de l'OMS pour le diagnostic de l'ostéoporose était utilisée (43). Malgré que l'examen soit couvert par le système de santé publique, le participant devait prendre un rendez-vous en clinique privée afin d'effectuer l'examen dont le rapport était faxé au FLS par la suite. Toutefois, puisque le participant avait déjà souffert une fracture de fragilisation, il était possible de remettre une prescription pour un agent prévenant la résorption osseuse à l'évaluation T0. Enfin, un prélèvement sanguin était effectué ou ordonné, selon que le patient soit à jeun, afin de mesurer des éléments sériques selon les recommandations des lignes directrices pour le diagnostic et la prise en charge de l'ostéoporose (14, 35).

Une évaluation des habitudes vie en termes de consommation d'alcool, de statut tabagique, de niveau d'activité physique et de consommation de calcium était compilée. Des questionnaires de qualité de vie, de capacité fonctionnelle au membre fracturé et de douleur étaient remplis par les participants. La qualité de vie était mesurée au moyen du questionnaire autoadministré générique *Short Form 12* (SF-12), comprenant 12 items sur la qualité de vie physique et mentale. La capacité

fonctionnelle au membre fracturé était évaluée au moyen de trois questionnaires autoadministrés validés, soit le *Quick DASH (Disabilities of the arm, shoulder and hand)* pour les membres supérieurs, le Oswestry pour la colonne et le tronc, ainsi que le LEM (*Lower Extremity Measure*) pour les symptômes reliés aux membres inférieurs. Quant à l'évaluation de la douleur, une échelle visuelle analogue (VAS) avec intervalle de 0 à 10 était remplie par le patient. L'interprétation de ces questionnaires se trouve à la section 4.2.1.4.2.

Il était nécessaire de référer certains participants en rhumatologie ou en médecine interne pour les raisons suivantes : 1) avoir rencontré tous les critères d'inclusion à l'étude, mais avoir moins de 50 ans, 2) un bilan sanguin anormal, 3) une contre-indication aux agents prévenant la résorption osseuse, ou 4) une exposition à un agent anti-ostéoporotique lors de la fracture indexe. Lorsqu'il y avait recommandation de traitement, une prescription pour un bisphosphonate oral (risédronate 35 mg une fois par semaine ou alendronate 70 mg une fois par semaine) accompagné de suppléments de vitamine D3 oral (10,000 UI par semaine) et de carbonate de calcium oral (500 mg deux fois par jour) était remise. Les alternatives de traitement prescrites par les spécialistes incluaient les médicaments d'exception suivants : l'acide zolédronique intraveineux (5 mg/ 100 ml pour un an), le denosumab sous-cutané (60 mg par 6 mois) et la tériparatide sous-cutanée (20 mcg par jour sur deux ans). Le coût de ces médicaments était couvert soit par la Régie de l'Assurance Maladie du Québec (RAMQ) ou par les compagnies d'assurance privées, à l'exception des médicaments d'exception qui nécessitent une autorisation gouvernementale avant sa dispensation.

L'évaluation à T0 se terminait par une courte séance d'information et d'information sur les recommandations pour de saines habitudes de vie en diminuant la consommation d'alcool, en cessant l'usage de tabac, en ayant une activité physique régulière et en intégrant des éléments riches en calcium dans la diète quotidienne. Des stratégies de prévention des chutes étaient également discutées.

Pour le suivi systématique, des visites à 3, 6, 12, 18 et 24 mois étaient cédulées. Hormis une évaluation clinique et de l'état de santé, les infirmières procédaient à des prélèvements sanguins pour suivre l'usage du traitement avec des biomarqueurs osseux. Des seuils cliniques étaient ciblés pour avoir une indication de l'usage des agents prévenant la résorption osseuse et des suppléments : le biomarqueur de résorption osseuse CTX-1 devait être sous 0.3 ng/ml, le biomarqueur de formation osseuse ostéocalcine devait être entre 1 et 18 ng/ml et la vitamine D sérique (25-OH D)

devait être plus grande ou égale à 80 nmol/l. D'autres examens pouvaient être effectués à des visites spécifiques. Les infirmières surveillaient les effets indésirables au traitement, la persistance et l'adhésion rapportés par les patients, et administraient les questionnaires de qualité de vie, de capacité fonctionnelle et de douleur. Tous les rapports de bilans sanguins et de radiologie étaient acheminés au médecin de famille, si applicable, ainsi qu'une lettre les informant de l'intégration de leur patient à l'étude. Le Tableau 10 présente la chronologie des différentes évaluations et procédures effectuées durant le suivi de l'intervention. Davantage de détails sur les variables et leurs définitions sont trouvés dans le Tableau 11 ci-dessous.

Tableau 10. Chronologie des évaluations et procédures durant le suivi dans le cadre de l'étude de cohorte prospective Lucky Bone™

Variables	Temps de collecte					
	Temps 0	3 mois	6 mois	12 mois	18 mois	24 mois
Sociodémographique	x					
Antécédents médicaux	x					
Antécédents de reproduction	x					
Antécédents familiaux	x					
Fracture indexe	x					
Évaluation du risque fracturaire (FRAX, DMO, rayon X)	x					x (rayon X)
Bilan sanguin	x	x	x	x	x	x
Habitudes de vie	x	x	x	x	x	x
Médication courante	x	x	x	x	x	x
Fractures subséquentes		x	x	x	x	x
Prescription		x	x	x	x	x
Persistance au traitement		x	x	x	x	x
Adhésion au traitement		x	x	x	x	x
Questionnaires	x	x	x	x	x	x

Abréviations: (DMO) densité minérale osseuse.

4.1.5 Sources de données

Les données démographiques et cliniques ont été recueillies des témoignages des patients, des dossiers médicaux, des listes de pharmacie ou directement du pharmacien, et des rapports d'examens médicaux. Le patient était rencontré lors d'une visite en clinique externe d'orthopédie par les infirmières préalablement formées pour ces entrevues. Les données étaient collectées avec des formulaires sur papier pour être entrées dans une base de données électronique construite avec

une interface similaire aux questionnaires pour en faciliter la saisie et réduire le risque d'erreur de saisie. Les fichiers de données cliniques étaient extraits sous forme de fichiers Excel et déposés sur un serveur universitaire protégé, préalablement à leur nettoyage. Certaines variables étaient nominales (informations démographiques par exemple) ou continues (IMC, etc.), d'autres étaient sous forme d'échelle (niveau d'activité physique = aucun, léger, modéré, élevé), ou dichotomiques (statut tabagique = oui/non).

À la suite de l'étude, des données administratives ont été obtenues du gouvernement du Québec afin de compléter et de contrôler les données cliniques colligées. Il s'agit des données administratives de la base de données de la RAMQ qui compile des informations sur les services médicaux (diagnostics et procédures médicales) pour tous les résidents de la province de Québec. Cette base de données compile également les frais de services des médecins spécialistes et omnipraticiens pour les visites médicales, l'urgence et autre procédure en utilisant les codes de facturation des médecins (244, 245). Cette base de données offre aussi les données de dispensation des services pharmaceutiques en pharmacie communautaire pour les assistés sociaux, les travailleurs et leurs familles sans couverture privée d'assurance-médicaments, ainsi que plus de 80% des individus âgés de 65 ans et plus, soit près de 45% des habitants de la province (246). On y retrouve donc la date de dispensation en pharmacie, le nom du médicament (codé), le dosage, la formulation, la quantité et la durée de prescription.

Des données sur les hospitalisations d'un registre du Ministère de la Santé et Services Sociaux du Québec (MED-ECHO) ont également été obtenues. Ce registre présente des informations sur les hospitalisations des résidents du Québec selon le site hospitalier, les dates, la durée, ainsi que les causes reliées à l'hospitalisation. Cette source d'information ne comprend pas les données sur les dispensations de médicaments en milieu hospitalier. Enfin, des données sur la date de décès ont été obtenues. Un tableau des variables retrouvées dans ces bases de données est présenté à l'annexe 3. Les diagnostics de bases de données administratives sont présentés sous forme de codes suivant la CIM, 9^e révision pour les services médicaux. Pour les diagnostics en milieu hospitalier, les CIM-9 étaient utilisés jusqu'au 31 mars 2006, puis la 10^e révision à partir du 1^{er} avril 2006. Les procédures médicales sont classifiées selon la Classification Canadienne des Diagnostics, Thérapeutiques, et Procédures Chirurgicales (CCP) jusqu'au 31 mars 2006, alors que la Classification Canadienne des Interventions en Santé (CIHI) est utilisée depuis le 1^{er} avril 2006. Ces données ont été obtenues

pour toute la durée de l'étude, ainsi que 5 ans avant T0 pour les services médicaux et hospitalisations, et 1 an avant T0 pour les services pharmaceutiques.

Comme la cohorte avait un âge moyen de 63 ans, il était important de recueillir des données de services pharmaceutiques pour les patients avec une couverture privée. Ceci fut possible grâce à une base de données d'informations centralisée du Québec nommée ReMed (247). Cette source d'information recueille les données de dispensations pharmaceutiques en pharmacie communautaire pour les résidents québécois avec une couverture privée d'assurance-médicaments sur une base volontaire. Ce service était donc offert aux participants concernés et 63.9% de la cohorte a signé le formulaire de consentement à ReMed. Un tableau des variables retrouvées dans cette base de données est présenté à l'annexe 3.

Les données administratives ont été dénominalisées avant d'être fusionnées avec les données cliniques au moyen de codes attribués aux patients durant l'étude. Cette liste de codes n'était accessible qu'au statisticien et à l'étudiante au doctorat. Chez les participants ayant demandé d'être retirés de l'étude, les données ont été censurées à la dernière visite de suivi de chaque patient. Plusieurs études ont validé l'utilisation de données administratives au Québec pour identifier des fractures et des blessures chez les personnes vieillissantes (215-217), ainsi que pour conduire des études en pharmacoépidémiologie en utilisant les données de services pharmaceutiques et des codes diagnostics (248-250).

4.1.6 Définition des variables

Les données cliniques ainsi que leur définition sont présentées dans le Tableau 11, tiré du matériel supplémentaire de la publication à la section 5.1. Elles sont présentées selon la source de données et le temps de collecte durant le suivi.

Tableau 11. Définitions, sources, temps et méthode de collecte des données cliniques et administratives dans le cadre de l'étude de cohorte prospective Lucky BoneTM

Variable	Temps de collecte	Source de données	Précision/Unité de mesure
Sociodémographique Âge, sexe, ethnie, médecin de famille, plan d'assurance maladie, statut de vie	T0	Rapporté par patients	(1) Ethnie: caucasien, hispanique, noir, asiatique, amérindien, arabe/indien, autre (2) Médecin de famille: oui/non (3) Plan d'assurance: privé ou public (4) Statut de vie: habite seul, avec un proche, en communauté

Indice de masse corporelle Taille, poids	T0	Rapporté par patients	Taille en mètres, poids en kilogrammes, indice de masse corporelle en kg/m ²
Antécédents médicaux Cardiovasculaire, cérébro-vasculaire, musculo-squelettique, endocrine, hépatique, rénal, inflammatoire intestinal, maladies neuromusculaires, digestives, troubles de l'alimentation, cancer, événements vasculaires, déficiences de la vision et de l'ouïe, fractures	T0	<ul style="list-style-type: none"> • Rapporté par patients • Dossier médical • RAMQ/MED-ECHO 	<ol style="list-style-type: none"> (1) Oui/non, autres (spécifier) (2) Maladies cardiovasculaires: hypertension, cholestérol, infarctus du myocarde, angine (3) Maladies cérébro-vasculaires: AVC (4) Maladies musculo-squelettiques: ostéoporose, arthrose, arthrite rhumatoïde, scoliose, maladie de Paget (5) Maladies endocrines: diabète (type I ou II), hypothyroïdie, hyperthyroïdie (6) Maladies hépatiques: maladies du foie (7) Maladies rénales et pierres aux reins (8) Maladies inflammatoires de l'intestin: maladie de Crohn, colite ulcéreuse (9) Maladies neuromusculaires: Parkinson, sclérose en plaques (10) Maladies digestives: reflux gastro-intestinal, dyspepsie, ulcère gastrique/duodénal (11) Cancer: sein, prostate, utérin (12) Événements vasculaires: phlébite, thrombophlébite
Antécédents de reproduction (femmes seulement) Ménopause, hystérectomie, ablation des ovaires	T0	<ul style="list-style-type: none"> • Rapporté par patients • Dossier médical 	Oui/non
Antécédents familiaux Ostéoporose, ostéopénie, fractures	T0	<ul style="list-style-type: none"> • Rapporté par patients 	Oui/non, mère/père
Fracture indexe Site, mécanisme de blessure, traitement, date de l'événement, date de congé de l'hôpital, destination	T0	<ul style="list-style-type: none"> • Rapporté par patients • Dossier médical • RAMQ/MED-ECHO 	<ol style="list-style-type: none"> (1) Traitement: chirurgie, plâtre, attelle, autre (2) Destination: maison, centre de réhabilitation, établissement de soins de longue durée, autre
Évaluation du risque fracturaire FRAX, mesure de la DMO, mobilité, rayon X de la colonne, référence à un spécialiste	T0 24mo: répète rayon X de la colonne	Personnel du FLS	<ol style="list-style-type: none"> (1) FRAX mesuré comme % de risque de fracture majeure et de la hanche au site suivant: https://www.shef.ac.uk/FRAX/tool.aspx?country=19 (2) DMO mesurée au moyen de l'absorptiométrie biphotonique à rayons X (DXA) et rapportée comme score T au col fémoral et à la colonne (rapport du radiologiste) (3) Mobilité: aucune, canne, béquilles, marchette, chaise roulante, autre (avant et après la fracture) (4) Référence: oui/non; spécialiste des maladies osseuses, soit la rhumatologie ou la médecine interne

Bilan sanguin Hématologie, analyse des protéines, biochimie clinique, endocrinologie	T0: 1-4 3mo: 2 6mo: 2,3,4 12mo: 2,3 18mo: 2,3 24mo: 2,3,4	Personnel du FLS	<u>Les collectes de sang sont effectuées entre 8:00 et 10:00, à jeun</u> (1) Hématologie, fonction rénale, fonction hépatique, sédimentation, alanine aminotransférase (ALT), aspartate aminotransférase (AST), Gamma GT, testostérone, (hommes seulement), albumine, hormone thyroïdienne (TSH), électrophorèse de protéines, hormone parathyroïdienne (PTH), protéine C réactive (2) 25OHD (vitamine D sérique) (3) Phosphore, créatinine, calcium, phosphatase alcaline, télopeptide C terminal du collagène de type I (CTX-1) (4) Ostéocalcine
Habitudes de vie Activité physique, diète, consommation de calcium, d'alcool, de caféine et tabagique	T0 + toutes les visites de suivi	Personnel du FLS	(1) Activité physique: oui/non, un peu ou pas, faible, modéré, intense, fréquence, durée, type d'activité durant le travail et durant le temps personnel (2) Diète: très bonne, bonne, passable, mauvaise (3) Calcium: mesuré avec le score CoConut (4) Caféine: oui/non, fréquence, nombre de tasses (par jour et semaine) (5) Alcool: oui/non, vin, bière ou alcools forts, fréquence, nombre de verres (par jour et semaine) (6) Statut tabagique: oui/non (présent, passé), régulier/occasionnel, nombre de cigarettes par jour, années d'exposition au tabac, exposition à la fumée secondaire
Médication courante Prescrite, non-prescrite, à risque pour l'OP	T0 + toutes les visites de suivi	<ul style="list-style-type: none"> • Rapporté par patients • Liste de pharmacie • RAMQ et ReMed 	(1) Nom, indication, date d'initiation et de fin de la prescription, dose, route d'administration, fréquence (2) Médications spécifiques: médicaments pour la thyroïde, phénytoïn/phénobarbital, héparine, lithium, tamoxifène, fluorure, diurétiques/thiazides, laxatifs, corticostéroïdes
Fracture subséquente Site, mécanisme de blessure, date de l'événement	Toutes les visites de suivi	<ul style="list-style-type: none"> • Rapporté par patients • Dossier médical • RAMQ/MED-ECHO 	Oui/non, site, date de l'accident, mécanisme de blessure
Prescription Bisphosphonate, suppléments, agent biologique, statut, durée du traitement, effets indésirables	Toutes les visites de suivi	<ul style="list-style-type: none"> • Personnel du FLS • Liste de pharmacie • RAMQ et ReMed 	(1) Remise ou renouvellement (2) Bisphosphonates: alendronate, risédronate, acide zolédronique, dénosumab, téraparatide, calcitonine, étidronate, raloxifène (3) Suppléments: calcium, vitamine D (4) Statut: courant, changement, discontinué, interrompu, jamais initié
Persistance au traitement Raisons de non-persistance	Toutes les visites de suivi	<ul style="list-style-type: none"> • Rapporté par patients 	(1) Mesurée avec le témoignage des patients (oui/non) et les données administratives (2) Raisons: effets indésirables, sentiment que le traitement est inutile, inquiétudes reliées à

		• RAMQ et ReMed	l'innocuité, fardeau financier, inconvénients reliés à la posologie, polypharmacie, autre
Adhésion au traitement Raisons de non-adhésion	Toutes les visites de suivi	• Rapporté par patients • RAMQ et ReMed	(1) Mesurée avec le témoignage des patients (oui/non) et les données administratives (2) Raisons: effets indésirables, oubli, parti de la maison, changement de routine, inquiétudes reliées à l'innocuité, fardeau financier, mauvaise compréhension de la posologie, médication supervisée par une tierce partie, recommandation d'arrêt par le médecin
Questionnaires Qualité de vie, capacité fonctionnelle, douleur	T0 + toutes les visites de suivi	Rapporté par patients	Auto-administré (1) Qualité de vie: SF-12 (mentale et physique) (%) (2) Capacité fonctionnelle au membre fracturé: DASH (membres supérieurs), LEM (membres inférieurs) (%), Oswestry (colonne/tronc) (catégoriel) (3) Douleur: échelle visuelle analogue (/10)
Usage des services de santé Date du service, détails du professionnel de la santé, type de service médical, diagnostic, région de l'octroi des soins, le nombre d'actes médicaux	5 ans avant T0 + toutes les visites de suivi	RAMQ	Maladies, troubles de santé, conditions et symptômes classifiés selon le <i>International Classification of diseases</i> (ICD), 9 ^{ième} révision
Hospitalisation Date d'admission, date de congé, région de l'octroi des soins, type de soins, date de l'accident, diagnostic, durée de l'hospitalisation, type de services médical, interventions	5 ans avant T0 + toutes les visites de suivi	MED-ECHO	Maladies, troubles de santé, conditions et symptômes classifiés selon le <i>International Classification of diseases</i> (ICD), 9 ^{ième} et 10 ^{ième} révisions
Services pharmaceutiques Date du service, nom du médicament, classe thérapeutique, formulation, teneur, durée du traitement, quantité, détails du prescripteur	1 an avant T0 + toutes les visites de suivi	RAMQ et ReMed	Médicaments classifiés selon le code de dénomination commune et le <i>drug Identification Number</i> (DIN) assigné par Santé Canada
Décès Date	Toutes les visites de suivi	RAMQ	
Coûts	5 ans avant T0 + toutes	• RAMQ et ReMed	Coûts en dollars canadiens

Coût des médicaments dispensés, montants facturés pour services médicaux, salaire des infirmières du FLS, coûts reliés au FLS	les visites de suivi (1 an avant T0 pour les coûts des médicaments)	• Personnel du FLS
---	---	--------------------

Abréviations : (DMO) densité minérale osseuse, (FLS) Service de Liaison pour Fractures, (mo) mois, (RAMQ) Régie de l'assurance maladie du Québec, (T0) temps 0.
RAMQ, MED-ECHO et ReMed réfèrent aux bases de données administratives du Québec.

Les codes CIM-9, CIM-10 et les codes de procédures médicales spécifiques à chaque site pour l'identification des fractures dans les bases de données administratives sont présentés au Tableau 12, tiré du matériel supplémentaire de la publication à la section 5.1.

Tableau 12. Codes diagnostics de la classification internationale des maladies, 9^e et 10^e révisions, et codes de procédures médicales utilisés pour identifier les sites de fracture de fragilisation

Site de fracture	CIM-9	CIM-10	Codes de procédures médicales spécifiques
Avant-bras/coude	813.0-813.3	S52.00-S52.02, S52.08-S52.12, S52.18-S52.20, S52.30, S52.40, S52.70, S52.80, S52.90	18041, 18042, 02651, 02652, 18043, 02612, 02636, 02624, 02649, 02570, 02571, 02586, 02587, 02589, 02599, 02595, 02569, 02585, 02588, 02645, 02653, 02769, 02768, 02361, 02770
Poignet	813.4, 813.5, 814.0, 814.1	S52.5, S52.6, S62.0, S62.1, S62.8	02618, 02642, 02620, 02643, 18048, 18102, 18053, 18045, 18046, 18047, 02654, 02735, 02736, 18064, 18065, 18152
Épaule/humérus	810, 811, 812	S42	02559, 02537, 02536, 18141, 02605, 02568, 02630, 02606, 02598, 02631, 02655, 02632, 02608, 02633, 18100, 18101, 02609, 02640, 02634, 02610, 02912, 02635, 02921, 02534, 02911, 02607, 02531, 02590, 02593, 02594, 02641
Hanche/fémur	820, 821.0-821.3	S72	18105, 02687, 02716, 02714, 02688, 02689, 18106, 02742, 18179, 02690, 18012, 02673, 09589, 09590, 18107, 02637, 02638, 02739, 02740, 02675, 02715, 02660, 02667, 02695
Bassin	808.0-808.9	S32.3-S32.8	02581, 02584, 02580, 02579, 02583, 02771, 02772, 02773, 02707, 18081, 18082, 18083, 02572, 18084, 18085, 18086, 18087, 02578, 02935

Tibia/ péroné	823	S82.1, S82.2, S82.4, S82.9	02705, 02725, 02694, 02696, 09591, 09592, 02721, 02743, 18111
Cheville	824	S82.3, S82.5, S82.6, S82.8	02708, 02727, 09542, 18068, 18069, 18070, 02886, 02887
Vertèbre	805-806	S12, S22, S32.0-32.2, M48.4, M48.5, T08.0	09569, 09568, 09570, 09571, 09572, 09573, 09574, 09575, 09576, 09577, 02226, 02582, 02214
Cotes	807.0, 807.1	S22.3, S22.4	02533, 02535, 02540, 02539
Genou (rotule)	822	S82.00	09549, 02680
Pied	825	S92.0-S92.3, S92.9	02710, 02744, 02730, 02734, 02709, 02729, 02711, 02691, 02731, 02732, 02848
Fracture pathologique	733.1	M80, M48, M84	
Site de fracture non spécifique	829	T14.2	
Abréviations : (CIM) classification internationale des maladies.			

Les codes CIM-9 et CIM-10, ainsi que certains marqueurs médicamenteux, pour l'identification des comorbidités dans les bases de données administratives sont présentés au Tableau 13, tiré du matériel supplémentaire de la publication à la section 5.1. Les marqueurs médicamenteux ont été utilisés dans une analyse primaire afin d'améliorer la détection des cas malades pour l'identification de certaines maladies et conditions pour lesquelles des médicaments spécifiques pour leurs indications étaient disponibles (maladies rénales, maladies neuromusculaires, fonction altérée de la mobilité, maladie d'Alzheimer ou démence). Cette analyse a été effectuée sur une année rétrospective avant T0 en accord avec la disponibilité des données de services pharmaceutiques de la RAMQ et de ReMed. Aucune différence des estimés initiaux n'a été notée. L'ostéoporose a été identifiée pour besoin d'information, mais il est à noter que puisqu'il s'agit d'une maladie sous-diagnostiquée, l'utilisation des codes diagnostic d'ostéoporose dans une étude populationnelle utilisant une base de données administrative n'est pas une bonne façon d'identifier les cas de cette maladie (251).

Tableau 13. Codes diagnostics de la classification internationale des maladies, 9^e et 10^e révisions, utilisés pour identifier des comorbidités d'intérêt

Comorbidités	CIM-9	CIM-10
Ostéoporose	733.0	M81, M82
Infarctus du myocarde	410, 412	I21-I23, I25.2, I51.3
Angine	413	I20.0-I20.9

Maladies cérébro-vasculaires	430-438	I60-I69, G45 (excepté G45.3), G46 (excepté G46.3)
Maladies vasculaires périphériques	440-444, 446, 447	I70-I74, I77, I79, M30, M31
Arthrite rhumatoïde	714	M05, M06, M08 (excepté M08.1), M09, M12.0
Insuffisance cardiaque	402, 404, 428	I11, I13, I50
Hypertension	401	I10
Cholestérol	272	E78
Diabète	250	E10-E14
Asthme/emphysème/MPOC	490-494, 496	J40-J45
Maladies rénales*	403, 404, 580-583, 585-589, 590.0, 592.0	I12, I13, N00, N03-N05, N08, N11, N15.9, N17.1, N17.2, N18, N19, N20.0,2, N22.0, N22.8, N25, N26.9, N27
Hyperthyroïdie	240-242, 245.1	E01.2, E04, E05, E06.1
Hypothyroïdie	243, 244	E00.9, E01.8, E03.2-8-9, E89.0
Maladies hépatiques	570, 571	K70-K74
Hypercalcémie	275.4	E20.1, E83.5, M11.0, M11.1, M11.2
Dépression	296, 298, 300.4, 301, 311	F32-F34, F38, F39
Cancer	140-208	C0-C9
Maladies de l'œsophage/gastro-intestinales	530, 578	K20-K23, K92.0-2
Maladies inflammatoires intestinales	555, 556, 558, 564.1	K50, K51, K52, K58
Maladies neuromusculaires*	332, 340.9, 345, 358-359	F02.3, G20-22, G35, G7, G40-G41
Fonction altérée de la mobilité*	E88, 780.2, 781.2, 781.3, 458	W0-W1, R26, R27, R55, I95
Alzheimer/démence*	290, 294.1-8-9, 331.0, 334, 797	F00-F03, F05.1, F06.5-F06.9 (excepté F06.7), F09, G11, G13, G30, R54

Abréviations : (CIM) classification internationale des maladies, (DC) codes de dénomination commune, (MPOC) maladie pulmonaire obstructive chronique.

*Marqueurs médicamenteux : Maladies rénales : calcitriol (DC 40589), doxercalciférol (DC 47419), alfacalcidol (DC 41642), carbonate de calcium (2000mg/jour) (DC 01664), hydroxyde d'aluminium (DC 00260). Maladies neuromusculaires : levodopa / bensérazine (DC 41824, 46665), carbidopa / levodopa / entacapone (DC 47733), rasagiline (DC 47627), selegiline (45544). Fonction altérée de la mobilité : florinef (DC 03952). Alzheimer/démence : donepezil (DC 46384, 47352), rivastigmine (DC 46673, 47368), galantamine (DC 46767, 47415), memantine (DC 47542).

L'index de comorbidités de Charlson a également été mesuré au moyen des codes CIM-9 et CIM-10 des bases de données administratives (période rétrospective de 5 ans avant T0) en fonction des maladies ou conditions de santé suivantes : score de 1 pour : infarctus du myocarde, insuffisance cardiaque congestive, maladie vasculaire périphérique, maladie vasculaire cérébrale, démence, MPOC, maladie du tissu conjonctif, ulcères, maladie hépatique bénigne, diabète; score de 2 pour :

hémiplégie, maladies rénales, cancers; score de 3 pour : maladies hépatiques modérée et sévère; et score de 6 pour : métastases et virus d'immunodéficience humaine (252-254).

4.1.7 Analyses statistiques

4.1.7.1 Calcul de taille d'échantillon

Dans une perspective d'apprentissage en pharmacoépidémiologie, le paramètre sélectionné pour calculer la taille d'échantillon était le taux de persistance aux traitements anti-ostéoporotiques. Cette issue a également été sélectionnée pour ce calcul étant donné la sélection restrictive des patients pouvant être évalués pour la persistance au traitement au moyen des données administratives de services pharmaceutiques. En effet, contrairement à une étude populationnelle, nous n'étions pas en mesure de sélectionner les individus ayant une couverture pharmaceutique complète pour la période de l'étude provenant d'un grand échantillon provincial par exemple. Les données pharmaceutiques couvertes au privé offertes par ReMed étaient également accessibles sur une base volontaire des sujets. Il fallait donc s'attendre à observer une réduction du nombre de patients pour le second volet du programme de recherche doctoral.

Nous avons estimé à 50-55% la proportion de sujets qui serait persistante au traitement sur deux ans de suivi, en comparaison à 35-40% dans la population générale du Québec. En considérant un alpha de 0.05, une puissance de 90% et une différence de proportions de 15%, un échantillon de 88 individus était nécessaire (9, 208, 255). En tenant compte de paramètres, tels que le nombre de sujets avec des données pharmaceutiques disponibles (estimé à 65%), la proportion d'individus initiant un traitement dans les 6 mois suivants T0 (estimé à 70%), ainsi que les pertes au suivi (estimé à 30%), un échantillon de 250 individus fracturés était suffisant.

4.1.7.2 Description de la cohorte à T0

Les données recueillies à T0 pour la cohorte ont été présentées de façon descriptive pour tous les patients, ainsi que selon le sexe. En effet, les femmes et les hommes présentent des caractéristiques différentes par rapport à la maladie d'ostéoporose. Il était important de vérifier que les caractéristiques de notre cohorte ressemblent à celles observées dans la population.

Les variables continues ont été présentées sous forme de moyenne et d'écart type lorsque distribuées normalement, et sous forme de médiane avec leur écart interquartile, lorsque distribuées non normalement. Les variables catégorielles ont été comparées entre les femmes et les hommes

au moyen de tests de chi-carré de Pearson ou de tests exacts de Fischer, alors que les variables continues ont été comparées au moyen de tests *t* de Student ou de tests de Wilcoxon-Mann-Whitney. Les proportions de fractures incidentes selon le site fracturaire et les comorbidités à T0 ont été comparées entre les données recueillies prospectivement en clinique et les données administratives de la RAMQ. Une erreur de type I de ≤ 0.05 était considérée comme statistiquement significative et une correction de Bonferroni était appliquée aux comparaisons multiples. Le logiciel SAS version 9.4 (SAS Institute Inc., Cary, NC, États-Unis) était utilisé pour effectuer les analyses statistiques.

4.1.8 Considérations éthiques

La cohorte utilisée dans le cadre de cette thèse provient du projet de recherche intitulé « Évaluation systématique de l'ostéoporose fracturaire », qui a été approuvé par le comité d'éthique du Centre Intégré Universitaire de Santé et de Services Sociaux (CIUSSS) du Nord-de-l'Île-de-Montréal (numéro de dossier 2010-03-28; 2010-474) (annexe 4). Chaque individu participant à l'étude a préalablement signé un formulaire de consentement de façon éclairée. Concernant les données administratives, leur accès a été approuvé par la Commission d'Accès à l'Information (CAI) du Québec (autorisation 10 12 66). L'obtention des données du registre ReMed a été effectuée suite au consentement des participants.

4.2 VOLETS DU PROGRAMME DE RECHERCHE

4.2.1 Premier volet de recherche

4.2.1.1 Rappel des objectifs de recherche

L'objectif primaire de ce volet du programme de recherche est de rapporter l'impact du FLS au moyen d'ICPs mesurés de façon prospective sur deux ans, et d'évaluer la différence entre T0 et chaque visite de suivi sur deux ans (3, 6, 12, 18 et 24 mois) pour divers paramètres cliniques mesurés de façon répétée dans le temps.

4.2.1.2 Population à l'étude, devis et contexte

Ce premier volet de recherche au doctorat conserve le devis d'étude de cohorte et utilise les données des patients du FLS. Il s'agit donc de femmes et d'hommes de 40 ans et plus recrutés dans des cliniques externes d'orthopédie de Montréal suite à une fracture de fragilisation.

4.2.1.3 Sources de données

Les données qui sont d'intérêt pour ce volet sont les données cliniques recueillies systématiquement dans le FLS, ainsi que les données de services médicaux et d'hospitalisation de la base de données administrative de la RAMQ et de MED-ECHO.

4.2.1.4 Issues

4.2.1.4.1 Issues primaires

L'objectif primaire étant de rapporter les ICPs du FLS, nous avons sélectionné un certain nombre d'ICPs selon les recommandations de Dr. Javaid lors d'un séminaire présenté par l'IOF (167, 224), ainsi que les recommandations d'Ostéoporose Canada (225). Les ICPs sélectionnés, ainsi que leurs méthodes de mesures sont présentés ici-bas :

1) Taux de participation au suivi :

- Nombre d'individus ayant eu au moins une visite de suivi sur 12/24 mois / Nombre de patients ayant intégré le FLS ;
- Nombre d'individus participant à l'étude après 3/6 mois / Nombre de patients ayant intégré le FLS ;
- Nombre d'individus étant présents à toutes les visites de suivi sur 12/24 mois / Nombre de patients ayant intégré le FLS.

2) Taux d'initiation de traitement :

Nombre de patients ayant reçu une prescription dans le FLS à 6/12/18/24 mois / nombre de patients ayant intégré le FLS.

3) Taux d'investigation pour la DMO :

Nombre de patients ayant eu une ostéodensitométrie pour mesurer la DMO à 2 semaines/1 mois/24 mois / (Nombre de patients ayant intégré le FLS - Nombre de patients ayant eu une ostéodensitométrie avant le T0 dans le FLS).

4) Taux incident de fractures subséquentes :

Les fractures subséquentes étaient identifiées lors des visites cliniques et validées avec le patient, le dossier médical et les rapports de la radiologie. Étant donné la perte au suivi et les absences aux suivis, les données administratives de diagnostics et de procédures des services médicaux, ainsi que les diagnostics des données d'hospitalisations ont été utilisées pour identifier les fractures subséquentes au moyen d'un algorithme.

Cet algorithme a été construit en se basant sur l'algorithme de l'Agence de Santé Publique du Canada développé par Leslie et coll. (256), avec l'aide de Dr Suzanne N Morin qui est coauteure de cette étude. L'algorithme consistait à 1) identifier un code diagnostique en position de diagnostic primaire durant une hospitalisation, ou 2) au moins deux visites médicales avec un code diagnostique pertinent ou une procédure spécifique à une fracture à l'intérieur d'une période de 3 mois. Les procédures spécifiques aux fractures étaient souvent des immobilisations ou une réduction chirurgicale. Afin d'éviter d'identifier un code doublon de la fracture indexe, les sites identifiés qui correspondaient au site de fracture indexe étaient exclus. Auparavant, cette méthode était employée sur une période rétrospective de 6 mois avant le nouveau code de fracture. Néanmoins, comme l'intervention impliquait plusieurs suivis systématiques pour la fracture indexe, il était probable que les codes de diagnostic apparaissent plus souvent pour ces patients que pour leur contrepartie dans la population sans intervention où la plupart des individus fracturés sont vus en orthopédie, s'il y a lieu, 6 semaines après la réparation.

Les sites de fracture considérés étaient ; hanche/fémur, bassin, vertèbre, poignet, cheville, avant-bras/coude, épaule/humérus et tibia/péroné. Pour identifier une fracture de la hanche, un code diagnostique en position primaire pour une hospitalisation était obligatoire. Les fractures pathologiques n'ont pas été exclues de l'analyse puisqu'il a été rapporté que cela sous-estime le fardeau de l'ostéoporose dans les études épidémiologiques et qu'elles contribuent un petit nombre de fractures (257).

4.2.1.4.2 Issues secondaires

Les *niveaux sériques* de trois marqueurs biologiques ont été mesurés de façon systématique. Le CTX-1 est un biomarqueur de la résorption osseuse, alors que l'ostéocalcine est un marqueur de formation osseuse. Ces marqueurs sont très présents dans le sang lorsque le processus de remodelage osseux est élevé. Par conséquent, une diminution importante des niveaux sériques de CTX-1 et d'ostéocalcine est attendue suite à l'initiation d'un agent prévenant la résorption osseuse

qui inhibe ce processus. Plus spécifiquement, une diminution de plus de 35% pour le CTX-1 et de 40% pour l'ostéocalcine est à observer de 3 à 6 mois suite à l'initiation du traitement (35). Enfin, la 25-OH D a été mesurée afin de déterminer le niveau sérique de vitamine D afin d'avoir un indice de l'usage des suppléments de vitamine D.

Des questionnaires validés ont été utilisés pour suivre *la récupération et l'état des patients*. La qualité de vie reliée à l'état de santé était mesurée au moyen du SF-12, qui permet la mesure des deux scores avec des intervalles de 0 à 100. Ces deux scores concernent deux composantes de qualité de vie, soit la composante mentale et la composante physique. Plus le score est élevé, meilleure est la qualité de vie (62). Le DASH comprend 11 items avec une échelle de 1 (aucune déshabilité) à 5 (déshabilité extrême) vis-à-vis des symptômes d'un membre supérieur. Les scores finaux sont convertis à une échelle de 0-100, où un score plus bas indique une meilleure capacité fonctionnelle (258). Comme pour le DASH, l'Oswestry indique une meilleure capacité fonctionnelle à la colonne lorsque son score est plus bas (10 questions scorées de 1 à 5). Le score de l'Oswestry a d'ailleurs été catégorisé; 0-20% = déshabilité minimale, 21-41% = déshabilité modérée, 41-60% = déshabilité sévère, 61-80% = estropié, 81-100% = confiné au lit (259). Contrairement aux deux questionnaires plus hauts, plus le score du LEM est élevé (score de 0-100), mieux se trouve l'individu en termes de capacité fonctionnelle à son membre inférieur. Ce dernier comporte 29 items avec une échelle allant de 1 (déshabilité extrême) à 5 (aucune déshabilité) (260). L'échelle VAS indiquait un plus haut niveau de douleur au membre fracturé si le niveau choisi était plus élevé (0-10) (261).

4.2.1.5 Co-variables

Les covariables prises en considération pour ce volet de recherche incluent : l'âge, le sexe, l'IMC (kg/m^2), la DMO (score T fémoral et vertébral), le site de la fracture indexe, les antécédents de fractures et d'usage de traitements anti-ostéoporotiques (oui/non), le nombre de médicaments, l'index de comorbidités de Charlson, le type de traitement prescrit à T0, et la référence à un spécialiste (oui/non). Les sites de fracture indexe ont été catégorisés ; majeurs pour les hanches/fémurs, épaules/humérus et de la colonne. Le reste des sites de fracture était catégorisé comme mineur. De par leur pharmacocinétique qui diffère entre le risédronate/alendronate et les traitements injectables, et étant donné que le risédronate était le traitement majoritairement prescrit, le type de traitement prescrit était catégorisé soit sous risédronate, alendronate ou un injectable.

4.2.1.6 Analyses statistiques

Les variables continues ont été présentées sous forme de moyenne et d'écart type lorsque distribuées normalement, et sous forme de médiane avec leur écart interquartile, lorsque distribuées non normalement. Les variables catégorielles ont été comparées entre les sujets ayant un suivi systématique complet (présents à chaque visite médicale et leurs données complètes) et ceux ayant un suivi incomplet (au moins une visite manquée). Ces comparaisons étaient effectuées au moyen de tests de chi-carré de Pearson ou de tests exacts de Fischer pour les variables catégorielles, alors que les variables continues ont été comparées au moyen de tests t de Student ou de tests de Wilcoxon-Mann-Whitney. La raison de cette comparaison est présentée plus bas avec les modèles à effets mixtes (voir section 4.2.1.6.1).

Pour les indicateurs de performance, des proportions de participants sont présentées sur différents intervalles de temps de suivi. Pour les fractures subséquentes, une analyse en personne-temps nous a permis de mesurer le taux incident de fractures. Une censure était appliquée au dernier suivi médical avant le retrait de l'étude, la date de décès et la fin du suivi systématique de deux ans. Les changements de valeurs des biomarqueurs osseux et des scores de qualité de vie/capacité fonctionnelle/douleur de T0 à chaque temps de suivi ont été analysés au moyen de modèles à effets mixtes (voir section 4.2.1.6.1). Ces modèles ont été ajustés pour certaines co-variables jugées cliniquement importantes.

Une erreur de type I de ≤ 0.05 était considérée comme statistiquement significative et une correction de Bonferroni était appliquée aux comparaisons multiples. Le logiciel SAS version 9.4 (SAS Institute Inc., Cary, NC, États-Unis) était utilisé pour effectuer les analyses statistiques.

4.2.1.6.1 Les modèles à effets mixtes

Les modèles à effets mixtes (MEMs), aussi connus sous le nom de modèles multiniveaux, sont des régressions qui sont utilisées lorsque les données sont nichées (262). On voit souvent des données nichées géographiquement comme des écoles nichées dans des régions ou des villes par exemple. Il y a également la possibilité de modéliser des mesures répétées nichées dans le temps. Ces modèles sont appelés « mixtes » puisqu'ils modélisent des effets fixes, par exemple une variable pour laquelle on s'attend à voir une évolution similaire dans le temps et entre les individus, mais

aussi les effets aléatoires. Ces derniers sont des effets d'une variable qui varie entre les individus dans le temps (263).

Un aspect intéressant des MEMs est sa capacité à répondre au problème de données manquantes. En effet, il n'est pas rare dans des études longitudinales observationnelles que des mesures ne soient pas possibles à certains moments puisqu'un patient ne s'est pas présenté à un rendez-vous par exemple. Il existe trois types de données manquantes ; 1) les données manquantes de façon complètement aléatoire (« missing completely at random », MCAR), 2) les données manquantes de façon aléatoire (« missing at random », MAR), et 3) les données manquantes de façon non aléatoire (« missing not at random », MNAR). Lorsque l'on assume que nos données sont MCAR, soit dans des analyses de variance, on présuppose que les données manquantes sont indépendantes des observations mesurées et non mesurées. Avec des données MAR, les données manquantes sont dépendantes des observations mesurées, mais indépendantes des observations non mesurées. Il en découle que les données MNAR sont dépendantes des deux types d'observations (264, 265).

Il n'est pas possible de déterminer à 100% que nos données sont MCAR ou MAR, mais de comparer les individus d'une cohorte avec des mesures répétées pour lesquels toutes les mesures sont effectuées par rapport à ceux qui ont des données manquantes est l'une des stratégies d'exploration des données manquantes qui peut être révélatrice (266). Si on peut déterminer qu'il n'y a pas de différence entre ces deux groupes pour leurs caractéristiques de base, on peut assumer avoir au moins des données MAR.

Dans l'équation mathématique d'un MEM, on prend en compte des effets populationnels, ainsi que deux effets aléatoires, soit ceux du patient et de l'observation. Les résidus pour les effets aléatoires doivent être distribués de façon normale (267). Il est possible de transformer les données, par exemple en calculant le logarithme des observations, mais des auteurs ont également démontré que le MEM est robuste pour des distributions anormales (268). Le MEM possède plusieurs avantages pour la modélisation de données longitudinales répétées dans le temps, soit 1) de considérer toutes les données disponibles pour chaque patient, à l'instar des analyses de variances où toutes les données longitudinales doivent être présentes pour chaque sujet afin de l'inclure dans l'analyse, 2) d'avoir une bonne imputabilité des données manquantes, ce qui fait que des techniques comme l'imputation multiple ne sont pas nécessaires, 3) de prendre en compte la variabilité inter et intra-individuelle, 4) de pouvoir être effectué en assumant des données MAR (264).

4.2.2 Second volet de recherche

4.2.2.1 Rappel des objectifs de recherche

L'objectif primaire du second volet du programme de recherche consiste à estimer l'impact du FLS sur l'usage des agents anti-ostéoporotiques chez une sous-cohorte d'individus ayant initié l'un de ces agents dans les 3 mois suivants T0.

Les objectifs secondaires étaient l'identification des déterminants de l'usage sous-optimal des agents et l'évaluation de l'effet de l'usage des traitements anti-ostéoporotiques sur l'évolution du CTX-1 sur 1 an. Pour ce dernier objectif secondaire (présenté à la section 5.3.12), l'objectif plus spécifique est d'évaluer les changements de niveaux sériques du CTX-1 entre T0 et 6/12 mois selon l'exposition à l'alendronate ou au risédronate comparé à la non-exposition à un traitement anti-ostéoporotique, et ce, selon le niveau d'adhésion au médicament.

4.2.2.2 Population à l'étude, devis et contexte

Ce second volet de recherche au doctorat conserve le devis d'étude de cohorte et utilise les données des patients du FLS. Il s'agit donc de femmes et d'hommes de 40 ans et plus recrutés dans des cliniques externes d'orthopédie de Montréal suite à une fracture de fragilisation.

4.2.2.3 Sources de données

Les données qui sont d'intérêt pour ce volet sont les données cliniques recueillies systématiquement dans le FLS, ainsi que les données de services médicaux, de services pharmaceutiques et d'hospitalisation des bases de données administratives de la RAMQ, de MED-ECHO et de ReMed.

4.2.2.4 Sélection des patients

Les patients sélectionnés pour cette étude devaient avoir des données de couverture d'assurance-médicaments de la RAMQ et/ou de ReMed. Par la suite, les participants avec des dispensations en pharmacie communautaire pour un traitement pour l'ostéoporose et/ou des suppléments de calcium/vitamine D étaient retenus. Les femmes et les hommes avec au moins une prescription pour un agent anti-ostéoporotique dans les 3 mois suivants T0 étaient sélectionnés pour les analyses. Les agents anti-ostéoporotiques ciblés étaient identifiés au moyen de leur dénomination commune ou de leur numéro d'identification du médicament (*drug identification number* ou DIN)

et incluait (Tableau 14) : le risédronate, l'alendronate, l'étidronate, le raloxifène, la calcitonine, l'acide zolédronique, le dénosumab et la tériparatide. La date indexe de l'étude était la première date de dispensation de l'agent. Les suppléments de calcium et de vitamine D ont également été identifiés.

Tableau 14. Codes de dénomination commune utilisés pour identifier les médicaments anti-ostéoporotiques et suppléments de calcium / vitamine D

Dénomination commune	Codes de dénomination commune
Bisphosphonates	
Risédronate sodique	47339
Risédronate / carbonate de calcium	47630
Alendronate / cholécalférol	47747
Alendronate monosodique	46295, 47165
Acide alendronique / cholécalférol	47662
Étidronate disodique / carbonate de calcium	47142
Étidronate disodique	39796
Acide zolédronique	47386
Autres traitements anti-ostéoporotiques	
Dénosumab	47842
Tériparatide	47515
Raloxifène	46510
Chlorhydrate de raloxifène	47340
Calcitonine de saumon synthétique	46589, 40862
Suppléments	
Calcium	
Acétate de calcium	47057
Carbonate de calcium	47707, 45552, 01664
Gluconate / lactate de calcium	47790
Carbonate / gluconate de calcium	01261
Chlorure de calcium	01274, 18868
Gluconate de calcium	01300
Lactate de calcium	01313
Gluconogalactogluconate de calcium	01352
Gluconate / Glucoheptonate de calcium	40524
Vitamine D	
Vitamine D	45295, 46630
Cholécalférol	45484

Calcitriol	40589
Dihydratostachystérol	19869
Doxercalciférol	47419
Ergocalciférol	47036
Calcium/vitamine D	
Carbonate de calcium / vitamine D	47351, 47602, 46096, 46867
Gluconate/lactate de calcium / vitamine D	47851
Citrate de calcium / vitmaine D	46666

Ainsi, les participants ayant eu une dispensation d'un agent anti-ostéoporotique en pharmacie communautaire après la première période de 3 mois suivant T0 étaient exclus de l'analyse. Cette stratégie a été employée étant donné la disponibilité des données administratives pour mesurer l'usage des traitements sur deux ans. Également, il était important que la visite à 3 mois n'influence pas la décision de traitement suite à la remise de la prescription à T0.

Pour l'objectif secondaire d'évaluation de l'usage de l'alendronate ou du risédronate sur l'évolution du MRO CTX-1 entre T0 et 6/12 mois, les patients éligibles devaient avoir une couverture d'assurance-médicaments complète durant les 3 mois précédant T0, ainsi que pour les deux périodes étudiées (6 et 12 mois après T0). Les patients exposés devaient avoir eu une dispensation pour l'alendronate ou le risédronate dans les 3 mois (+/- 1 mois) avant le temps de mesure du CTX-1 à 6 ou 12 mois. La première date de la première dispensation identifiée était considérée comme la date indexe. Les patients ayant changé de médicament pour un autre agent que les deux sélectionnés étaient exclus. Les patients étaient considérés comme non-exposés s'ils n'avaient reçu aucune dispensation pour un traitement anti-ostéoporotique sur les périodes étudiées. Chez les individus du groupe exposé, le PDC était mesuré sur une période de 3 mois à partir de la date indexe. Les individus avec un PDC \geq 80% étaient considérés comme adhérent. Des détails sur la mesure du PDC sont présentés à la section suivante.

4.2.2.5 Évaluation de l'usage des médicaments - issues

Les issues mesurées dans le cadre de cette étude étaient l'initiation de traitement pour l'ostéoporose sur deux ans, le taux de persistance au traitement à un et deux ans, le niveau d'adhésion au traitement à un et deux ans, ainsi que la réinitiation de traitement dans l'année suivant la discontinuation. Une issue secondaire était l'initiation de suppléments de calcium et de vitamine D. Il est à noter qu'au Québec, des suppléments de calcium et de vitamine D sont accessibles en

pharmacie communautaire sans la nécessité d'une prescription du médecin. Toutefois, ces suppléments étaient prescrits de façon systématique dans le FLS et c'est pour mesurer l'impact de cette intervention que nous nous sommes intéressés à cette issue.

L'initiation de traitement et de suppléments a été effectuée sur plusieurs intervalles de temps ; 3, 6, 12 et 24 mois. Les patients compris dans cette analyse devaient donc avoir une couverture d'assurance-médicaments complète pour chaque période d'évaluation. Par la suite, la proportion d'individus ayant reçu une prescription dans le FLS était mesurée pour chaque intervalle de temps. De ces individus, la dispensation d'un agent anti-ostéoporotique en pharmacie communautaire était suivie afin d'identifier l'impact direct du FLS en termes d'initiation de traitement.

La persistance a été définie comme étant le renouvellement continu des prescriptions dans le temps, ce en considérant une période de grâce entre les renouvellements de 60 jours et en permettant des transitions (« switch ») vers d'autres médicaments anti-ostéoporotiques. La mesure du taux de persistance au traitement est illustrée à la Figure 6. Les taux de persistance cumulatifs sur un et deux ans étaient calculés en appliquant une censure aux dates de décès, la première date d'une hospitalisation de 15 jours ou plus, la fin de la couverture de l'assurance médicament, et la fin du suivi. Les dispensations qui chevauchaient une dispensation précédente sur moins de 1.25 fois la durée de cette première dispensation étaient éliminées.

Pour les participants identifiés comme non persistants sur deux ans, ils ont été inclus dans une analyse de la réinitialisation de traitement. Pour être éligibles à cette analyse, ils devaient avoir une couverture complète sur une année suivant la date de discontinuation du traitement. La réinitiation était déterminée en identifiant une dispensation pour un agent anti-ostéoporotique sur cette période.

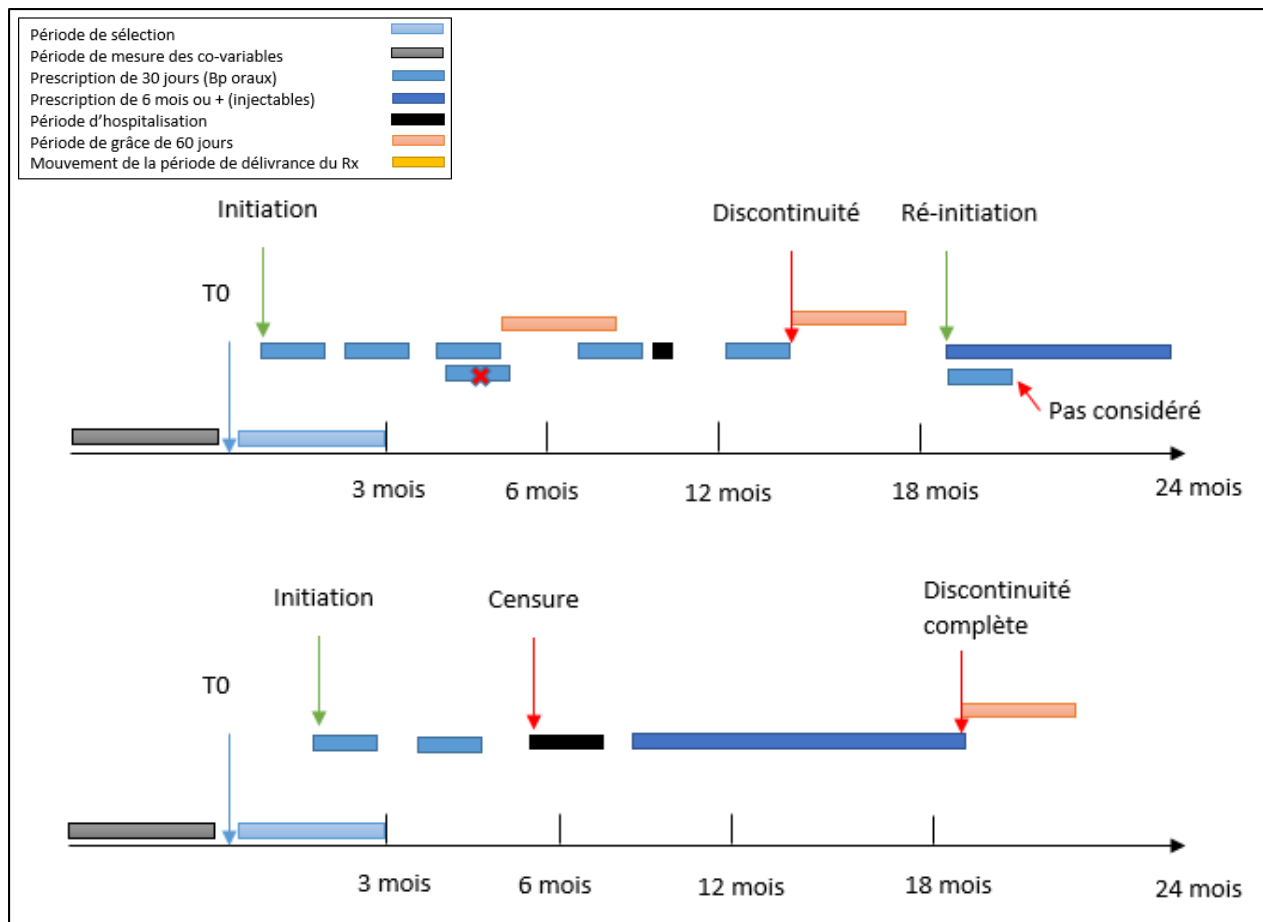


Figure 6. Méthode de mesure du taux de persistance aux traitements anti-ostéoporotiques au moyen des données administratives des services pharmaceutiques de la RAMQ et de ReMed, soit les dispensations en pharmacie communautaire. Abréviations : (Bp) bisphosphonate, (Rx) médicament. Collecte des co-variables sur une période rétrospective jusqu'à 5 ans avant T0 pour les données de diagnostic (services médicaux et hospitalisations).

Les niveaux d'adhésion au traitement à un et deux ans étaient mesurés sous forme de proportion de jours couverts (PDC), définis par :

$$\text{PDC} = \frac{\text{Nombre de jours avec la médication disponible selon les données de dispensation et de durée}}{\text{Période de suivi}}$$

Le PDC était maximisé à 100%. La mesure de l'adhésion au traitement est illustrée à la Figure 7. Le fait qu'il soit possible qu'une dispensation empiète sur la durée de prescription d'une

dispensation précédente était pris en compte. Comme les agents oraux étaient prescrits en première ligne et les agents injectables en deuxième ligne, une dispensation pour un agent oral obtenu plus tôt était commencée à la suite de la dernière date de médication de la dispensation précédente (Figure 7-A). Lorsque le patient passait d'une dispensation d'un médicament oral à injectable et vice versa, le temps d'usage du médicament de la dispensation précédente était arrêté au jour de la nouvelle dispensation (au switch), et le temps de la nouvelle dispensation était enchaîné (Figure 7-B). Il était assumé que pour les périodes d'hospitalisation, l'adhésion au médicament était de 100%. Pour ce faire, le nombre de jours d'hospitalisation était soustrait du dénominateur, soit la période de suivi. Cette stratégie a été utilisée puisque moins de 4% des hospitalisations avaient une période de 15 jours ou plus.

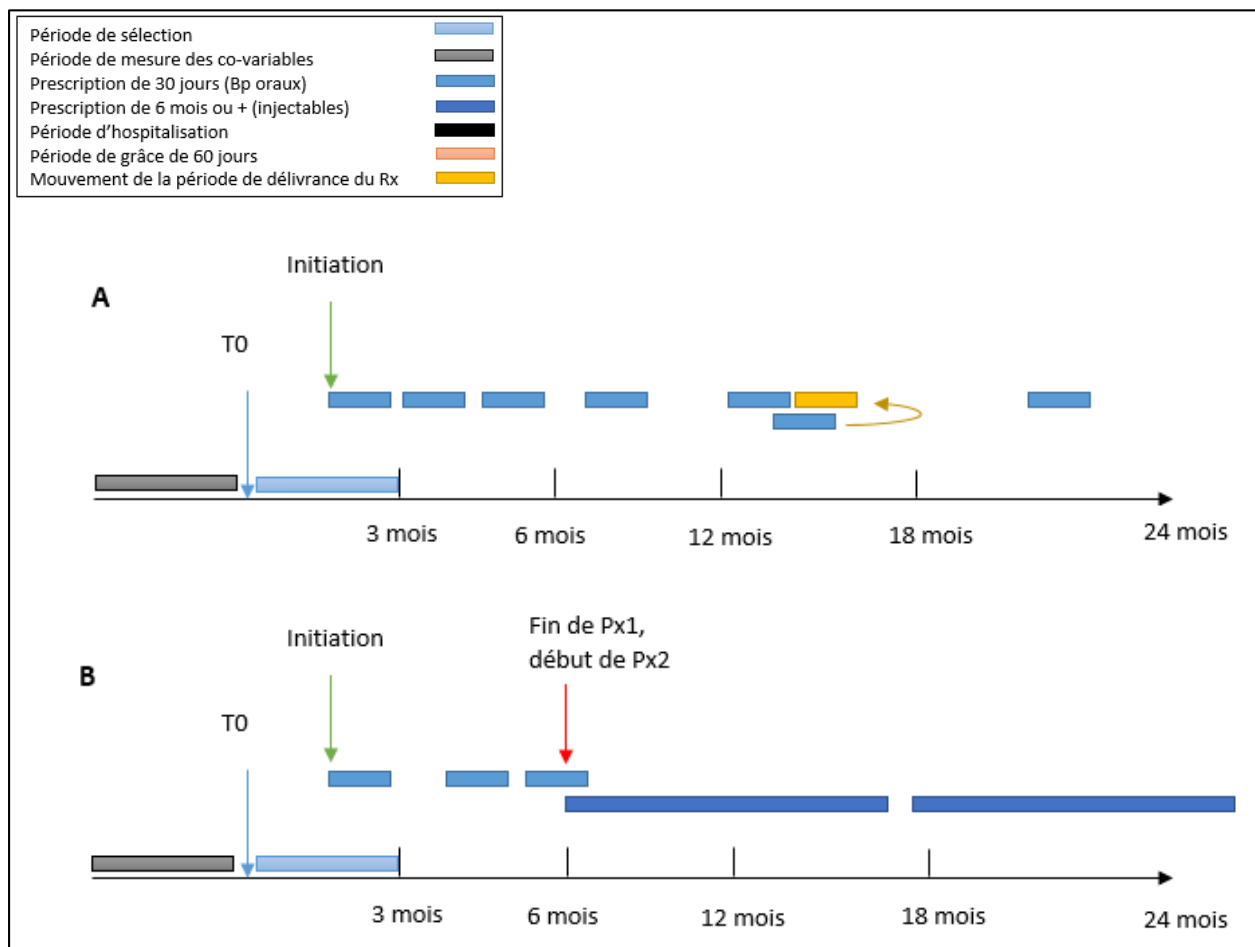


Figure 7. Méthode de mesure de l'adhésion aux traitements anti-ostéoporotiques au moyen des données administratives des services pharmaceutiques de la RAMQ et de ReMed, soit les dispensations en pharmacie communautaire. Abréviations : (Bp) bisphosphonate, (Px) prescription, (Rx) médicament. Collecte des co-variables sur une période rétrospective jusqu'à 5 ans avant T0 pour les données de diagnostic (services médicaux et hospitalisations).

Pour la mesure du PDC, les individus sélectionnés devaient avoir une couverture d'assurance-médicaments complète pour les périodes de suivi étudiées, soit d'un et/ou deux ans à partir de la date indexe. Le PDC de $\geq 80\%$ a été désigné pour identifier une adhésion optimale.

Pour l'objectif secondaire d'évaluation de l'usage de l'alendronate ou du risédronate sur l'évolution du marqueur de résorption osseuse CTX-1 entre T0 et 6/12 mois, les issues étaient les changements des valeurs sériques du CTX-1 absolues et en pourcentage de T0 à 6 mois, ainsi que de T0 à 12 mois. L'alendronate et le risédronate ont été sélectionnés comme agents prévenant la résorption osseuse d'exposition puisqu'ils ont une pharmacocinétique similaire et donc un effet de relâchement du CTX-1 comparable. Ils représentaient également la majorité des prescriptions.

4.2.2.5.1 Analyses de sensibilité

Plusieurs analyses de sensibilité ont été conduites. Pour le taux de persistance, des périodes permises entre les dispensations de 45 et 90 jours ont été utilisées au lieu de 60 jours, et le taux de persistance a été mesuré seulement pour les traitements oraux en censurant l'utilisation ou le switch à un traitement injectable, avec une période permise de 30 jours. Du côté du niveau de l'adhésion, un seuil de niveau d'adhésion de 90% a été utilisé au lieu de 80% et le PDC a été mesuré seulement pour les traitements oraux en soustrayant le temps imputable aux traitements injectables de la mesure. Une dernière analyse de sensibilité avait pour but de mesurer le PDC en utilisant un dénominateur propre à chaque participant au lieu d'une période de suivi fixe. Pour ce faire, le temps de suivi était censuré à la date de décès, à la date de fin de couverture du médicament, ou à la date de fin du suivi. Cette dernière analyse permettait d'inclure tous les patients, peu importe le temps de couverture d'assurance-médicaments.

4.2.2.6 Identification des prédicteurs

Les prédicteurs potentiels de la non-persistence et de la non-adhésion ont été sélectionnés sur la base de la possibilité clinique qu'ils influencent ces paramètres dans le FLS. Les variables sélectionnées et leurs définitions étaient les suivantes :

- Sexe : femme ou homme ;
- Âge : sous-groupes de 40 à 59, 60 à 69, 70 à 79 et 80 et plus années ;
- IMC : continue ;
- Scores T au col fémoral et à la colonne : continue et catégorisée > -1.0 (normale), ≤ -1.0 à > -2.5 (ostéopénie), ≤ -2.5 (ostéoporose) ;
- Scores FRAX de fractures majeures et de hanche : continue et catégorisée $\leq 10\%$, 11-19%, $\geq 20\%$ pour le score de fractures majeures, $< 3\%$ et $\geq 3\%$ pour le score de fractures de hanche ;
- Statut s'activité physique : actif ou non-actif. Actif réfère à un minimum de 30 minutes d'activité physique par semaine, allant de la marche aux sports d'intensité élevée ;
- Statut tabagique : fumeur actuel versus non-fumeur ;
- Si la première prescription pour un traitement pour l'ostéoporose a été reçue dans le FLS : oui/non ;
- Usage de traitement anti-ostéoporotique avant T0 : oui/non, réfère à la prise d'un traitement pour l'ostéoporose lors de l'événement fracturaire index ;
- Antécédent de fracture de fragilisation, oui/non, rapporté par le patient ;
- Nombre de comédications : catégorisé 0-5 versus > 5 ;
- Consommation d'alcool : oui/non ;
- Site de fracture indexe : majeur ou autre, les sites de fracture majeurs incluent la hanche, les vertèbres, l'humérus et le poignet ;
- Index de comorbidités de Charlson : continu et catégorisé score de 0 versus > 0 ;
- Participation aux suivis en clinique durant la période de l'étude : catégorisé selon présence à toutes les visites de suivi versus présence à au moins une visite de suivi.

4.2.2.7 Analyses statistiques

Les caractéristiques des patients à T0 ont été comparées entre les individus sélectionnés pour l'analyse (dispensation d'un traitement pour l'ostéoporose dans les 3 mois suivants T0) et les individus non sélectionnés (dispensation d'un traitement pour l'ostéoporose après les 3 mois suivants T0). Les variables continues ont été présentées sous forme de moyenne et d'écart type lorsque distribuées normalement, et sous forme de médiane avec leur écart interquartile, lorsque distribuées non normalement. Les comparaisons étaient effectuées au moyen de tests de chi-carré de Pearson ou de tests exacts de Fischer pour les variables catégorielles, alors que les variables continues ont été comparées au moyen de tests *t* de Student ou de tests de Wilcoxon-Mann-Whitney.

L'initiation de traitement était présentée sous forme de proportions d'individus ayant eu une prescription/dispensation de traitement anti-ostéoporotique sur les périodes couvertes. Le taux cumulatif de persistance au traitement a été mesuré au moyen d'une analyse de survie par Kaplan-Meier. Pour identifier les prédicteurs de la non-persistance, des modèles de régression de Cox étaient utilisés pour mesurer un HR, ainsi que ses IC à 95%. L'hypothèse de proportionnalité des risques était vérifiée pour chaque variable testée au préalable. Les prédicteurs de la non-adhésion au traitement étaient identifiés au moyen de modèles de régression logistiques pour mesurer un OR, ainsi que ses IC à 95%. Suite à des analyses univariées pour chaque prédicteur potentiel, ceux ayant une valeur $p \leq 0.1$ étaient sélectionnés pour effectuer une analyse multivariée. Certaines variables considérées cliniquement pertinentes pouvaient être forcées dans les modèles de régression ajustés. Une analyse secondaire a été conduite afin de comparer les taux de persistance entre les individus avec une présence aux suivis parfaite et ceux ayant manqué au moins une visite de suivi au moyen d'un test de Log-rank (matériel supplémentaire, section 5.3.11).

Pour certaines variables, 8.7% à 12.7% des données étaient manquantes. Conséquemment, une technique d'imputation multiple logistique arbitraire, discriminante et une méthode de « mean matching » ont été utilisées en assumant des données manquantes de façon aléatoire. Cette technique implique l'utilisation des programmations PROC MI et PROC MIANALYSE dans le logiciel SAS (269) et en utilisant les variables à T0 sans données manquantes dans les modèles d'imputation (266). L'imputation multiple est une procédure qui génère ou simule des ensembles de données avec des valeurs plausibles. Ces ensembles de données simulées sont ensuite combinés

afin de produire une estimation finale. De cette façon, la variabilité et l'incertitude reliées aux données manquantes sont prises en compte. Le modèle d'imputation contenait des séquences de régressions conditionnelles afin d'ajuster pour les différentes distributions des variables avec des données manquantes; logistique pour les variables binaires, discriminantes pour les variables à > 2 catégories, « mean matching » pour les variables continues (270). La méthode de « mean matching » est non-paramétrique et permet de faire tomber les valeurs de variables avec des distributions non-paramétriques dans un intervalle plausible, par exemple en appariant les observations avec des données manquantes à ceux qui sont complètes pour tirer des valeurs selon celles qui sont complètes. Cet appariement se fait en assumant que les données manquantes sont MAR et en intégrant le plus de co-variables avec des observations complètes dans le modèle (266, 271).

Pour l'objectif secondaire d'évaluation de l'usage de l'alendronate ou du risédronate sur l'évolution du CTX-1 entre T0 et 6/12 mois, les changements de valeurs sériques du CTX-1 de T0 à 6/12 mois selon l'exposition à ces agents prévenant la résorption osseuse et leur niveau d'adhésion étaient mesurés au moyen de MEMs ajustés (âge, sexe, IMC, score T de DMO vertébral, antécédent de fracture de fragilisation, antécédent d'utilisation d'un agent anti-ostéoporotique dans les 3 mois précédant T0). Tel qu'expliqué plus haut pour les MEMs, les caractéristiques descriptives des individus présents à toutes les visites de suivi systématique ont été comparées à ceux des individus ayant manqué au moins une visite de suivi chez la sous-cohorte sélectionnée (section 4.2.1.6.1).

Une erreur de type I de ≤ 0.05 était considérée comme statistiquement significative et une correction de Bonferroni était appliquée aux comparaisons multiples. Le logiciel SAS version 9.4 (SAS Institute Inc., Cary, NC, États-Unis) était utilisé pour effectuer les analyses statistiques.

4.2.3 Troisième volet de recherche

4.2.3.1 Rappel des objectifs de recherche

L'objectif primaire consiste à identifier les trajectoires d'adhésion au suivi systématique des patients sur deux ans. L'objectif secondaire est d'identifier les déterminants des groupes de trajectoires d'adhésion au suivi systématique.

4.2.3.2 Population à l'étude, devis et contexte

Le troisième volet de recherche au doctorat conserve le devis d'étude de cohorte et utilise les données des patients du FLS. Il s'agit donc de femmes et d'hommes de 40 ans et plus recrutés dans des cliniques externes d'orthopédie de Montréal suite à une fracture de fragilisation.

4.2.3.3 Sources de données

Les données qui sont d'intérêt pour ce volet sont les données cliniques recueillies systématiquement dans le FLS, ainsi que les données de services médicaux et d'hospitalisation de la base de données administrative de la RAMQ et de MED-ECHO.

4.2.3.4 Issues

L'issue primaire est l'identification des groupes de trajectoire d'adhésion au suivi systématique, soit d'utilisation des soins offerts dans le temps. Puisque nous avons émis pour hypothèse que $\approx 30\%$ des patients pris en charge dans une intervention auraient le comportement attendu en termes d'utilisation des soins, que $\approx 30\%$ auraient un comportement sous-optimal dans l'utilisation des soins et que le dernier $\approx 30\%$ des patients aurait un comportement intermédiaire, nous avons privilégié une approche de modélisation par groupes.

Nous nous sommes donc concentrés sur la technique appelée *group-based trajectory modeling* (GBTM) (272, 273). Le GBTM est une application spécialisée de modélisation des groupes de trajectoires appelée « finite mixture » (218). Il a été rapporté que cette modélisation est robuste pour l'identification de groupes de trajectoires qui informe sur les pratiques cliniques (274). L'identification des groupes de trajectoires n'était pas la seule composante d'intérêt de cette recherche, mais aussi la possibilité d'observer la typologie de changement des comportements dans le temps par la forme longitudinale des trajectoires, mais également la possibilité de prédire le pourcentage d'individu appartenant à chaque groupe de trajectoire dans une population.

Le développement longitudinal d'utilisation des soins dans le FLS a été modélisé au moyen de la variable de présence aux visites de suivi systématique. Cette variable était de forme dichotomique à chaque temps de mesure. Ainsi, à 3, 6, 12, 18 et 24 mois, chaque participant avait une donnée de (1) lorsque présent à la visite de suivi, et de (0) lorsqu'absent.

L'issue secondaire était l'identification de prédicteurs d'appartenir à un groupe de trajectoire en utilisant un groupe comme référence. Les prédicteurs potentiels incluaient les variables présentées à la section suivante.

4.2.3.5 Co-variables

Les co-variables et prédicteurs potentiels, ainsi que leurs définitions sont présentées ici-bas :

- Sexe : femme ou homme ;
- Âge : sous-groupes de 40 à 59, 60 à 69, 70 à 79 et 80 et plus années ;
- IMC : continue ;
- Scores T au col fémoral et à la colonne : continue et catégorisée > -1.0 (normale), ≤ -1.0 à > -2.5 (ostéopénie), ≤ -2.5 (ostéoporose) ;
- Scores FRAX de fractures majeures et de hanche : continue et catégorisée $\leq 10\%$, 11-19%, $\geq 20\%$ pour le score de fractures majeures, $< 3\%$ et $\geq 3\%$ pour le score de fractures de hanche ;
- La référence à un spécialiste pour les os à T0 : oui/non ;
- Statut tabagique : fumeur actuel versus non-fumeur ;
- Usage de traitement anti-ostéoporotique avant T0 : oui/non, réfère à la prise d'un traitement pour l'ostéoporose lors de l'événement fracturaire index, rapporté par le patient et vérification avec la liste de médicaments de la pharmacie communautaire ;
- Antécédent de fracture de fragilisation, oui/non, rapporté par le patient ;
- Nombre de comédications : catégorisé 0-5 versus > 5 , rapporté par le patient et vérification avec la liste de médicaments de la pharmacie communautaire ;
- Site de fracture indexe : majeur ou autre, les sites de fracture majeurs incluent la hanche, les vertèbres, l'humérus et le poignet ;
- Index de comorbidités de Charlson : continu et catégorisé score de 0 versus > 0 ;
- Plusieurs comorbidités d'intérêt : ostéoporose, hypertension, diabète, hypothyroïdie, cholestérol, maladies de l'œsophage ou gastro-intestinales, et maladies inflammatoires abdominales. Ces comorbidités étaient identifiées avant T0 au moyen de codes CIM-9/10 sur 5 années rétrospectives.

4.2.3.6 Analyses statistiques

Les trajectoires de présences aux visites du suivi systématique et leurs groupes ont été modélisés et identifiés au moyen du GBTM en utilisant l’outil de programmation PROC TRAJ et une fonction « Logit » sur SAS (272, 273, 275). La première étape de cette modélisation consiste à établir le nombre de trajectoires à identifier. Pour ce faire, il faut maximiser le critère d’information Bayésien (BIC) et en appliquer une contrainte d’un minimum de 5% d’appartenance à un groupe. Nous avons initié la modélisation en utilisant des trajectoires de forme cubique et en variant le nombre de trajectoires de 2 à 5. Nous avons ainsi maximisé le BIC avec 3 groupes. Par la suite, la forme des trajectoires était à déterminer, ce en variant les formes avec des fonctions cubiques, quadratiques ou linéaires afin d’obtenir une valeur p de 0.05 et moins pour chaque trajectoire (218).

En troisième lieu, la validité du modèle a été mesurée au moyen de trois méthodes diagnostiques; 1) la probabilité moyenne d’assignation des sujets à un groupe de trajectoire selon la règle d’assignation selon la probabilité postérieure (APP) devait être d’au moins 70%, 2) la chance de classification adéquate (« odds of correct classification » (OCC)) devait être de 5 ou plus, et 3) les probabilités d’estimation des groupes devaient être similaires aux proportions de sujets assignés à chaque groupe de trajectoire (273). En effet, la distribution des sujets de la population selon les groupes de trajectoires est prédite par le GBTM (probabilité prédite pour la population), mais il y a également une assignation des sujets de la cohorte étudiée dans chaque groupe de trajectoire au moyen de la règle APP. Cette règle fonctionne en assignant un sujet au groupe de trajectoire où sa probabilité personnelle d’y être attribuée est la plus grande. Par exemple, si le sujet 01 a une probabilité de 30% d’appartenir au groupe de trajectoire 1, 60% pour le groupe de trajectoire 2 et 10% pour le groupe de trajectoire 3, il sera alors assigné au groupe de trajectoire 2 où la probabilité est la plus élevée. Ceci nous ramène à la première méthode diagnostique où la moyenne des probabilités d’assignation pour les sujets assignés à chaque groupe selon la précédente règle doit être plus grande que 70%. Concernant la seconde méthode de diagnostic (OCC), elle se calcule ainsi :

$$\text{OCC} = \frac{\text{P moyenne d'assignation APP}}{\text{P prédite populationnelle} / (1 - \text{P prédite populationnelle})}$$

où (P) est une probabilité.

Le OCC permet de déterminer à quel point les individus sont assignés correctement à chaque groupe, soit de façon valide lorsque le OCC dépasse 5.

Suite à l'identification des groupes de trajectoires, les groupes de patients assignés étaient comparés entre eux de façon descriptive au moyen de leurs caractéristiques à T0. Les variables continues ont été présentées sous forme de moyenne et d'écart type lorsque distribuées normalement, et sous forme de médiane avec leur écart interquartile, lorsque distribuées non normalement. Les comparaisons étaient effectuées au moyen de tests de chi-carré de Pearson ou de tests exacts de Fischer pour les variables catégorielles, alors que les variables continues ont été comparées au moyen de tests t de Student ou de tests de Wilcoxon-Mann-Whitney. Les prédicteurs d'appartenance à un groupe de trajectoire ont été identifiés au moyen de régressions logistiques multinomiales non ajustées et ajustées. Ceci permettait de rapporter des ORs, ainsi que leurs IC à 95%. Les variables incluses dans l'analyse multivariée étaient sélectionnées en utilisant des analyses univariées où la valeur $p \leq 0.1$. Afin de pallier aux données manquantes, particulièrement pour la variable de DMO, une technique d'imputation multiple logistique arbitraire, discriminante et une méthode de « mean matching » a été utilisée en assumant des données manquantes de façon aléatoire. Cette technique implique l'utilisation des programmations PROC MI et PROC MIANALYSE dans le logiciel SAS et en utilisant les variables à T0 sans données manquantes dans les modèles d'imputation (266).

Une erreur de type I de ≤ 0.05 était considérée comme statistiquement signification et une correction de Bonferroni était appliquée aux comparaisons multiples. Le logiciel SAS version 9.4 (SAS Institute Inc., Cary, NC, États-Unis) était utilisé pour effectuer les analyses statistiques.

4.2.4 Quatrième volet de recherche

4.2.4.1 Rappel des objectifs de recherche

Dès lors que les groupes de trajectoires de soins par l'adhésion aux visites du suivi systématique dans le FLS ont été identifiés, nous avons voulu mesurer l'impact économique de l'intervention selon ces groupes de trajectoires de soins en comparaison à la pratique clinique usuelle dans la population québécoise (276).

Trois groupes de trajectoires de soins ont été prédits et interprétés comme une utilisation élevée (UE, 48.4%), une utilisation intermédiaire (UI, 28.1%) et une utilisation faible (UF, 23.5%).

4.2.4.2 Modélisation de l'analyse coût-utilité

Une analyse économique par coût-utilité a été modélisée en utilisant une perspective du système de santé québécois. Les coûts et les bénéfices ont été comparés entre les différents groupes de trajectoires identifiés dans la cohorte FLS et un groupe de pratique clinique usuelle (PCU) simulé. Les bénéfices étaient mesurés en année de vie ajustée pour la qualité (AVAQ). L'analyse a été conduite au moyen de modèles analytiques de Markov. Les probabilités et les coûts reliés à l'intervention, incluant l'investigation pour la fragilité osseuse (DMO, bilan sanguin, rayon X), les traitements pharmacologiques, les salaires et horaires du personnel du FLS, la distribution des fractures et les paramètres d'usage des médicaments (initiation, persistance, adhésion), ont été obtenus des données cliniques et administratives de l'étude de cohorte prospective Lucky BoneTM. Le ICUR a été mesuré de cette façon pour chaque groupe de trajectoire d'adhésion au suivi systématique, mais également pour l'ensemble de la cohorte (combinaison des trois trajectoires) par rapport à la PCU :

$$\text{ICUR} = \frac{\text{coûts (trajectoire)} - \text{coûts (PCU)}}{\text{AVAQ (trajectoire)} - \text{AVAQ (PCU)}}$$

Un horizon temporel couvrant la vie entière des patients et des cycles de deux ans ont été modélisés. Des cycles de deux ans ont été employés puisque l'intervention était d'une durée de 24 mois. Un seuil de propension-à-payer de \$50,000 par AVAQ gagnée a été choisi pour déterminer la coût-efficacité de l'intervention lorsque les coûts et les bénéfices moyens étaient supérieurs par rapport à la PCU.

4.2.4.3 Modèle décisionnel analytique

Le modèle analytique de Markov modélisé est présenté à la Figure 8 comme modèle simplifié (A) et modèle complet (B). Ce dernier présente 11 états de santé simulant les transitions des patients avec fracture de fragilisation. Les patients entrent au premier état de santé, soit la première fracture de fragilisation, à 63 ans, qui est l'âge moyen de la cohorte. Il faut savoir que la plupart des modèles économiques canadiens sur les interventions de prévention secondaire des fractures de fragilisation utilisent un âge de 50 ans pour entrer dans le premier état de santé des modèles de

Markov. Cette modélisation est effectuée puisqu'il s'agit de l'âge minimal pour considérer qu'une fracture est reliée à l'ostéoporose selon les lignes directrices nationales. Toutefois, nous considérons que la plupart des individus qui subiront une fracture de fragilisation ne l'auront pas aux alentours de 50 ans et que cette modélisation diminue la transférabilité de l'estimation. Ainsi, 21 cycles de deux ans étaient modélisés jusqu'au décès des patients (105 ans).

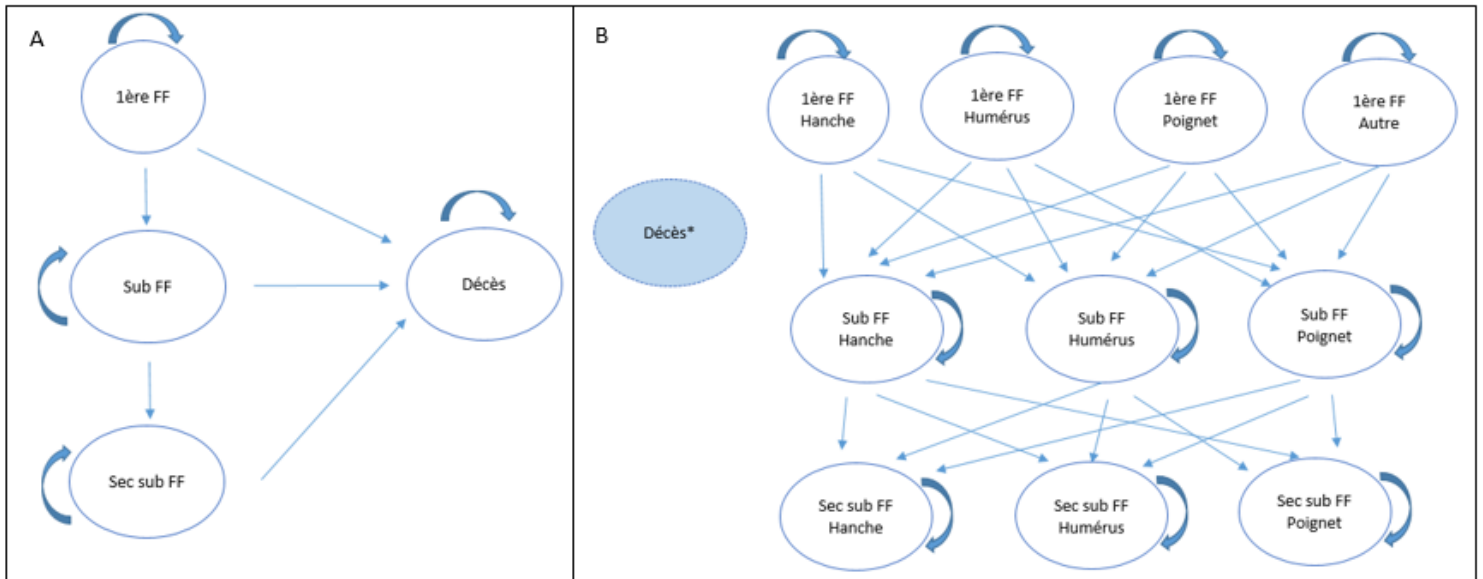


Figure 8. Modèles de Markov simplifié (A) et complet (B). Abréviations : (FF) fracture de fragilisation, (Sub) subséquente, (Sec) seconde. *Tous les états peuvent mener au décès.

Quatre états de santé initiaux étaient possibles selon les sites de fracture initiale, pour lesquels les probabilités de transition diffèrent ; hanche, humérus, poignet et autre. Par la suite, les probabilités de transitions dérivées d'un arbre décisionnel (Figure 9) avec les taux d'initiation de traitement et de persistance au traitement pour chaque trajectoire de soins étaient appliquées afin que chaque individu transite ou reste dans son état jusqu'à ce que tous les patients aient atteint l'état absorbant de décès. Puisque notre cohorte était composée de patients de 40 ans et plus, et dont le site de fracture le plus récurrent étant du poignet, il était assumé que la durée de vie serait plus longue et que le risque de refracture serait augmenté par rapport à une population plus âgée (19). Ainsi, nous avons permis d'avoir deux événements fracturaires subséquents. Une première analyse de base a

été effectuée avec le logiciel Excel pour l'apprentissage de l'étudiante. Par la suite, les analyses de base et de sensibilités ont été conduites dans le logiciel TreeAge Pro Healthcare Module 2019 (TreeAge Software Inc., Williamstown, MA) après avoir validé la concordance des résultats de l'analyse initiale dans Excel.

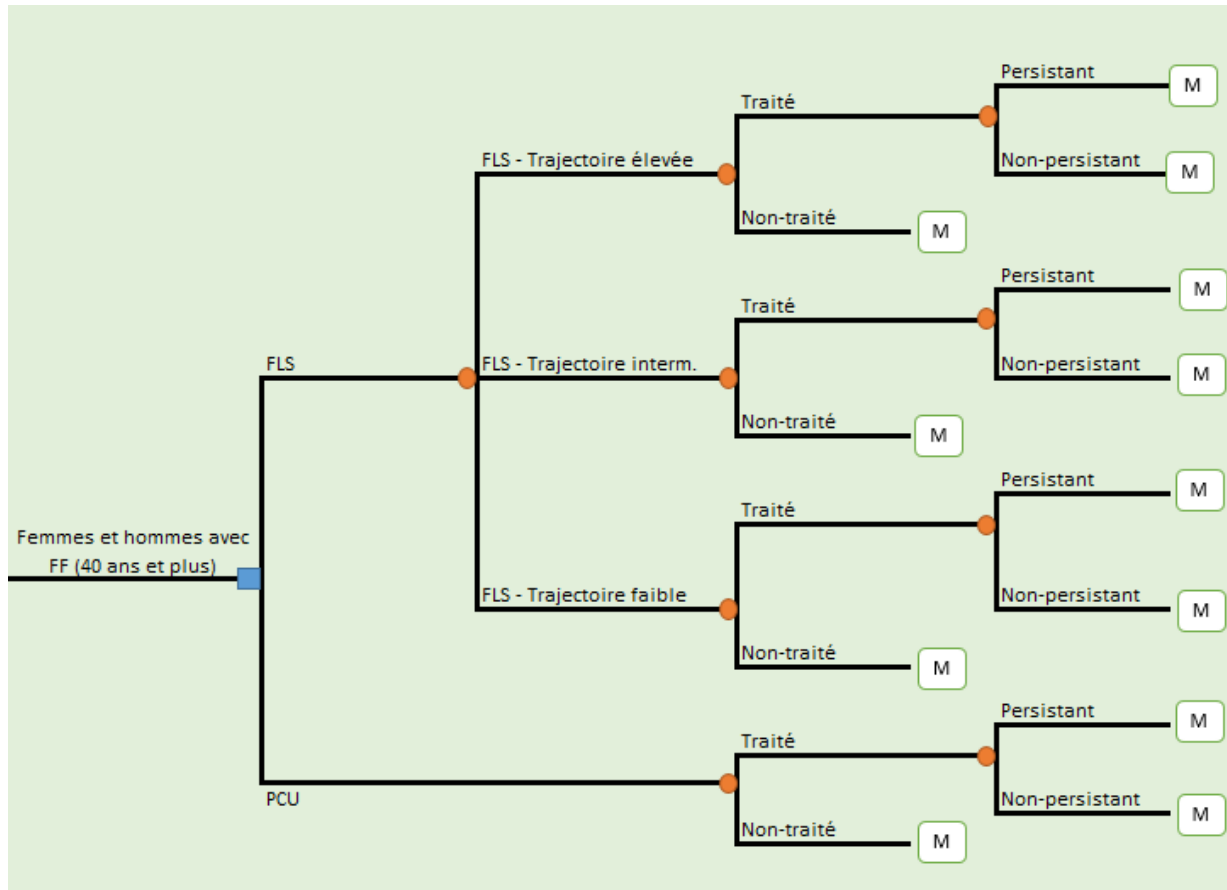


Figure 9. Arbre décisionnel permettant de mesurer les paramètres pour l'analyse économique menant à l'utilisation de modèles analytiques de Markov. Abréviations : (FF) fracture de fragilisation, (FLS) Service de Liaison pour Fractures, (PCU) pratique clinique usuelle, (M) modèle analytique de Markov.

4.2.4.4 Présuppositions du modèle

Les présuppositions du modèle d'évaluation économique sont les suivantes :

1. Le premier état de santé est considéré comme la première fracture de fragilisation survenue ;
2. Les fractures de fragilisation subséquentes étaient soit au site de la hanche, de l'humérus ou du poignet. Cette présupposition a été appliquée puisque ces trois catégories représentent les autres sites de fracture en termes de risque de fractures subséquentes et de coûts : les hanches seules pour leur impact sur la mortalité, l'humérus représente les sites de fracture qui ont un coût et une morbidité importants (chirurgie fréquente, hospitalisation, suivi clinique important), et le poignet représente les sites de fracture qui ont une morbidité moins importante tel que l'avant-bras, les cotes ou les chevilles.
3. Les fractures vertébrales (~8% des patients) n'ont pas été représentées dans le modèle. Les fractures vertébrales sont sous-diagnostiquées en pratique clinique de par leur manifestation souvent asymptomatique, ce qui pourrait entraîner une sous-estimation de leur fardeau et pourrait biaiser l'estimation. De plus, il était difficile de distinguer s'il s'agissait d'une ancienne fracture vertébrale par compression identifiée en radiologie ou d'une fracture vertébrale clinique récente identifiée de symptômes rapportés par le patient.
4. Il était assumé que le traitement pour l'ostéoporose initié était soit le risédronate ou l'alendronate oral, comme c'était le cas pour plus de 90% de la cohorte. Ces bisphosphonates sont également les médicaments anti-ostéoporotiques les plus prescrits.
5. Les patients traités étaient présumés persistants au traitement sur deux cycles puisque nos résultats rapportaient que 50% des patients étaient toujours persistant au traitement après deux ans de suivi.
6. La réduction du risque fracturaire des suites du traitement anti-ostéoporotique était assumée d'une durée de cinq cycles chez les individus avec une persistance optimale au traitement.
7. Il était également assumé que les individus persistant au traitement avaient une bonne adhésion (> 80% de renouvellement des prescriptions) à celui-ci étant donné nos résultats au second objectif du programme doctoral où la corrélation entre ces deux issues était élevée.
8. Il était présumé que, hormis pour les coûts liés au FLS tels que les rayons X de la colonne, les bilans sanguins et les ostéodensitométries, les coûts de procédures médicales suivant la fracture étaient similaires entre les patients du FLS et la cohorte simulée de PCU.

4.2.4.5 Paramètres du modèle

Les probabilités et les coûts utilisés dans cette modélisation sont présentés au Tableau 15.

Une grande quantité de paramètres étaient dérivés de la cohorte Lucky BoneTM, alors que les restes des paramètres étaient obtenus de la littérature scientifique, ce en ciblant des études canadiennes ou nord-américaines afin d'assurer une similitude dans les caractéristiques des populations. En tout, 6/12 des probabilités et 4/6 des coûts estimés provenaient des bases de données du FLS. Mis à part les probabilités de transition pour la refracture, les décès et la réduction du risque de refracture, lorsque traitées et persistantes au traitement, les autres probabilités et les coûts liés au FLS (incluant les tests de DMO) étaient appliqués une fois au début du modèle afin d'évaluer l'impact d'une exposition à l'intervention. Les coûts des traitements pour l'ostéoporose étaient appliqués sur deux cycles suivant T0, tel qu'expliqué ci-dessous, et ceux liés aux fractures subséquentes, soit les coûts d'hospitalisation et de suivi clinique, étaient appliqués à chaque nouvel événement fracturaire dans le temps.

Les coûts ont été exprimés en dollars canadiens de l'année 2018 au moyen de l'indice des prix à la consommation du Canada pour la province du Québec des années 2005 à 2018. Les prix à la consommation des soins et services de santé (services médicaux et hospitalisations), et des services pharmaceutiques ont été utilisés (annexe 5). Les effets et les coûts ont été actualisés à 1.5% tel que recommandé par les instances canadiennes et québécoises (227, 228).

Les notions supplémentaires à connaître pour la mesure des paramètres sont les suivantes :

1. Les probabilités d'initiation de traitement dans le FLS étaient mesurées au moyen des patients ayant reçu une prescription dans le FLS et ayant obtenu une dispensation du médicament en pharmacie communautaire dans les 3 mois suivants T0. Ces patients avaient donc des données administratives de couverture pour les services pharmaceutiques disponibles. Cette méthode de mesure a été employée afin de pouvoir associer les données de persistance au traitement aux mêmes sous-cohortes sélectionnées pour les analyses du second volet de recherche au doctorat.
2. Le taux cumulatif de persistance au traitement sur deux ans était mesuré chez ces patients au moyen d'une analyse de survie par Kaplan-Meier. La persistance était définie comme la dispensation en continu de la médication dans le temps en permettant un écart entre les

prescriptions d'un maximum de 60 jours, ainsi qu'en censurant le suivi aux dates de décès, à la première journée d'hospitalisations de 15 jours ou plus, à la fin de la couverture d'assurance-médicaments et à la fin de la période de suivi de deux ans.

3. Les probabilités de refracture ont été dérivées deux études populationnelles puisque notre taille de cohorte ne permettait pas d'avoir la puissance nécessaire pour mesurer ces taux.
4. Les taux de mortalité variaient selon l'âge dans le temps (annexe 6) et la probabilité de décès à la suite d'une fracture de hanche était augmentée dans le premier cycle suivant l'événement (Tableau 15).
5. Les coûts moyens attribuables au FLS, leurs définitions et sources de mesure sont présentés dans le Tableau 16. Au final, ce coût était obtenu par l'addition des coûts moyens cumulatifs sur deux ans et stratifié selon les groupes de trajectoires : les coûts moyens de salaires des infirmières cliniciennes pour les visites médicales (varie selon la présence au suivi pour chaque patient), les coûts moyens des bilans sanguins (varie selon l'obtention des résultats pour chaque patient), un coût fixe d'un rayon X pour la colonne, ainsi que le coût fixe par patient lié à la gestion du FLS. Le coût de l'ostéodensitométrie était indépendant puisqu'il n'était pas automatique à T0. Les patients devaient prendre un rendez-vous à l'externe au moyen d'une ordonnance et effectuer l'examen de leur propre chef.
6. Les coûts moyens des médecins facturés à l'acte par patient ont été obtenus des données administratives sur les services médicaux de la RAMQ en restreignant cette mesure aux coûts cumulatifs associés à des diagnostics et des procédures médicales spécifiques à des fractures suite à T0. Ces coûts ont été stratifiés selon le site de fracture indexe et ont été appliqués aux patients du FLS, mais également à la cohorte PCU simulée.
7. Les coûts moyens pour les traitements ostéoporotiques ont été obtenus en isolant les données administratives de la RAMQ et de ReMed pour les dispensations de risédronate 35 mg par semaine, et d'alendronate 70 mg par semaine. Un coût moyen mensuel a été obtenu et multiplié par 24 pour les patients persistant au traitement. Les patients non persistants se voyaient attribuer 50% de ce coût étant donné la présupposition de 50% de non-persistence sur deux ans. Comme la persistance était assumée sur deux cycles, ces coûts étaient également appliqués aux deux premiers cycles suivant T0.
8. Les coûts des suppléments de calcium et de vitamine D n'ont pas été pris en compte puisqu'ils ne sont pas directement responsables de la diminution du risque de refracture. En

outre, ils peuvent être achetés sans prescription et la plupart des modèles économiques canadiens sur les études de prévention secondaire des fractures de fragilisation ne les prennent pas en compte, ce qui nous rendrait moins comparables.

9. Les coûts d'hospitalisation pour chaque site fracturaire étaient pris en compte seulement pour les événements subséquents puisque les patients ont été recrutés dans l'étude après le traitement de leur fracture indexe. Également, seulement 31% des fractures subséquentes du poignet recevaient ces coûts selon une étude de Bessette et coll. où seule cette proportion des fractures de ce site était hospitalisée (277). Ils ont été dérivés de l'Ontario Case Cost (OCC) initiative au moyen de la sélection de leurs groupes de définitions Case-mixed de 2017-2018 (278). Ces coûts incluent les coûts directs, soit d'apport des soins par les infirmières, d'imagerie diagnostique, de pharmacie et de laboratoire, ainsi que les coûts indirects, soit d'administration, de ressources humaines et autres reliés au fonctionnement d'un hôpital.

Tableau 15. Paramètres utilisés pour l'analyse coût-utilité de l'impact des trajectoires de soins longitudinaux en comparaison à la pratique clinique usuelle

Paramètres	Estimé (ES) [†]	Distribution	Source
Cohorte simulée			
Âge moyen	63	Fixe	LB-FLS
Distributions des sites de fracture initiale			LB-FLS
Hanche	0.038 (0.008)	Beta	
Humérus	0.133 (0.015)	Beta	
Poignet	0.387 (0.021)	Beta	
Autre	0.442 (0.021)	Beta	
Distributions des groupes de trajectoires d'utilisation des soins lors du suivi			LB-FLS
UE	0.484 (0.021)	Beta	
UI	0.281 (0.019)	Beta	
UF	0.235 (0.018)	Beta	
Probabilités			
P traitement – PCU	0.350 (0.042)	Beta	(132)
P traitement – FLS [‡]			LB-FLS
UE	0.878 (0.027)	Beta	
UI	0.797 (0.052)	Beta	
UF	0.686 (0.065)	Beta	
FLS	0.822 (0.024)	Beta	

P test DMO – PCU ^é	0.280 (0.016)	Beta	(5)
P test DMO – FLS			LB-FLS
UE	0.966 (0.013)	Beta	
UI	0.968 (0.018)	Beta	
UF	0.598 (0.043)	Beta	
FLS	0.859 (0.017)	Beta	
P persistance au tx sur 2 ans – PCU	0.399 (0.001)	Beta	(9)
P persistance au tx sur 2 ans – FLS			LB-FLS
UE	0.669 (0.039)	Beta	
UI	0.428 (0.071)	Beta	
UF	0.298 (0.078)	Beta	
FLS	0.556 (0.032)	Beta	
Risque relatif (IC 95%) de réduction de fracture avec tx ^u	0.59 (0.49-0.73)	Lognormal	(74) (279)
Effet résiduel du tx après discontinuation ^é	3 cycles	Fixe	
P refracture – 2 ans			(22)
Hanche (initiale)			(23)
Hanche	0.090 (0.001)	Beta	
Humérus	0.030 (0.0005)	Beta	
Poignet	0.029 (0.0005)	Beta	
Humérus (initiale)			
Hanche	0.054 (0.001)	Beta	
Humérus	0.059 (0.001)	Beta	
Poignet	0.044 (0.001)	Beta	
Poignet (initiale)			
Hanche	0.046 (0.001)	Beta	
Humérus	0.033 (0.001)	Beta	
Poignet	0.060 (0.001)	Beta	
Autre (initiale)			
Hanche	0.101 (0.001)	Beta	
Humérus	0.059 (0.0005)	Beta	
Poignet	0.064 (0.0005)	Beta	
P mortalité			(280)
Population générale	Varie avec le temps	Beta	(31)
Ratio des risques instantanés ajusté (IC 95%) suite à fracture de hanche	3.52 (1.54-8.03)	Lognormal	
Coûts⁷			
Coûts du FLS – moyen sur 2 ans			LB-FLS
UE	446.15 (2.32)	Gamma	
UI	376.80 (3.24)	Gamma	

UF	304.51 (3.02)	Gamma	
FLS	388.68 (3.12)	Gamma	
Test DMO - FLS	91.64	Fixe	LB-FLS
Rémunération des médecins pour le traitement des fractures (hospitalisation et soins en externe) – moyen sur 2 ans			LB-FLS
Hanche	634.41 (213.78)	Gamma	
Humérus	256.91 (83.86)	Gamma	
Poignet	204.92 (40.61)	Gamma	
Autre	242.53 (38.81)	Gamma	
Dispensation pour un tx anti-OP ^β			LB-FLS
Persistant	21.60 (0.13) / mois	Gamma	
Non persistant	Moins 50%	Fixe	
Coûts d'hospitalisation (±ET)			(278)
Hanche	14,951±17,514	Gamma	(277)
Humérus	10,472±14,332	Gamma	
Poignet	6,262±8,570 (P de 0.31)	Gamma Beta	
Utilités (IC 95%)			
Groupes d'âge			(281)
60-69	0.78 (0.74-0.81)	Beta	(282)
70-79	0.74 (0.70-0.78)	Beta	(283)
≥80	0.73 (0.67-0.78)	Beta	
Multiplicateurs			
Hanche – première année	0.70 (0.64-0.77)	Beta	
Hanche – années subséquentes	0.80 (0.68-0.96)	Beta	
Poignet	0.96 (0.86-1.00)	Beta	
Autre (inclus humérus)	0.91 (0.88-0.94)	Beta	
Taux d'actualisation pour les coûts et les AVAQs	1.5%	Fixe	(228)
Abréviations : (AVAQ) année de vie ajustée pour la qualité, (DMO) densité minérale osseuse, (ES) erreur standard, (ET) erreur type, (FLS) Service de Liaison pour Fractures, (IC) intervalle de confiance, (LB) Lucky Bone™, (OP) ostéoporose, (P) probabilité, (PCU) pratique clinique usuelle, (tx) traitement, (UE) utilisation élevée, (UF) utilisation faible, (UI) utilisation intermédiaire.			
†Erreur standard, excepté lorsque spécifié autrement.			
‡Traitement prescrit remis dans le FLS et dispense en pharmacie communautaire dans les 3 mois suivants le T0.			
€Suivi sur 6-8 mois, assume que sera similaire deux ans suivant la fracture.			
μMaintenu sur deux cycles chez les patients traités et persistant au traitement.			
£Assume deux cycles de persistance et trois cycles d'effet résiduel du traitement.			
γCoûts canadiens de 2018.			
βApplicable aux deux premiers cycles chez les patients traités.			

Tableau 16. Mesure des coûts attribués à l'intervention utilisés pour l'analyse coût-utilité de l'impact des trajectoires de soins longitudinaux en comparaison à la pratique clinique usuelle

Paramètre	Précision	Valeur	Source
Salaire des infirmières			Fédération Interprofessionnelle de la santé du Québec.
Infirmière clinicienne	Échelle salariale - taux moyen	32.03\$/h	Échelles salariales et nomenclature des titres d'emploi.
	T0 (30 min.)	16.02\$	Convention collective juillet 2016 – mars 2020
	Visite de suivi (15 min.)	8.01\$	
Infirmière clinicienne spécialisée	Échelle salariale – taux moyen	35.11\$/h	Taux du 2018-04-01 au 2019-04-01
Ostéodensitométrie	Fixe – Mesure de la densité osseuse : ostéodensitométrie radiologique DXA : code de procédure 08243, 0845, 08246	91.64\$	Services médicaux des données administratives de la RAMQ (date précise, 2018)
Bilan sanguin	Décompte sanguin complet, ALT, AST, albumine, créatinine, GGT, ferritine, PTH, ALP, phosphore, CRP, protéines totales, TSH, calcium	T0: 34.19\$ Suivi (excluant 3 mois): 4.26\$	Liste des coûts en laboratoire de HSCM (2014-08-05). Exprimé en dollar canadien de 2018
	Télopeptide C terminal du collagène de type I, ostéocalcine, 25OHD (valeur pondérée multipliée par le ratio 1.39 de HSCM) *	(Incluant biomarqueurs): T0: 66.72\$ 3mo: 9.87\$ 6-24mo: 36.79\$ 12-18mo: 25.11\$	Centre d'activités laboratoires de biologie médicale – liste des procédures de laboratoires – Annexe B – 2018-2019 (biomarqueurs)
Rayon X de la colonne	Fixe – radiologie diagnostique, colonne dorso-lombaire associée à une ostéodensitométrie : code de procédure 08057	T0 et 24mo: 56.37\$	Services médicaux des données administratives de la RAMQ (date précise, 2018)
Gestion du FLS			
Charge de travail des infirmières cliniciennes	Gestion des horaires, suivi avec les médecins et intervenants, suivi des dossiers médicaux et mise à jour des dossiers de recherche.	85,520.10\$ (66,109.20-117,800.40)	3h/jour pour 5 jours** 2 infirmières cliniciennes Coûts moyens pour 2 ans Échelle salariale moyenne

Charge de travail de l'infirmière clinicienne spécialisée	Gestion des infirmières cliniciennes et surveillances des procédures de recherche	12,499.16\$ (9,362.80-17,312.28)	4 h/semaine Coûts moyens pour deux ans
Coût par patient	Addition des deux paramètres ci-dessus, divisé par 532 patients. Fixe.	184.25\$	Coûts moyens pour deux ans

Abréviations : (ALT) alanine aminotransférase, (ALP) phosphatase alcaline, (AST) aspartate aminotransférase, (CRP) protéine C-réactive, (DXA) absorption biphotonique à rayons X, (GGT) gamma-glutamyl transférase, (h) heure, (HSCM) hôpital du Sacré-Cœur de Montréal, (min.) minimum, (PTH) parathormone, (RAMQ) régime de l'assurance maladie du Québec, (TSH) thyroïdostimuline.

*La valeur pondérée est calculée sur la base du temps d'exécution de la procédure, du temps de travail de support (25%), du temps non-travaillé payé (31%), des coûts des produits et des taxes (répertoire Québécois et système de mesure des procédures de biologie médicale, MSSS Québec, 2017-2018, p.5).

**En assumant 4 semaines de vacances avec 4.5 journées maladie et 13 congés fériés = 44.5 semaines par an.

4.2.4.6 Analyses de sensibilité

Une première analyse de sensibilité visait à valider la simulation du groupe PCU. Il était probable que le groupe de trajectoire d'utilisation faible obtienne des bénéfices moyens similaires à ceux de la PCU étant donné la ressemblance des paramètres mesurés dans le FLS à ceux obtenus de la littérature pour la PCU. Ainsi, en soustrayant les coûts imputables du FLS des coûts moyens obtenus pour le groupe de trajectoires d'utilisation faible, les ICURs mesurés devraient être similaires à ceux pour la comparaison entre les trajectoires d'utilisation élevée et intermédiaire versus la PCU. Globalement, le groupe de trajectoire d'utilisation faible était utilisé comme groupe de référence dans l'analyse économique, moins ses coûts spécifiquement reliés à l'intervention.

Des analyses de sensibilité déterministes unidirectionnelles ont été effectuées pour tester la robustesse des résultats du scénario de base. Les paramètres suivants étaient variés pour différentes raisons de cette façon :

1. La proportion des fractures indexe de hanche a été augmentée à 10%. En effet, la cohorte était jeune et principalement composée de fractures du poignet et de la cheville. Il était donc important d'explorer le scénario où il s'agirait d'une population plus vieille avec davantage de fractures majeures.
2. On observe de plus en plus une tendance vers la prescription d'agents anti-ostéoporotiques injectables comme le dénosumab. Ces médicaments ont un coût beaucoup plus élevé que

les bisphosphonates oraux habituellement prescrits. C'est pourquoi les scénarios où le coût des médicaments pour l'ostéoporose est doublé et triplé ont été étudiés.

3. Afin d'évaluer un scénario pessimiste où le traitement pour l'ostéoporose a une efficacité minimale, une diminution du risque de refracture de 30% a été mesurée, soit la valeur la plus basse de l'intervalle de confiance à 95% pour la diminution du risque associé à l'utilisation des agents prévenant la résorption osseuse. Nous testions donc une RR de refracture de 0.7.
4. Une diminution de 25% des coûts reliés au FLS a été modélisée. En effet, il est raisonnable de penser que dans un scénario de vie réelle, un modèle aussi intensif ne serait pas applicable.
5. Une dernière analyse de sensibilité déterministe a été effectuée au moyen d'horizons temporels de 10, 20 et 30 ans.
6. Des taux d'actualisation de 0%, 3% et 5% ont également été testés.

Finalement, une analyse de sensibilité probabiliste a été effectuée au moyen d'une simulation de Monte-Carlo en simulant 5,000 itérations. Les résultats de cette analyse ont été résumés dans des diagrammes de dispersion en incluant un axe de seuil de propension-à-payer à \$50,000 par AVAQ gagnée. L'incertitude du modèle a également été présentée sous forme de courbe d'acceptabilité pour chaque groupe de trajectoire par rapport à la PCU, ainsi que pour la cohorte entière versus la PCU.

CHAPITRE 5 : RÉSULTATS

Les résultats sont présentés sous forme d'article scientifique, où les références se trouvent à la fin de chaque manuscrit.

La description de la cohorte a d'abord fait l'objet d'une publication :

Rationale, study design and descriptive data of the Lucky Bone™ Fracture Liaison Service.

Senay A, Perreault S, Delisle J, Morin SN, Raynauld JP, Banica A, Troyanov Y, Beaumont P, Jodoin A, Laflamme GY, Leduc S, MacThiong JM, Nguyen H, Ranger P, Rouleau D, Fernandes JC. Archives of Osteoporosis 2019; 14(1):19.

VOLET 1 : Impact du programme d'intervention selon des indicateurs de performance et autres issues cliniques

Performance of a Fracture Liaison Service in an orthopaedic setting: report of key indicators and improvement of longitudinal outcomes.

Senay A, Perreault S, Delisle J, Morin SN, Fernandes JC. Accepté au Journal of Bone and Joint Surgery (octobre 2019).

VOLET 2 : Usage des médicaments pour l'ostéoporose dans le programme d'intervention

Persistence and compliance to osteoporosis therapy in a Fracture Liaison Service: a prospective cohort study.

Senay A, Fernandes JC, Delisle J, Morin SN, Perreault S. Archives of Osteoporosis 2019; 14(1):87.

VOLET 3 : Identification des trajectoires d'adhésion au suivi systématique

Trajectories of follow-up compliance in a Fracture Liaison Service and their predictors: a longitudinal group-based trajectory analysis.

Senay A, Fernandes JC, Delisle J, Morin SN, Nagin D, Perreault S. En revision par les pairs au journal BMC Health Services Research (septembre 2019).

VOLET 4 : Évaluation économique des groupes de trajectoires de soins

Economic evaluation of a Fracture Liaison Service according to systematic follow-up compliance trajectories: a cost-utility analysis.

Senay A, Fernandes JC, Delisle J, Morin SN, Dragomir A, Nazha S, Perreault S. Le manuscrit est en évaluation à Journal of Bone and Mineral Research (mars 2020).

La contribution de l'étudiante aux cinq manuscrits présentés ci-dessous inclut la revue de la littérature, la définition de la cohorte, la collecte, l'extraction et le nettoyage des données, l'élaboration du protocole d'analyse de recherche, la programmation et les analyses statistiques, l'interprétation des résultats, ainsi que l'écriture et la révision des manuscrits. L'étudiante aura été encadrée par Professeure Sylvie Perreault, Dr Julio C Fernandes et M. Marc Dorais pour ces tâches. Tous les coauteurs, en plus de leurs contributions substantielles aux projets, ont révisé et approuvé les manuscrits.

MANUSCRIT NO. 1

PRÉSENTATION DU PROTOCOLE ET DES DONNÉES DESCRIPTIVES DE LA COHORTE

5.1 RATIONALE, STUDY DESIGN AND DESCRIPTIVE DATA OF THE LUCKY BONE™ FRACTURE LIAISON SERVICE

Publié dans *Archives of Osteoporosis*

Février 2019;14(1):19

RATIONALE, STUDY DESIGN AND DESCRIPTIVE DATA OF THE LUCKY BONE™ FRACTURE LIAISON SERVICE

Andréa Senay, MSc^{1,2}; Sylvie Perreault, BPharm, PhD^{1,3}; Josée Delisle, BScN, MSc^{2,4}; Suzanne N Morin, MD, MSc⁵; Jean-Pierre Raynauld, MD⁶; Andreea Banica, BScN^{2,4}; Yves Troyanov, MD²; Pierre Beaumont, MD²; Alain Jodoin, MD²; G Yves Laflamme, MD^{2,4}; Stéphane Leduc, MD^{2,4}; Jean-Marc Mac-Thiong, MD²; Hai Nguyen, MD⁴; Pierre Ranger, MD^{2,4}; Dominique M Rouleau, MD²; Julio C Fernandes, MD, PhD^{2,4,7}

Affiliations:

¹Faculty of Pharmacy and ⁷Faculty of Medicine, Université de Montréal, 2900 bl. Edouard-Montpetit, Montreal, Qc, Canada, H3T 1J4

²CIUSSS Nord de l'Île de Montréal, Hôpital du Sacré-Coeur de Montréal, 5400 bl. Gouin ouest, Montreal, Qc, Canada, H4J 1C5

³Sanofi Aventis endowment Research Chair in Optimal Drug Use, Université de Montréal, Montreal, Canada

⁴CIUSSS Nord de l'Île de Montréal, Hôpital Jean-Talon, 1385 rue Jean-Talon est, Montreal, Qc, Canada, H2E 1S6

⁵McGill University Health Center, Montreal General Hospital, 1650 Cedar avenue, Room B2.118, Montreal, Qc, Canada, H3G 1A4

⁶Institut de rhumatologie de Montréal, 1551 rue Ontario est, Montreal, Qc, Canada, H2L 1S6

Corresponding author :

Dr. Julio C Fernandes

Research Center, office K3045

CIUSSS Nord de l'Île de Montréal, Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal
5400 bl. Gouin ouest

Montreal, Quebec, Canada, H4J 1C5

Phone: 1-514-338-2222, ext. 2050

Fax : 1-514-338-3661

Email : julio.c.fernandes@umontreal.ca

Abstract word count: 244

Manuscript word count: 4285

Number of tables: 3

Number of figures: 3

Acknowledgements: The authors would like to thank participants, orthopaedic clinics' staff, research assistants involved in this study, and Hyukjin Kwon and Courtney Stapleton for their assistance in reviewing this manuscript.

5.1.1 Journal requirements

Mini-abstract.

The study design of a multidisciplinary Fracture Liaison Service (2-year follow-up) aiming to optimize fragility fracture management in an outpatient setting is presented. Patient characteristics, investigation and treatment initiation data at baseline were recorded. Results corroborate the care gap in osteoporosis management, reinforcing the need for secondary fracture prevention programs.

Keywords.

Osteoporosis, fragility fracture, secondary fracture prevention, fracture liaison service, fracture management, cohort study

Declarations.

All procedures performed in this study involving human participants were in accordance with the ethical standards of the CIUSSS Nord de l'Île de Montréal ethic research committee and with the 1964 Helsinki declaration and its later amendments or comparable ethical standards.

Funding: This study was funded by orthopedic funds from the *Hôpital du Sacré-Coeur de Montréal* research center in Montreal, Canada, grants from Eli Lilly Canada, the Sanofi Canada Chair of drug usage and the *Réseau Québécois de Recherche sur les Médicaments (RQRM)*. Senay received a doctoral training award from the *Fonds de Recherche du Québec - Santé (FRQS)*.

Conflict of Interest Statement: Senay, Perreault, Banica, Beaumont, Jodoin and Nguyen declare that they have no conflict of interest. Delisle reports support for personal fees from Amgen Canada and Eli Lilly outside of the conducted work. Morin reports grants from Amgen Canada and Merck, support as an advisory board member from Amgen Canada and Eli Lilly outside of the conducted work. Raynauld reports fees as an advisory board member for Amgen Canada outside of the conducted work. Troyanov reports fees as an advisory board member for Amgen, Eli Lilly and Novartis outside of the conducted work. Laflamme reports research grants from Zimmer, Stryker and DePuy Synthes, and support as a consultant from Stryker outside of the conducted work. Leduc reports research grants from Stryker, DePuy Synthes, Smith & Nephew and Zimmer, and support as a consultant from Stryker outside of the conducted work. Mac-Thiong reports acts as co-founder of Spinologics Inc and head of Medtronic Research Chair outside of the conducted work. Ranger reports grants from Johnson & Johnson, support as a consultant from Smith & Nephew, Corin,

Bioventus, Sanofi Canada, and support for development of educational presentations by Horizon Pharma outside of the conducted work. Rouleau reports research and educational grants from Zimmer, Stryker, Smith & Nephew, Tornier, Arthrex, Conmed and DePuy Synthes outside of the conducted work. Fernandes reports grants from Eli Lilly during the conduct of this study, and grants from Baxter outside of the conducted work.

5.1.2 Abstract

Purpose.

This paper describes the study design, implementation and baseline characteristics of a multidisciplinary Fracture Liaison Service (FLS) in Quebec (Canada).

Methods.

A FLS was implemented as a prospective cohort study. After identification, fracture risk was assessed and patients were started on treatment or referred, according to guidelines and risk assessment. Thereafter, patients were systematically followed over two years. Clinical data (fractures, bone density, blood testing (bone turnover markers), quality of life, physical disability) as well as administrative data (pharmacological, health services, hospitalization) was collected. Baseline descriptive data was analyzed and presented.

Results.

Of 542 recruited participants, 532 underwent baseline assessment (85.7% female, mean age 63.4 years). Overall, 29.7% of participants either withdrew from the study or were lost to follow-up. Almost 27% were referred to a specialist, while >70% received anti-osteoporosis medication prescriptions through the FLS at baseline. Mean femoral T-score was -1.6 ± 1.0 and vertebral T-score was -1.7 ± 1.4 . Nearly 19% of subjects reported being under anti-osteoporosis medication at the time of incident fracture. Thirty-three percent of participants reported a prior fracture history, of which 29.7% reported being given anti-osteoporosis therapy. Most fracture sites were to the wrist and ankle, while <19% were hip/femur or vertebral fractures.

Conclusions.

These results highlight the important care gap in fragility fracture management and reinforce the need for secondary fracture prevention programs. This prospective study will allow the evaluation of key performance indicators for outpatient clinic-based FLS, such as medication usage, by combining prospective clinical and administrative data.

5.1.3 Introduction

Osteoporosis is a silent chronic disease that ultimately manifests as a fragility fracture. The occurrence of these osteoporosis-related fractures, combined with aging, greatly enhance the risk of subsequent fractures (1, 2). This risk can also be exacerbated by factors such as a family history of osteoporosis, low bone mineral density (BMD), lifestyle habits (lack of exercise, smoking, excessive alcohol consumption), low calcium and vitamin D intake, and the use of specific pharmacological agents such as glucocorticoids (3). Fortunately, multiple clinical trials have demonstrated that therapeutic agents, known as antiresorptive drugs, can substantially reduce the risk of subsequent fragility fractures over time (4-6). Nevertheless, fragility fractures are largely underdiagnosed and undertreated (7, 8). Furthermore, half the “treated” population is known to discontinue treatment one year after initiation (9, 10), which is alarming considering that there is a two to threefold increased mortality risk in the first year following a hip fragility fracture. Finally, expenses related to the management and treatment of fragility fractures in the Canadian healthcare system amount to \$5 billion annually (11, 12).

Numerous initiatives are being pursued worldwide to decrease the care gap in osteoporosis-related fracture management (13). Among these, secondary fracture prevention refers to the identification of at-risk patients through an incident fracture event, followed by investigation and treatment to prevent subsequent fragility fractures (14). These efforts have led to the emergence of dedicated programs, commonly known as Fracture Liaison Services (FLS) (15, 16). These combine various interventions led by different health professionals with heterogeneous associated training. Most papers reporting on the performance of these programs conclude that patient identification, investigation and initiation of treatment show improved rates compared to usual care (17). Several studies have also demonstrated the cost-effectiveness and reduced number of subsequent fragility fractures associated with these programs (18). However, evidence of their impact on patient behaviour, in terms of persistence and adherence to treatment, is less clear, especially in Canada (19, 20).

The Lucky Bone™ FLS prospective cohort study was designed to systematically compile information on clinical outcomes and fracture risk, quality of life (QoL), physical disability and compliance to treatment. Here, we present the study’s rationale and design with the two-year

analysis plan, as well as baseline data, osteoporosis investigation, and treatment initiation according to gender, for FLS participants.

5.1.4 Methods

Study design and setting

A cohort study design was selected to conduct this multidisciplinary follow-up, implemented in two community hospitals in Montreal, Quebec, Canada in 2010. Patients with an incident fragility fracture were recruited prospectively from July 2010 to June 2013. The osteoporosis case-management systematic follow-up Lucky Bone™ Program was built in accordance with Osteoporosis Canada guidelines (21), within the framework of a 4i FLS ; 1) *identify* patients with a fragility fracture, 2) *investigate* for bone fragility with osteoporosis risk assessment, 3) *initiate* preventive drug therapy and supplements, 4) *integrate* to a 2-year follow-up and monitoring of adverse events.

This study was approved by the CIUSSS Nord de l’Ile de Montréal ethics research committee. Informed consent was obtained from all individual participants included in the study.

Study population

Study participants included women and men 40 years of age or older, presenting at the outpatient orthopaedic clinic of either study hospital with a fracture to predefined body sites, sustained following a trauma that would not normally cause such an injury (minimal). Selected fracture sites included; vertebrae, sternum, sacrum, wrist, forearm, clavicle, scapula, humerus, ribs, ankle, femur, tibia/fibula, hip, and pelvis. Cases with a fracture to the skull, face, hand, foot or patella were not eligible for participation. Traumas were identified as minimal when a patient fell from standing height, from a sitting position, from a horizontal position, from one to three steps (1 meter), or occurred spontaneously. Patients younger than 40 years of age, with an open fracture, a fracture sustained through major trauma, a pathological fracture (underlying cancer or cancer treatment), with severe kidney insufficiency, with cognitive impairment, pregnant or breastfeeding women, or those unable to complete a questionnaire in English or French were not eligible to participate.

Recruitment

Participants were recruited between July 2010 and June 2013 by FLS nurses at the two hospitals (81.2% at the largest location and 18.8% at the secondary location). Patients were followed for two

years, up to June 2015. Over the three-year recruitment period, FLS managers identified potential participants at the outpatient orthopaedic clinics of the two hospitals by screening the medical files of fracture patients and directly interrogating them to ascertain if they met the inclusion criteria. Clinical staff (surgeons, nurses, residents) was also encouraged to contribute to the identification process by referring potential cases to the FLS managers. Eligible fracture patients were recruited in the study and scheduled for baseline assessment with a FLS nurse. A small number of patients with a foot fracture were also recruited because they presented other risk factors suggesting a high risk for osteoporosis (e.g. fracture history, low BMD).

Intervention setting

Figure 1 shows the conduct of the study. The FLS was managed by nurses (one at each location), a dedicated coordinator and a bone champion (orthopaedic surgeon). Secondary FLS stakeholders were the physicians accepting referrals for special cases (rheumatologists and internists), the orthopaedic surgeons identifying fragility fractures, referring patients to the FLS and prescribing medications, and the staff of the orthopaedic outpatient clinics involved in fragility fracture identification and follow-up visits. The care algorithm has been the subject of a previous publication (22).

FLS managers underwent a 6-hour training session on osteoporosis disease and diagnostic, fragility fractures, available therapies, secondary fracture prevention and FLS management, prior to commencement of the study. Participants' baseline assessment began with the collection of demographic data and a medical evaluation, including the request for a radiological assessment of the fracture site provided by an orthopaedic surgeon. Spine radiographs were performed to identify prevalent vertebral fractures, defined as such in the radiologists' report or as a vertebral compression of 25% or more. Blood serum tests and BMD were performed to assess secondary causes and the severity of bone fragility. Blood samples were taken between 8 and 10 am, after patients had been fasting since 8 pm the evening before. Markers measured in the serum at each visit are shown in Table S1 (Online Resource 1). Blood test analyses were performed in accordance with clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis (23, 24). BMD was determined by Dual-energy X-ray Absorptiometry (DXA), which measures the BMD standard deviation from peak bone mass in a young Canadian adult, reported as a T-score. The World Health Organization defined a T-score of -2.5 or below as a diagnosis of osteoporosis and a T-score

between -1.0 and -2.5 as a diagnosis of osteopenia (mild bone fragility) (23, 25). Risk assessment was completed by measuring the 10-year probability of major and hip osteoporotic fractures using the Fracture Risk Assessment Tool (FRAX[®]) at <https://www.sheffield.ac.uk/FRAX/tool.aspx?country=19> for a Canadian population. This tool uses several indicators such as age, gender, fragility fracture history, smoking status or the use of glucocorticoids, to predict the risk of osteoporotic fractures for individuals aged between 40 and 90 years old and is recommended by national guidelines for risk assessment (26).

Functional recovery was assessed with validated questionnaires; the SF-12 measures two QoL scores, ranging from 0-100 (physical and mental composite scores), where a higher score means a better QoL (27). The Visual Analogue Scale (VAS) ranges from 0-10 and gives an approximation of pain severity as experienced by the patient, where 10 represents the highest level of pain (28). Three different questionnaires were used for physical disability of the injured limb, depending on incident fracture site; lower extremity measure (LEM, scale 0-100), upper extremity measure (DASH, scale 1-5, converted to a score of 0-100) and the vertebral measure (Oswestry, scale 0-50, converted to a score of 0-100). The disability is smaller when the LEM score is higher, and when the DASH score is lower (29, 30). Oswestry scores are categorized as follows; 0-20%=minimal disability, 21-40%=moderate disability, 41-60%=severe disability, 61-80%=crippled, 81-100%=bed-bound (31).

When preventive therapy was indicated, an antiresorptive agent was prescribed by an orthopaedic surgeon, along with calcium and vitamin D supplements. Thereafter, patients were scheduled periodic appointments with the FLS manager for further assessments at 3, 6, 12, 18, 24 months. When applicable, all test results were forwarded to the primary care physicians (PCP) with information on the program.

Participants with fractures meeting all fragility fracture criteria except for age (50 years or more) were referred to a bone specialist when aged between 40 and 49 years. Other reasons for referral were abnormal blood screening, contraindication to treatment, or exposure to anti-osteoporosis therapy at the time of fracture. When no referral was needed the most commonly prescribed pharmacological treatments were risedronate (oral, 35 mg once-weekly) or alendronate (oral, 70 mg once-weekly). Non-pharmacological treatment was also prescribed; calcium (oral, 500 mg BID) and vitamin D (oral, 10,000 IU once-weekly). Recommendations about healthy lifestyle

habits were also given at baseline during a brief education session on tobacco and alcohol restrictions, diet, physical activity and fall prevention strategies. Other anti-osteoporosis therapies could be prescribed by physicians because of contraindications, adverse events or other, such as: zoledronic acid (IV, 5 mg/100 ml each year), denosumab (SC, 60 mg q 6 months), and teriparatide (SC, 20 mcg once-daily for two years). The cost of medication was covered either by the Health Ministry insurance program or private insurance companies, except for zoledronic acid, denosumab and teriparatide, which are only prescribed in exceptional contraindication cases and require government authorization prior to prescription delivery.

During the FLS follow-up, as per-protocol, FLS managers considered clinical indicators to determine if therapy and supplement intake was optimal; 1) vitamin D: 25-OH D \geq 80nmol/L, 2) bone turnover markers (BTMs): CTX-1 $<$ 0.3ng/ml and osteocalcin between 1-18ng/ml.

Data collection and sources

Demographic and clinical data was collected into an electronic case report form (CRF) based on face-to-face meetings and a structured chart review with a trained FLS interviewer during follow-up visits. Several variables were scaled on a structured chart; physical activity (active or not, intensity, frequency, mean number of hours of exercise), diet, coffee and alcohol intake (frequency), and smoking status (past, present).

To complement the clinical data, the data on health services utilization, hospitalization and pharmaceutical services from administrative Quebec databases was obtained. This made it possible to retrieve detailed medical history and prior fracture history up to five years before cohort entry, and prescribed medication one year prior to study enrolment. The Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ) database holds information on the medical services (diagnostic and procedures) received by all Quebec residents and covers all expenses for physician visits, emergency visits, and medical procedures, using physician billing codes. It is also a prescription claims database for social assistance beneficiaries, workers and their families without access to a private drug insurance program, and $>$ 80% of individuals aged 65 years or older (approximately 45% of the province's inhabitants) (32). The MED-ECHO database is a Health Ministry hospitalization registry gathering information on the site, start and end dates, duration, and reasons (primary and secondary diagnosis) for hospitalization as well as on the date and cause of death. However, it does not record medication received during hospitalization. Diagnoses are coded using the International

Classification of Disease (ICD), 9th edition for medical services and 9th edition up to March 31st, 2006, and 10th edition upon April 1st, 2006 for hospitalizations. Procedures were classified according to the Canadian Classification of Diagnostic, Therapeutic, and Surgical Procedures (CCP) up to March 31st, 2006, and the Canadian Classification of Health Interventions (CIHI) upon April 1st, 2006. Diagnostic codes combined with procedure codes were found to be sensitive for the identification of fracture sites in the elderly (33).

We were also able to access data on medication prescribed and dispensed by community pharmacies for privately-covered individuals using the reMed database (34). This centralized Quebec information database is filled on a voluntary basis. Participants not covered by the RAMQ during the conduct of this study were invited to join the reMed registry. Data collection was ended at the last follow-up visit attended when a patient decided to withdraw from the FLS.

Variables and definitions

Details on specific collection periods and variables measured are summarized in Figure 1 and thoroughly described in Table S1 (Online Resource 1). Data collected only at baseline included socio-demographic and patient characteristics; name, contact information, age, gender, pharmacological, PCP, type of medical insurance, ethnicity, housing, medical history, incident fracture description, previous fractures, weight, height, BMD, FRAX[®] risk, drug intake and family fracture history. During visits (including baseline), the following variables were collected; health-related events, antiresorptive therapy status, associated comorbidities, medication persistence and adherence, co-medications, blood analyses (total blood count, liver function, renal function, sedimentation, ALT, AST, GGT, testosterone (men only), albumin, TSH, protein electrophoresis, parathyroid hormone, C-reactive protein, phosphorus, creatinine, calcium, alkaline phosphatase, 25-hydroxyvitamin D, type I collagen C-telopeptide (CTX-1), and osteocalcin), diet, physical activity, smoking status, caffeine, alcohol use, and QoL/physical disability/pain questionnaires.

Data collected from administrative databases included incident and previous fractures, as well as comorbidities. The *incident* fracture was the one identified by FLS managers to recruit the patient. A *previous* fracture was a fragility fracture sustained prior to the incident fracture. Fractures were identified through administrative databases using ICD codes (Table S2, Online Resource 1) and specific procedures. The following fracture sites were screened for: hip, femur, wrist, forearm, humerus/shoulder, vertebral, pelvis, ribs, knee, tibia/fibula, ankle, foot, pathological fractures and

unspecified fracture sites. In order to identify incident fractures using claims data, diagnostic and procedure codes were targeted, starting 6 months before the date of recruitment and 30 days after the same. This detection period covered multiple codes imputable to the same fracture event. Consequently, previous fractures were identified from the same codes for the five years of data obtained prior to cohort entry, excluding the 6-month incident fracture screening period. Medical history included cardiovascular, cerebrovascular, musculoskeletal, endocrine, hepatic, renal, inflammatory bowel, and neuromuscular diseases, as well as digestive disorders, cancer, and vascular events. Table S3 (Online Resource 1) presents ICD codes used to identify comorbidities. The Charlson Comorbidity Index (CCI) was also calculated (35, 36).

Statistical analysis

Baseline patient-reported cohort characteristics are presented with means and standard deviations when following a normal distribution and with medians and interquartile range (IQR) if otherwise. All variables were compared between women and men using Chi-square/Fisher's exact tests for discrete variables and Student *t*/Wilcoxon-Mann-Whitney tests for continuous ones. A p-value of ≤ 0.05 was considered statistically significant. Analyses were performed using SAS software version 9.4 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA).

Sample size

The sample size was derived from anti-osteoporosis drug use in terms of medication persistence. The proportion of subjects in the program that would continue treatment for the prescribed period was estimated at 50-55%, compared to 35-40% in the general Quebec population. Using a 5% probability of a type 1 error (α), a power of 90% and a difference in proportions of 15%, a sample size of 88 subjects was needed ($n=54$ with a 20% difference in proportions) (10, 19, 37). Considering that approximately 65% of the cohort would have drug coverage data, that 70% of patients would initiate treatment in the first 6 months following baseline and that 30% of patients would be lost to follow-up, at least 250 fractured subjects needed to be recruited.

5.1.5 Results

A total of 542 patients were recruited in the FLS, of which 532 (98.1%) had baseline data available. Mean age was 63.4 (± 11.2) years and 85.7% were female (Table 1). Over a two-year period, 97 patients (18.2%) withdrew from the study, 39 were lost to follow-up (7.3%), 14 were excluded

(2.6%) and 8 died (1.5%) (Fig. 2). Between 62% and 77% of participants attended visits over the two-year follow-up. A prescription for anti-osteoporosis medication was handed to 385 patients (72.4%) by FLS managers at baseline, of which more than 95% was risedronate or alendronate (oral antiresorptive therapies).

Nearly 89% of the cohort benefited from PCP services and 27% of patients were referred to a bone specialist, this proportion being significantly higher in women than men ($p=0.018$). More than 85% of patients were Caucasian (more women than men, $p=0.044$). The majority of subjects lived with a relative, had a low or moderate level of physical activity and daily calcium intake was below the recommended intake of 1200 mg in 90% of cases (38). Nearly 18% of patients were current smokers and 41% had a smoking history, with a much higher proportion of men than women ($p=0.007$). Overall alcohol consumption was 37.2%, with men also reporting more alcohol consumption and a higher number of drinks per week than women ($p<0.05$). Almost 90% of participants reported drinking coffee daily (Table 1). More than 7% of subjects reported the need for a walking aid before the incident fracture compared to almost 34% after the incident fracture.

Table 2 presents the results of risk assessment with BMD testing, spine radiography, the FRAX[®] risk assessment tool, and BTMs. The mean femoral T-score was $-1.6 (\pm 1.0)$ and did not differ between women and men. According to T-score stratification, 62.2% of the cohort had mild bone fragility (osteopenia) and 15.3% had osteoporosis, leaving 22.5% with a normal BMD. Mean vertebral T-score was $-1.7 (\pm 1.4)$ and was significantly lower in women ($p=0.005$). According to spine radiographs, a vertebrae depression was detected in 16% of patients, indicating a possible vertebral fracture. The median FRAX[®] risk for major fractures was 11% (IQR 6.8-17) and was worse in women ($p<0.001$). More than 48% of the cohort was considered at low risk for major fracture (FRAX[®] $<10\%$). The median FRAX[®] risk for hip fractures was 1.6% (IQR 0.6-4.4), with 34% of patients at high risk for hip fractures. Almost half of the participants had a non-optimal 25-hydroxyvitamin D level (<80 nmol/L), with only 22% of men with an optimal vitamin D level. Median bone resorption (CTX-1) and formation (osteocalcin) marker levels were slightly elevated at 0.327 ng/mL (IQR 0.219-0.472) and 18 ng/mL (IQR 14-24), respectively.

Table 3 presents comorbidities, patient-reported medication and fracture history at baseline. A history of osteoporosis was more prevalent in women ($p=0.002$), whilst a history of hypertension, hypercholesterolemia, diabetes, cerebrovascular disease, kidney disorders, heart failure and

myocardial infarction was more important in men ($p<0.05$). This was supported by the CCI where 61.8% of men had a CCI higher than 0 compared to 49.3% for women ($p=0.044$). The median number of drugs prescribed, according to patients at baseline, was higher in men than women ($p=0.003$). Levothyroxine and corticosteroids were taken by 13% and 11% of patients, respectively. The most frequent incident fracture site, identified from medical files, was to the wrist, followed by the ankle and the humerus (Fig. 3). Major fracture sites such as the hip, were more prevalent in men compared to women ($p=0.005$). Close to 9% of patients presented a vertebral fracture and 10% a hip/femur fracture at baseline. Median number of days between the incident fracture event identified from medical files and the date of recruitment was 59 (IQR 29-138) days ($n=513$). The percentage of patients suffering a fracture whilst on antiresorptive therapy was 18.6%, with the proportion of women (20.8%) being significantly higher than men (5.3%) ($p<0.001$). Almost 33% of patients reported a previous history of fracture. It is to be noted that only 29.7% of patients reporting a history of fragility fracture were following a preventive therapy treatment before the incident event. Patients reported a family history of osteoporosis and fracture in 28% and 33% of cases, respectively.

As for QoL, disability and pain questionnaires gave the following results at baseline: the Oswestry's median score ($n=38$) was 49 (IQR 26-60), corresponding to a "severe disability", the median LEM score ($n=185$) was 69.0 (46.3-90.4), the median DASH score ($n=267$) was 63.6 (38.6-77.3), and the mean mental and physical SF-12 scores ($n=485$) were 47.8 (± 11.4) and 38.1 (± 10.1), respectively. More than 50% of the cohort indicated having a pain level higher than 4/10 on the VAS at baseline ($n=492$).

Table S4 (Online resource 1) compares baseline characteristics between subjects still participating in the study after two years ($n=374$) and subjects that were lost to follow-up ($n=158$). There were only slight differences between participants and patients lost to follow-up; the latter group had fewer subjects with a history of smoking and current alcohol intake, as well as a higher continuous vertebral T-score ($p<0.05$).

Figure S1 (Online resource 1) illustrates the distribution of comorbidities, incident fracture sites and history of fracture according to clinical data from the FLS and claims data from administrative databases. Proportions were similar up to a ± 5 percentage points variation for most parameters, except for hypertension, wrist/forearms/elbow and other types of incident fractures. It is to be noted

that the algorithm to identify *incident* fractures using administrative data allowed the identification of a fracture site in 84% of participants (n=447).

5.1.6 Discussion

The Lucky Bone™ prospective cohort study is a nurse-led FLS aiming to optimize subsequent fracture prevention through the treatment of underlying osteoporosis, using a case-management systematic follow-up with a multidisciplinary service. FLS managers were able to investigate more than 85% of patients for osteoporosis and initiate or continue anti-osteoporosis treatment in 70% of the cohort at baseline. The baseline descriptive results depict a high-risk cohort (incident fragility fracture). Nonetheless, BMD testing, the FRAX® assessment tool, age (majority <65 years) and incident fracture site (less than 20% were vertebral or hip fractures) showed the majority of participants to be suffering from osteopenia or having a moderate fracture risk. As expected, men presented more risk factors than women (smoking, alcohol, comorbidities, medication), agreeing with secondary osteoporosis manifestation. Interestingly, less than 30% of patients with a history of fragility fracture reported being treated for the prevention of subsequent fractures before cohort entry, even though a majority of patients had a PCP. This confirms the presence of a care gap in fragility fracture management in the population, underscoring the necessity for this study.

Using administrative billing data for medical services, we were able to identify an incident fracture site for 84% of patients over a predefined timeframe, with fracture sites (wrist/forearm/elbow, ankle, shoulder/humerus, hip/femur and vertebrae) corresponding to those reported by patients in 83-97% of cases. This result is similar to those of a study validating the use of diagnostic codes to identify fragility fractures through several algorithms, where sensitivity and predictive positive values were high for almost all fracture sites (~80->90%) (39). This will allow us to identify fragility fractures in the future, using diagnostic codes in combination with an algorithm for added precision.

We aimed to remedy the fragility fracture care gap with our personalized model for secondary fracture prevention by reporting on its clinical and economic impacts. The more specific objectives of this study were to; 1) report the number of subsequent fragility fractures, describe the evolution of clinical outcomes (QoL, physical disability of the fractured limb and BTMs), 2) assess medication usage, including treatment initiation, persistence and adherence to antiresorptive therapy, and 3) describe the costs and consequences associated to the program. The analyses of the

gathered data are ongoing, i.e. the evolution of patient-reported QoL, functional outcomes, and BTMs over two years will be modelled using robust statistical methods for repeated measurements (40) and the incidence of subsequent fragility fractures will be reported. Then, anti-osteoporosis therapy utilization in the FLS (treatment initiation, discontinuation, re-initiation and adherence) will be assessed in a subgroup of subjects with available pharmacy claims. Predictors of persistence and adherence will also be identified. Finally, a cost-consequence study will be performed by modeling trajectories of health care, health outcomes and related costs (41, 42).

To the best of our knowledge, very few studies have reported results on FLSs using both administrative and clinical data and the ones that did showed a great variability in terms of the level of intervention (19, 20, 43). Conversely, the Lucky Bone™ FLS benefits from a high level of intervention, where treatment initiation, longitudinal monitoring and systematic follow-up with visits improve healthcare access for patients. This type of program, provided by dedicated personnel, could be part of standard practice and help fight the osteoporosis care gap. This cohort study stands out by its singular and innovative use of prospective clinical data enhanced by administrative data to measure the evolution of clinical parameters, such as BTMs and medication usage, as well as model trajectories of care and costs in a pre-post fashion.

Several potential limitations need to be considered; first and foremost, the absence of a control group and the prospective observational design which can limit the ability to monitor potential confounders. Furthermore, some of the missing data, from patients refusing to participate and lost to follow-up, might not be randomly distributed which could cause a selection bias. However, the comparison between participants and patients lost to follow-up showed minor differences in baseline characteristics, suggesting a low possibility for selection bias. Hip and vertebral fracture patients are underrepresented in this cohort since case identification was restricted to outpatient clinics and hip fracture patients are generally hospitalized on wards while vertebral fractures are often under-detected per their asymptomatic manifestation. We acknowledge that this can affect the external validity of the present study and recommend that a FLS should include detecting fractures via the emergency unit and hospital wards in order to address the in-hospital fragility fracture care gap.

5.1.7 Conclusion

Fragility fractures significantly affect the lives of victims and their relatives and can be prevented with efficient and safe therapies. Secondary prevention through a FLS managed by nurses, to identify and investigate patients, initiate treatment and ensure close follow-up, could help resolve the care gap. Key performance indicators are currently being analyzed and will help determine if the Lucky Bone™ FLS can help optimize disease prevention and treatment in individuals with fragility fractures.

5.1.8 References

1. National Institutes of Health (2001) NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy, March 7-29, 2000: highlights of the conference. *South Med J*.94(6):569-73.
2. Ahmed LA, Center JR, Bjornerem A, Bluic D, Joakimsen RM, Jorgensen L, et al. Progressively increasing fracture risk with advancing age after initial incident fragility fracture: the Tromso study. *J Bone Miner Res*. 2013;28(10):2214-21.
3. Pisani P, Renna MD, Conversano F, Casciaro E, Di Paola M, Quarta E, et al. Major osteoporotic fragility fractures: Risk factor updates and societal impact. *World journal of orthopedics*. 2016;7(3):171-81.
4. Maraka S, Kennel KA. Bisphosphonates for the prevention and treatment of osteoporosis. *BMJ*. 2015;351:h3783.
5. Sanderson J, Martyn-St James M, Stevens J, Goka E, Wong R, Campbell F, et al. Clinical effectiveness of bisphosphonates for the prevention of fragility fractures: A systematic review and network meta-analysis. *Bone*. 2016;89:52-8.
6. Saito T, Sterbenz JM, Malay S, Zhong L, MacEachern MP, Chung KC. Effectiveness of anti-osteoporotic drugs to prevent secondary fragility fractures: systematic review and meta-analysis. *Osteoporos Int*. 2017;28(12):3289-300.
7. Leslie WD, Giangregorio LM, Yogendran M, Azimae M, Morin S, Metge C, et al. A population-based analysis of the post-fracture care gap 1996-2008: the situation is not improving. *Osteoporos Int*. 2012;23(5):1623-9.
8. Sattari M, Cauley JA, Garvan C, Johnson KC, LaMonte MJ, Li W, et al. Osteoporosis in the Women's Health Initiative: Another Treatment Gap? *Am J Med*. 2017;130(8):937-48.
9. Durden E, Pinto L, Lopez-Gonzalez L, Juneau P, Barron R. Two-year persistence and compliance with osteoporosis therapies among postmenopausal women in a commercially insured population in the United States. *Arch Osteoporos*. 2017;12(1):22.
10. Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Portrait de l'usage des bisphosphonates et du dénosumab chez les personnes de 50 ans ou plus souffrant d'ostéoporose couvertes par le régime public d'assurance médicaments. Portrait d'usage rédigé par Éric Tremblay. Québec, Qc : INESSS. 2014. p. 99p.
11. Haentjens P, Magaziner J, Colon-Emeric CS, Vanderschueren D, Milisen K, Velkeniers B, et al. Meta-analysis: excess mortality after hip fracture among older women and men. *Ann Intern Med*. 2010;152(6):380-90.
12. Hopkins RB, Burke N, Von Keyserlingk C, Leslie WD, Morin SN, Adachi JD, et al. The current economic burden of illness of osteoporosis in Canada. *Osteoporos Int*. 2016;27(10):3023-32.
13. Akesson K, Marsh D, Mitchell PJ, McLellan AR, Stenmark J, Pierroz DD, et al. Capture the Fracture: a Best Practice Framework and global campaign to break the fragility fracture cycle. *Osteoporos Int*. 2013;24(8):2135-52.

14. Javaid MK, Kyer C, Mitchell PJ, Chana J, Moss C, Edwards MH, et al. Effective secondary fracture prevention: implementation of a global benchmarking of clinical quality using the IOF Capture the Fracture(R) Best Practice Framework tool. *Osteoporos Int.* 2015;26(11):2573-8.
15. Ganda K, Puech M, Chen JS, Speerin R, Bleasel J, Center JR, et al. Models of care for the secondary prevention of osteoporotic fractures: a systematic review and meta-analysis. *Osteoporos Int.* 2013;24(2):393-406.
16. Curtis JR, Silverman SL. Commentary: the five Ws of a Fracture Liaison Service: why, who, what, where, and how? In osteoporosis, we reap what we sow. *Curr Osteoporos Rep.* 2013;11(4):365-8.
17. Nayak S, Greenspan SL. How Can We Improve Osteoporosis Care? A Systematic Review and Meta-Analysis of the Efficacy of Quality Improvement Strategies for Osteoporosis. *J Bone Miner Res.* 2018;33(9):1585-1594.
18. Walters S, Khan T, Ong T, Sahota O. Fracture liaison services: improving outcomes for patients with osteoporosis. *Clin Interv Aging.* 2017;12:117-27.
19. Ganda K, Schaffer A, Pearson S, Seibel MJ. Compliance and persistence to oral bisphosphonate therapy following initiation within a secondary fracture prevention program: a randomised controlled trial of specialist vs. non-specialist management. *Osteoporos Int.* 2014;25(4):1345-55.
20. Beaton DE, Mamdani M, Zheng H, Jaglal S, Cadarette SM, Bogoch ER, et al. Improvements in osteoporosis testing and care are found following the wide scale implementation of the Ontario Fracture Clinic Screening Program: An interrupted time series analysis. *Medicine (Baltimore).* 2017;96(48):e9012.
21. Papaioannou A, Morin S, Cheung AM, Atkinson S, Brown JP, Feldman S, et al. 2010 clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada: summary. *CMAJ.* 2010;182(17):1864-73.
22. Senay A, Delisle J, Raynauld JP, Morin SN, Fernandes JC. Agreement between physicians' and nurses' clinical decisions for the management of the fracture liaison service (4iFLS): the Lucky Bone program. *Osteoporos Int.* 2016;27(4):1569-76.
23. Brown JP, Josse RG. 2002 clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada. *CMAJ.* 2002;167(10 Suppl):S1-34.
24. Brown JP, Albert C, Nassar BA, Adachi JD, Cole D, Davison KS, et al. Bone turnover markers in the management of postmenopausal osteoporosis. *Clin Biochem.* 2009;42(10-11):929-42.
25. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Report of a WHO Study Group. *World Health Organ Tech Rep Ser.* 1994;843:1-129.
26. Lentle B, Cheung AM, Hanley DA, Leslie WD, Lyons D, Papaioannou A, et al. Osteoporosis Canada 2010 guidelines for the assessment of fracture risk. *Can Assoc Radiol J.* 2011;62(4):243-50.
27. Gandek B, Ware JE, Aaronson NK, Apolone G, Bjorner JB, Brazier JE, et al. Cross-Validation of Item Selection and Scoring for the SF-12 Health Survey in Nine Countries: Results from the IQOLA Project. *J Clin Epidemiol.* 1998;51(11):1171-8.

28. Hawker GA, Mian S, Kendzerska T, French M. Measures of adult pain: Visual Analog Scale for Pain (VAS Pain), Numeric Rating Scale for Pain (NRS Pain), McGill Pain Questionnaire (MPQ), Short-Form McGill Pain Questionnaire (SF-MPQ), Chronic Pain Grade Scale (CPGS), Short Form-36 Bodily Pain Scale (SF-36 BPS), and Measure of Intermittent and Constant Osteoarthritis Pain (ICOAP). *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011;63(S11):S240-S52.
29. Gummesson C, Atroshi I, Ekdahl C. The disabilities of the arm, shoulder and hand (DASH) outcome questionnaire: longitudinal construct validity and measuring self-rated health change after surgery. *BMC Musculoskelet Disord*. 2003;4(1):11.
30. Goldhahn S, Kach K, Frei HC, Rudin M, Leimbacher M, Platz A. Cross-Cultural Adaptation and Validation of the Lower Extremity Measure Into German. *Geriatr Orthop Surg Rehabil*. 2015;6(4):282-8.
31. Haegg O. Oswestry Disability Index. In: Gebhart GF, Schmidt RF, editors. *Encyclopedia of Pain*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2013. p. 2559-62.
32. Régie de l'assurance maladie du Québec (2017) Rapport annuel de gestion 2016–2017. p. 107-12.
33. 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):183-94.
34. Réseau Québécois de Recherche sur les Médicaments (RQRM). reMed : Data Registry for Prescribed Medications / Banque de données sur les médicaments d'ordonnance. Available from: www.rqrm.ca/plateformes/optimisation-de-l-usage/64-4-remed-data-registry-for-prescribed-medications-banque-de-donnees-sur-les-medicaments-d-ordonnance.html. Accessed 5 June 2018.
35. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis*. 1987;40(5):373-83.
36. Sundararajan V, Henderson T, Perry C, Muggivan A, Quan H, Ghali WA. New ICD-10 version of the Charlson comorbidity index predicted in-hospital mortality. *J Clin Epidemiol*. 2004;57(12):1288-94.
37. Karlsson L, Lundkvist J, Psachoulia E, Intorcchia M, Strom O. Persistence with denosumab and persistence with oral bisphosphonates for the treatment of postmenopausal osteoporosis: a retrospective, observational study, and a meta-analysis. *Osteoporos Int*. 2015;26(10):2401-11.
38. Ross AC, Manson JE, Abrams SA, Aloia JF, Brannon PM, Clinton SK, et al. The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: what clinicians need to know. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(1):53-8.
39. Jean S, Candas B, Belzile E, Morin S, Bessette L, Dodin S, et al. Algorithms can be used to identify fragility fracture cases in physician-claims databases. *Osteoporos Int*. 2012;23(2):483-501.

40. Kwok OM, Underhill AT, Berry JW, Luo W, Elliott TR, Yoon M. Analyzing Longitudinal Data with Multilevel Models: An Example with Individuals Living with Lower Extremity Intra-articular Fractures. *Rehabil Psychol.* 2008;53(3):370-86.
41. Lai D, Xu H, Koller D, Foroud T, Gao S. A multivariate finite mixture latent trajectory model with application to dementia studies. *Journal of applied statistics.* 2016;43(14):2503-23.
42. Ram N, Grimm KJ. Growth Mixture Modeling: A Method for Identifying Differences in Longitudinal Change Among Unobserved Groups. *International journal of behavioral development.* 2009;33(6):565-76.
43. Chandran M, Tan MZ, Cheen M, Tan SB, Leong M, Lau TC. Secondary prevention of osteoporotic fractures--an "OPTIMAL" model of care from Singapore. *Osteoporos Int.* 2013;24(11):2809-17.

5.1.9 Tables

Table 1. Baseline demographics and lifestyle habits of participants

Variables	Total N=532	Women N=456 (85.7%)	Men N=76 (14.3%)	p-value
Age (years), mean ± SD	63.4 ± 11.2	63.4 ± 11.4	62.9 ± 10.5	0.729
40-49 years	59 (11.1)	51 (11.2)	8 (10.5)	0.968
50-59 years	154 (28.9)	131 (28.7)	23 (30.3)	
60-69 years	171 (32.1)	146 (32.0)	25 (32.9)	
70-79 years	94 (17.7)	80 (17.6)	14 (18.4)	
80+ years	54 (10.2)	48 (10.5)	6 (7.9)	
Number with primary care physician	472 (88.7)	408 (89.5)	64 (84.2)	0.179
Number referred to a specialist	143 (26.9)	131 (28.7)	12 (15.8)	0.018
Body mass index - kg/m ² †	529 (99.4)	453 (99.3)	76 (100.0)	
Mean ± SD	25.9 ± 5.4	25.6 ± 5.2	27.8 ± 6.0	<0.001
<20	58 (11.0)	53 (11.7)	5 (6.6)	0.016
≥20 to <25	189 (35.7)	171 (37.8)	18 (23.7)	
≥25 to <30	178 (33.6)	147 (32.4)	31 (40.8)	
≥30	104 (19.7)	82 (18.1)	22 (28.9)	
Ethnicity†	456 (85.7)	389 (85.3)	67 (88.2)	
Caucasian	390 (85.5)	336 (86.4)	54 (80.6)	0.044
Hispanic	11 (2.4)	10 (2.6)	1 (1.5)	
Black	8 (1.7)	6 (1.5)	2 (3.0)	
Asian	2 (0.5)	0 (0.0)	2 (3.0)	
Arab/West Asian	45 (9.9)	37 (9.5)	8 (11.9)	
Living status†	454 (85.3)	389 (85.3)	65 (85.5)	
Home alone	166 (36.6)	149 (38.3)	17 (26.2)	0.136
With a relative	286 (63.0)	238 (61.2)	48 (73.8)	
Nursing home	2 (0.4)	2 (0.5)	0 (0.0)	
Physical activity†	439 (82.5)	377 (82.7)	62 (81.6)	
Inactive	101 (23.0)	89 (23.6)	12 (19.4)	0.461
Active	338 (77.0)	288 (76.4)	50 (80.6)	
Physical activity level				
Little	57 (16.8)	46 (16.0)	11 (22.0)	0.647
Low	128 (37.9)	111 (38.5)	17 (34.0)	
Moderate	120 (35.5)	104 (36.1)	16 (32.0)	
Intense	33 (9.8)	27 (9.4)	6 (12.0)	
Calcium daily intake - mg†	433 (81.4)	371 (81.4)	62 (81.6)	
Mean ± SD	763.1 ± 294.9	770.7 ± 296.5	717.9 ± 282.8	0.192
<1200	393 (90.8)	333 (89.8)	60 (96.8)	0.096
≥1200	40 (9.2)	38 (10.2)	2 (3.2)	
Smoking status-Present†	528 (99.2)	453 (99.3)	75 (98.7)	

Current smoker	96 (18.2)	79 (17.4)	17 (22.7)	0.277
Smoking status-Past [†]	395 (74.2)	339 (74.3)	56 (73.7)	
Former smoker	161 (40.8)	129 (38.0)	32 (57.1)	0.007
Alcohol intake [†]	530 (99.6)	455 (99.8)	75 (98.7)	
Drinker	197 (37.2)	159 (34.9)	38 (50.7)	0.009
Number of drinks/week				
≤7	145 (73.6)	124 (78.0)	21 (55.3)	0.016
8 to 15	35 (17.8)	24 (15.1)	11 (28.9)	
≥16	17 (8.6)	11 (6.9)	6 (15.8)	
Caffeine intake [†]	429 (80.6)	368 (80.7)	61 (80.3)	
Coffee drinker	381 (88.8)	328 (89.1)	53 (86.9)	0.606
Number of cups/day [†]	370 (69.5)	317 (69.5)	53 (86.9)	
Median (IQR)	2.0 (1.0 – 3.0)	2.0 (1.0 – 3.0)	2.0 (1.0 – 3.0)	0.747

Abbreviations: (IQR) interquartile range, (SD) standard deviation.

Data presented as the number of patients (percentage), unless stated otherwise.

[†] Number of patients with data available.

Table 2. Baseline investigation tests and risk assessment tool results

Variables	Total N=532	Women N=456 (85.7%)	Men N=76 (14.3%)	p-value
DXA results				
Femoral T-score†	458 (86.1)	388 (85.1)	70 (92.1)	
Mean ± SD	-1.60 ± 0.97	-1.60 ± 0.94	-1.58 ± 1.12	0.847
>-1	103 (22.5)	87 (22.4)	16 (22.8)	0.682
<-1 to >-2.5	285 (62.2)	244 (62.9)	41 (58.6)	
<-2.5	70 (15.3)	57 (14.7)	13 (18.6)	
Vertebral T-score†	459 (86.3)	389 (85.3)	70 (92.1)	
Mean ± SD	-1.71 ± 1.36	-1.78 ± 1.32	-1.29 ± 1.51	0.005
>-1	127 (27.7)	99 (25.5)	28 (40.0)	0.031
<-1 to >-2.5	192 (41.8)	165 (42.4)	27 (38.6)	
<-2.5	140 (30.5)	125 (32.1)	15 (21.4)	
Spinal X-ray results†	357 (67.1)	307 (67.3)	50 (65.8)	0.401
Normal	300 (84.0)	260 (84.7)	40 (80.0)	
Depression	57 (16.0)	47 (15.3)	10 (20.0)	
FRAX riskα†	529 (99.4)	453 (99.3)	76 (100.0)	
Major, median (IQR)	11.0 (6.8 – 17.0)	12.0 (7.5 – 17.0)	7.2 (4.6 – 13.0)	<0.001
<10%	256 (48.4)	203 (44.8)	53 (69.7)	<0.001
10-20%	173 (32.7)	156 (34.4)	17 (22.4)	
>20%	100 (18.9)	94 (20.8)	6 (7.9)	
Hip, median (IQR)	1.6 (0.6 – 4.4)	1.7 (0.6 – 4.4)	1.4 (0.4 – 4.7)	0.325
<3%	349 (66.0)	299 (66.0)	50 (65.8)	0.971
>3%	180 (34.0)	154 (34.0)	26 (34.2)	
Vitamin D - nmol/Lβ†	377 (70.9)	318 (69.7)	59 (77.6)	
Mean ± SD	84.0 ± 32.2	87.2 ± 32.0	67.1 ± 28.2	<0.001
<80nmol/L	179 (47.5)	133 (41.8)	46 (78.0)	<0.001
>80nmol/L	198 (52.5)	185 (58.2)	13 (22.0)	
CTX-1 – ng/mL†	381 (71.6)	323 (70.8)	58 (76.3)	
Median (IQR)	0.327 (0.219 – 0.472)	0.325 (0.208 – 0.480)	0.332 (0.230 – 0.413)	0.833
>0.300ng/mL	218 (57.2)	185 (57.3)	33 (56.9)	0.957
<0.300ng/mL	163 (42.8)	138 (42.7)	25 (43.1)	
Osteocalcin – ng/mL†	362 (68.0)	306 (67.1)	56 (73.7)	
Median (IQR)	18.0 (14.0 – 24.0)	18.0 (14.0 – 25.0)	18.0 (15.0 – 21.5)	0.505
<18ng/mL	167 (46.1)	140 (45.8)	27 (48.2)	0.733
>18ng/mL	195 (53.9)	166 (54.2)	29 (51.8)	

Abbreviations: (BMD) bone mineral density, (DXA) Dual-energy X-ray absorptiometry, (IQR) interquartile range, (SD) standard deviation.
Data presented as the number of patients (percentage), unless stated otherwise.
† Number of patients with data available.
α FRAX measured at <https://www.sheffield.ac.uk/FRAX/tool.aspx?country=19>
β 25-hydroxyvitamin D

Table 3. Baseline medical, medication and fracture history of participants

Variables^a	Total N=532	Women N=456 (85.7%)	Men N=76 (14.3%)	p-value
Medical history				
Hypertension	245 (46.0)	199 (43.6)	46 (60.5)	0.006
Osteoporosis	174 (32.7)	161 (35.3)	13 (17.1)	0.002
Dyslipidemia	136 (25.6)	102 (22.4)	34 (44.7)	<0.001
Pulmonary diseases	129 (24.2)	113 (24.8)	16 (21.0)	0.483
Cancer	106 (19.9)	97 (21.3)	9 (11.8)	0.057
Depression	102 (19.2)	91 (20.0)	11 (14.5)	0.261
Diabetes	77 (14.5)	56 (12.3)	21 (27.6)	<0.001
E/G diseases	72 (13.5)	66 (14.5)	6 (7.9)	0.121
Hypothyroidism	70 (13.2)	62 (13.6)	8 (10.5)	0.463
AI diseases	52 (9.8)	47 (10.3)	5 (6.6)	0.405
ALBF	40 (7.5)	32 (7.0)	8 (10.5)	0.283
Angina	38 (7.1)	29 (6.4)	9 (11.8)	0.086
PV diseases	35 (6.7)	28 (6.1)	7 (9.2)	0.317
CV disease	34 (6.4)	24 (5.3)	10 (13.2)	0.009
Heart failure	34 (6.4)	24 (5.3)	10 (13.2)	0.009
Renal diseases	33 (6.2)	20 (4.4)	13 (17.1)	<0.001
Hyperthyroidism	29 (5.4)	26 (5.7)	3 (4.0)	0.785
Myocardial infarction	21 (3.9)	14 (3.1)	7 (9.2)	0.011
Rheumatoid arthritis	19 (3.6)	17 (3.7)	2 (2.6)	1.000
NM diseases	15 (2.8)	13 (2.8)	2 (2.6)	1.000
Alz/Dem	15 (2.8)	14 (3.1)	1 (1.3)	0.707
Liver disease	9 (1.7)	7 (1.5)	2 (2.6)	0.623
Hypercalcemia	5 (0.9)	4 (0.9)	1 (1.3)	0.539
CCI, median (IQR)	1.0 (0.0-2.5)	0.0 (0.0-2.0)	1.5 (0.0-3.0)	0.050
0	260 (48.9)	231 (50.7)	29 (38.2)	0.044
>0	272 (51.1)	225 (49.3)	47 (61.8)	
Number of medications ^{†‡}	467 (87.6)	400 (87.7)	67 (88.2)	
Median (IQR)	5.0 (3.0-9.0)	5.0 (3.0-8.0)	7.0 (3.0-12.0)	0.003
Medications at risk for secondary osteoporosis[‡]				
Levothyroxine	70 (13.2)	65 (14.2)	5 (6.6)	0.069
Corticosteroids	58 (10.9)	52 (11.4)	6 (7.9)	0.363
Diuretics	41 (7.7)	32 (7.0)	9 (11.8)	0.144
Laxatives	17 (3.2)	15 (3.3)	2 (2.6)	1.000
Heparin	10 (1.9)	8 (1.7)	2 (2.6)	0.641
Tamoxifen	9 (1.7)	9 (2.0)	NA	NA
Antiepileptic	4 (0.7)	4 (0.9)	0 (0.0)	1.000
Lithium	4 (0.7)	4 (0.9)	0 (0.0)	1.000
Fracture site^{‡‡}				

Wrist/forearm/elbow	228 (42.9)	207 (45.4)	21 (27.6)	0.005
Ankle	91 (17.1)	74 (16.2)	17 (80.2)	
Shoulder/humerus	76 (14.3)	69 (15.1)	7 (9.2)	
Hip/femur	55 (10.3)	40 (8.8)	15 (19.7)	
Vertebrae	45 (8.5)	37 (8.1)	8 (10.5)	
Other	64 (12.0)	52 (11.4)	12 (15.8)	
Under treatment before incident fracture ^β	99 (18.6)	95 (20.8)	4 (5.3)	
Previous fracture(s) ^β	175 (32.9)	155 (34.0)	20 (26.3)	0.187

Abbreviations: (AI) abdominal inflammatory diseases, (ALBF) abnormal lower body function, (Alz/Dem) Alzheimer's disease or other dementias, (CCI) Charlson comorbidity index, (CV) cerebrovascular, (E/G) esophageal or gastroprotection related diseases, (IQR) interquartile range, (NA) not applicable, (NM) neuromuscular, (PV) peripheral vascular, (SD) standard deviation, (SSRI) selective serotonin reuptake inhibitors. Data presented as the number of patients (percentage), unless stated otherwise.

† Number of patients with data available.

α Variables are all based on provincial administrative databases, unless stated otherwise.

β Patient-reported.

£ Includes 33 multiple fractures.

5.1.10 Figures

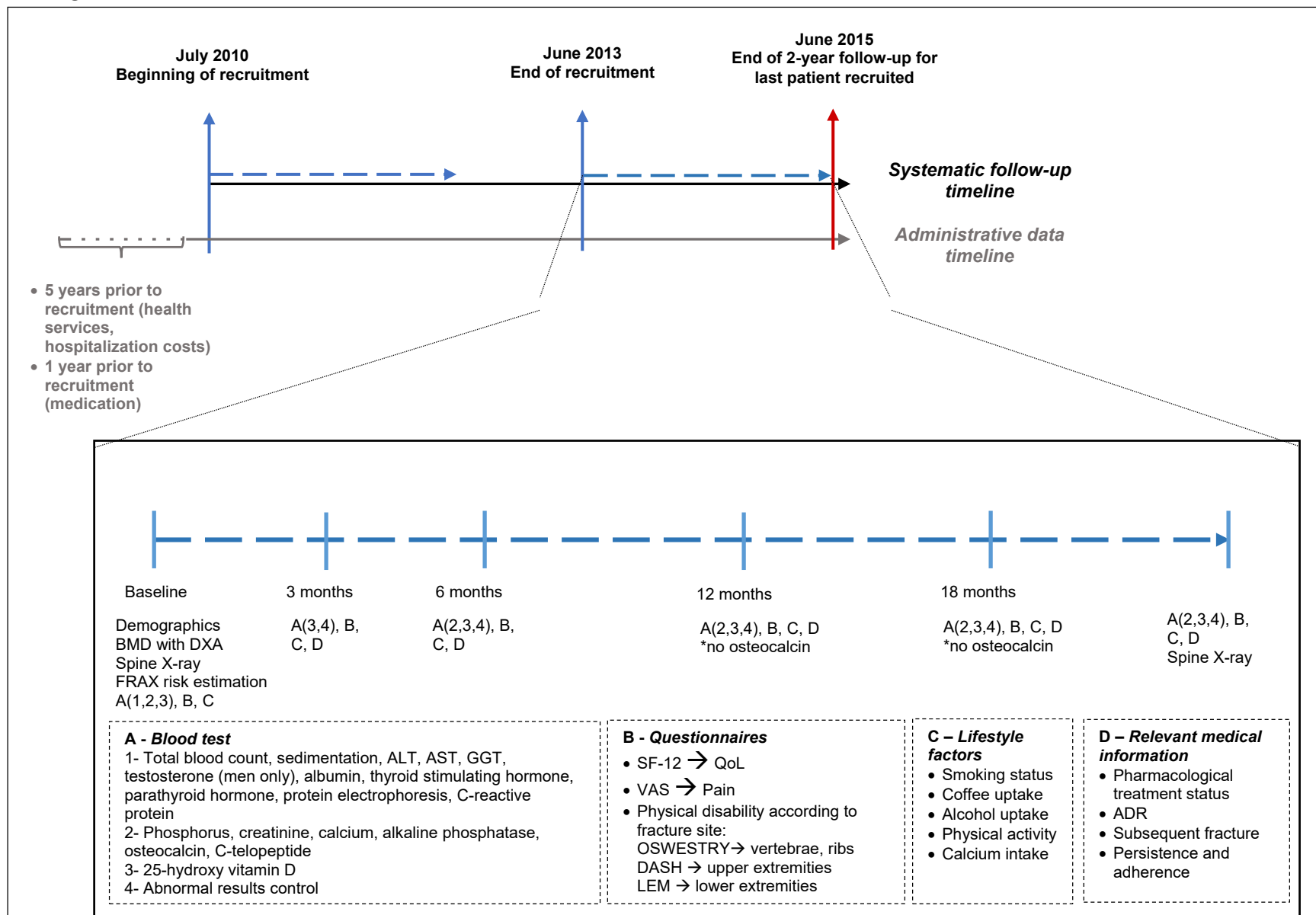


Figure 1. The Lucky Bone™ Fracture Liaison Service timeline and data collection. Abbreviations: (ADR) adverse drug reactions, (BMD) bone mineral density, (DXA) Dual-energy X-ray absorptiometry, (QoL) quality of life.

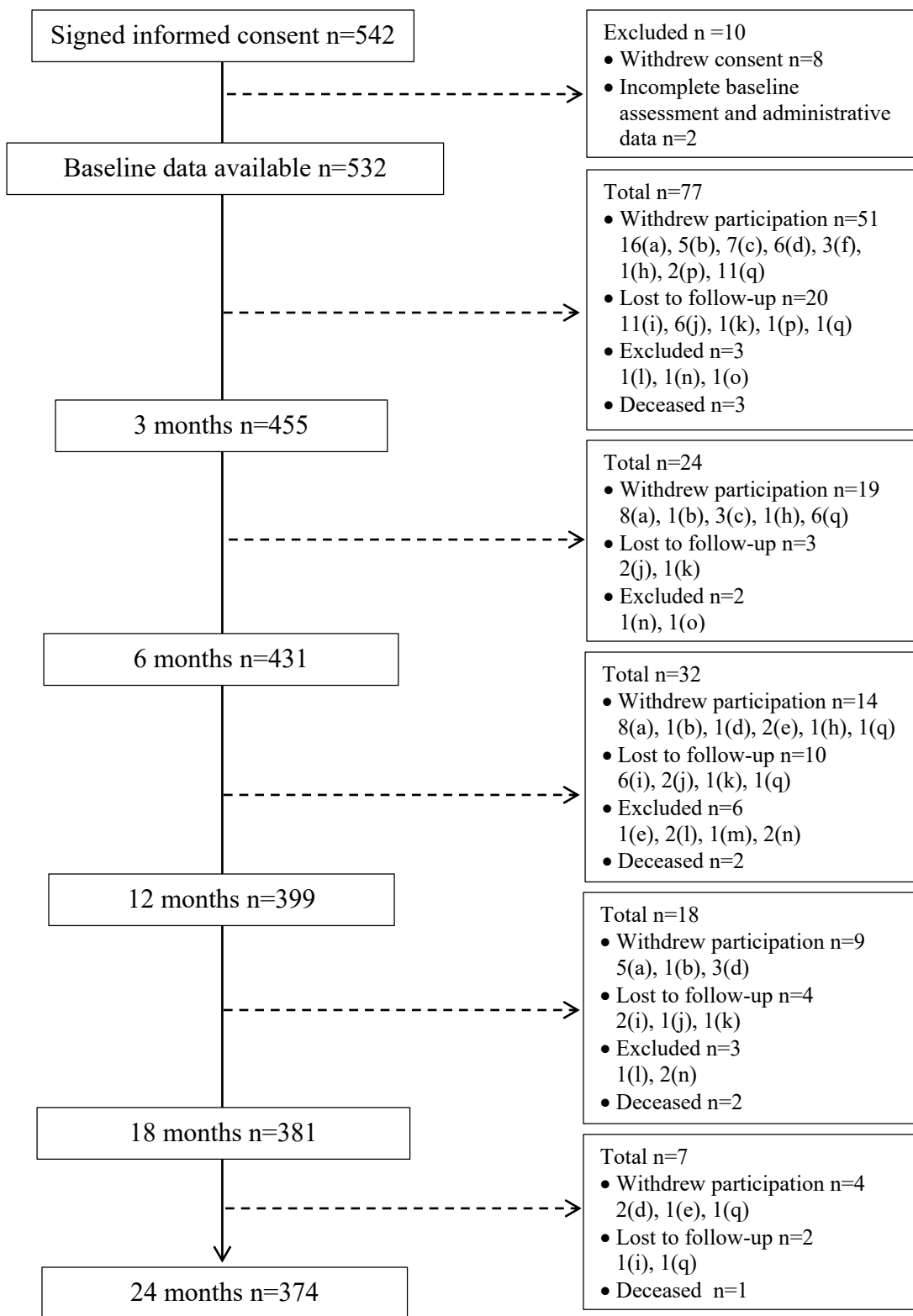


Figure 2. Study flow diagram. Abbreviations: (PCP) primary care physician, (ADR) adverse drug reaction, (FU) follow-up. Reasons: (a) refused FU, no information on treatment (b) refused FU, treatment continued, (c) wants to be followed by PCP, (d) refused treatment, (e) medical reason, (f) ADR, (g) atypical fracture, (h) PCP refused intervention, (i) no call back, (j) unreachable/unfound, (k) absent for appointment, (l) cognitive impairment, (m) did not speak French or English, (n) had no bone fragility after risk assessment, (o) other research project, (p) other reason, (q) no reason given.

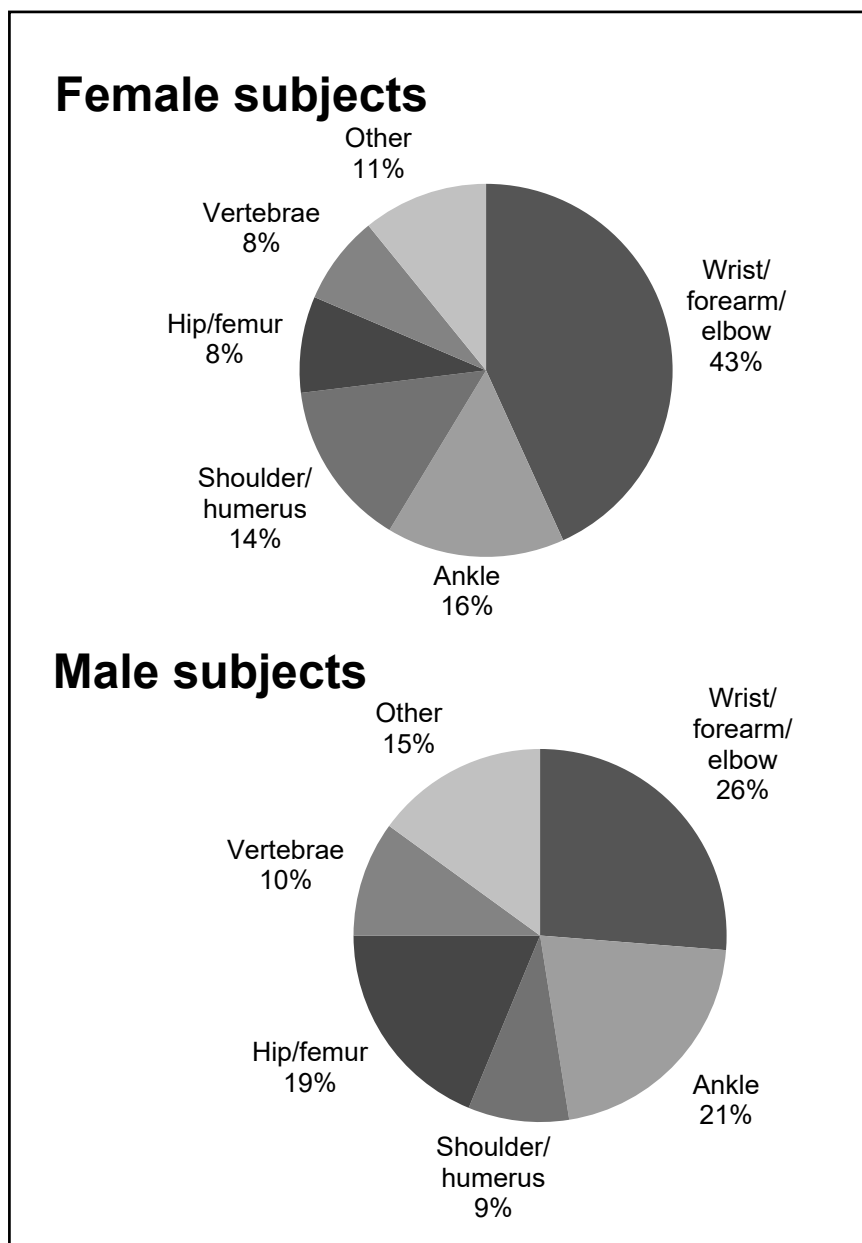


Figure 3. Distribution of incident fracture sites according to gender. Fracture sites were either patient-reported or identified with the medical file. Most recurrent fractures were to the wrist and ankle. Thirty-three patients had multiple fractures (6.2%).

5.1.11 Supplementary material

Table S1. Data definitions, sources and collection time-table

Variable	Time of collection	Data source^a	Precision/Unit
Sociodemographic Age, sex, ethnicity, primary care physician, insurance plan, living status	Bl	Patient-reported	(5) Ethnicity: White, Hispanic, black, Asian, American Indian, Arab/West Asian, Other (6) Primary care physician or family doctor: yes/no (7) Insurance plan: public or private (8) Living status: home alone, with a relative, nursing home
Body mass index Height, weight	Bl	Patient-reported	Height in meters, weight in kilograms, body mass index in kg/m ²
Detailed medical history Cardiovascular, cerebrovascular, musculoskeletal, endocrinal, hepatic, renal, inflammatory bowel, neuromuscular diseases, digestive, eating disorders, cancer, vascular events, vision/hearing impairments, fractures	Bl	<ul style="list-style-type: none"> • Patient-reported • Medical file • RAMQ/MED-ECHO databases 	(13) Yes/no, others (specify) (14) Cardiovascular diseases: hypertension, dyslipidemia, myocardial infarction, angina (15) Cerebrovascular diseases: cerebrovascular accident (16) Musculoskeletal diseases: osteoporosis, osteoarthritis, rheumatoid arthritis, scoliosis, Paget's disease (17) Endocrinal diseases: diabetes (type I or II), hypothyroidism, hyperthyroidism (18) Hepatic diseases: liver disease, (19) Renal diseases: kidney disease, kidney stones (20) Inflammatory bowel diseases: Crohn disease, ulcerative colitis (21) Neuromuscular diseases: Parkinson, multiple sclerosis (22) Digestive disorders: GERD, dyspepsia, gastric/duodenal ulcer (23) Cancer: breast, prostate, uterine (24) Vascular events: phlebitis, thrombophlebitis
Reproductive history (women only) Menopause, hysterectomy, ovaries removal	Bl	<ul style="list-style-type: none"> • Patient-reported • Medical file 	Yes/no
Family history Osteoporosis, osteopenia, fractures	Bl	Patient-reported	Yes/no, father/mother
Incident fracture	Bl	• Patient-reported	(3) Treatment: surgery, plaster, splint, other

Site, mechanism of injury, treatment, date of injury, date of discharge, destination		<ul style="list-style-type: none"> • Medical file • RAMQ/MED-ECHO databases 	(4) Destination: home, rehabilitation center, long-term care, other
Risk assessment FRAX, Bone mineral density measurement, mobility, spine X-ray, referral to a bone specialist	Bl 24mo: repeat spine X-ray	FLS personnel	<p>(5) FRAX measured as % risk of major and hip fractures at https://www.shef.ac.uk/FRAX/tool.aspx?country=19</p> <p>(6) <u>BMD measured using</u> dual-energy X-ray absorptiometry (DXA) and reported as T-scores of femoral neck and spine</p> <p>(7) Mobility: none, cane, crutches, walker, wheelchair, other (before and after the fracture)</p> <p>(8) Referral: yes/no; bone specialists: internal medicine or rheumatology</p>
Blood testing Hematology, protein analysis, clinical biochemistry, endocrinology	Bl: 1-4 3mo: 2 6mo: 2,3,4 12mo: 2,3 18mo: 2,3 24mo: 2,3,4	FLS personnel	<p><u>Blood sample collected in a fasting state between 8 and 10 AM</u></p> <p>(5) Hematologic, liver function, renal function, sedimentation, ALT, AST, GGT, testosterone (men only), albumin, TSH, protein electrophoresis, parathyroid hormone, C-reactive protein</p> <p>(6) 25OHD (serum vitamin D)</p> <p>(7) Phosphorus, creatinine, calcium, alkaline phosphatase, collagen type I C-telopeptide (CTX-1)</p> <p>(8) Osteocalcin</p>
Lifestyle habits Physical activity, diet, calcium consumption, alcohol consumption, caffeine consumption, smoking	Bl + all FU visits	Patient-reported	<p>(7) Physical activity: yes/no, little or no, low, moderate, intense, frequency, duration, type of activity during work and leisure time</p> <p>(8) Diet: very good, good, passable, poor</p> <p>(9) Calcium: measured using the CoConut score</p> <p>(10) Caffeine: yes/no, frequency, number of cups</p> <p>(11) Alcohol: yes/no, wine, beer, liquor, frequency, number of drinks</p> <p>(12) Smoking: yes/no (current, past), regular or occasional, number of cigarettes per day, years of smoking, exposure to second hand smoking</p>
Current medication Prescribed, over-the-counter, specifically at risk for OP	Bl + all FU visits	<ul style="list-style-type: none"> • Patient-reported • Pharmacy list • RAMQ/ReMed databases 	<p>(3) Name, indication, date of beginning and end, dose, route of administration, frequency</p> <p>(4) Specific medications: Pills for thyroid, phenytoin/phenobarbital, heparin, lithium, tamoxifen, fluoride, diuretics/thiazides, laxatives, corticosteroids</p>
Subsequent fracture Site, mechanism of injury, date of injury	All FU visits	<ul style="list-style-type: none"> • Patient-reported • Medical file • RAMQ/MED-ECHO databases 	Yes/no, site, date of event, mechanism of injury

Prescription Bisphosphonate, supplements, biological agent, status, duration of treatment, ADRs	All FU visits	<ul style="list-style-type: none"> • FLS personnel • Pharmacy list • RAMQ/ReMed databases 	<p>(5) Renewed or given</p> <p>(6) Bisphosphonates: alendronate, risedronate, zoledronic acid, denosumab, teriparatide, calcitonin, etidronate, raloxifene</p> <p>(7) Supplements: calcium, vitamin D</p> <p>(8) Status: ongoing, switch, discontinued, interrupted, never started</p>
Adherence to treatment Reasons for non-adherence	All FU visits	<ul style="list-style-type: none"> • Patient-reported • RAMQ/ReMed databases 	<p>(3) Measured using patients' report (yes/no) and administrative data</p> <p>(4) Reasons: ADRs, forgotten, away from home, change in daily routine, safety issues, cost burden, misunderstanding of posology, medication supervised by someone else, physician recommendation to skip medication, other</p>
Persistence to treatment Reasons for non-persistence	All FU visits	<ul style="list-style-type: none"> • Patient-reported • RAMQ/ReMed databases 	<p>(3) Measured using patients' report (yes/no) and administrative data</p> <p>(4) Reasons: ADRs, felt therapy was unnecessary, safety issues, cost burden, inconvenience of dosing regimen, polypharmacy, other</p>
Questionnaires Quality of life, functional capacity, pain	BI + all FU visits	Patient-reported	<p>Auto-administered</p> <p>(4) Quality of life: SF-12 (mental and physical components) (%)</p> <p>(5) Functional capacity: DASH (upper limbs), LEM (lower limbs) (%)</p> <p>Oswestry (spine) (categorical)</p> <p>(6) Pain: Visual analogue scale (/10)</p>
Healthcare services usage Date of service, health professional details, type of medical services, diagnostic, region of care delivery, number of medical acts	5 years before BI + all FU visits	RAMQ database	Diseases, disorders, conditions and symptoms are classified using the International Classification of diseases, 9 and 10 th revisions
Hospitalization Date of admission, date of discharge, region of care delivery, type of care, date of accident, diagnostic, duration of hospitalization, type of medical services, interventions	5 years before BI + all FU visits	MED-ECHO database	Diseases, disorders, conditions and symptoms are classified using the International Classification of diseases, 9 and 10 th revisions
Pharmacy Date of service, drug name, therapeutic class, form, content, duration of treatment, quantity, prescriber details	1 year before BI + all FU visits	RAMQ and ReMed databases	Drugs are classified using the Drug Identification Number (DIN) assigned by Health Canada
Death	All FU visits	RAMQ database	

Date			
<hr/>			
Costs	5 years before	• RAMQ and	Costs are expressed in Canadian dollars.
Cost of drugs dispensed, invoiced amount for medical services, FLS nurses salary, FLS-related costs	Bl + all FU visits (1 year before Bl for drug costs)	ReMed databases • FLS personnel	
<hr/>			
Abbreviations: (ADR) adverse drug reactions, (BL) baseline, (FU) follow-up, (GERD) gastroesophageal reflux disease, (mo) months, (OP) osteoporosis, (RAMQ) Régie de l'assurance maladie du Québec. α RAMQ (http://www.ramq.gouv.qc.ca/en/Pages/home.aspx); MED-ECHO (http://www.ramq.gouv.qc.ca/en/data-statistics/Pages/data-statistics.aspx); reMed (http://www.rqrm.ca/plateformes/optimisation-de-l-usage/64-4-remed-data-registry-for-prescribed-medications-banque-de-donnees-sur-les-medicaments-d-ordonnance.html).			
<hr/>			

Table S2. International Codification of Diseases (ICD), 9th and 10th versions, diagnostic codes used to identify fractures

Fracture site	ICD-9	ICD-10
Forearm/elbow	813.0-813.3	S52.00-S52.02, S52.08-S52.12, S52.18-S52.20, S52.30, S52.40, S52.70, S52.80, S52.90
Wrist	813.4, 813.5, 814.0, 814.1	S52.5, S52.6, S62.0, S62.1, S62.8
Shoulder/humerus	810, 811, 812	S42
Hip/femur	820, 821.0-821.3	S72
Pelvis	808.0-808.9	S32.3-S32.8
Tibia/fibula	823	S82.1, S82.2, S82.4, S82.9
Ankle	824	S82.3, S82.5, S82.6, S82.8
Vertebrae	805-806	S12, S22, S32.0-32.2, M48.4, M48.5, T08.0
Ribs	807.0, 807.1	S22.3, S22.4
Knee (patella)	822	S82.00
Foot	825	S92.0-S92.3, S92.9
Pathological fracture	733.1	M80, M48, M84
Unspecified site of fracture	829	T14.2

Table S3. International Codification of Diseases (ICD), 9th and 10th versions, diagnostic codes used to identify comorbidities

	ICD-9	ICD-10
Osteoporosis	733.0	M81, M82
Myocardial infarction	410, 412	I21-I23, I25.2, I51.3
Angina	413	I20.0-I20.9
Cerebrovascular diseases	430-438	I60-I69, G45 (except G45.3), G46 (except G46.3)
Peripheral vascular diseases	440-444, 446, 447	I70-I74, I77, I79, M30, M31
Rheumatoid arthritis	714	M05, M06, M08 (except M08.1), M09, M12.0
Heart failure	402, 404, 428	I11, I13, I50
Hypertension	401	I10
Dyslipidemia	272	E78
Diabetes	250	E10-E14
Asthma/emphysema/COPD	490-494, 496	J40-J45
Renal diseases	403, 404, 580-583, 585-589, 590.0, 592.0	I12, I13, N00, N03-N05, N08, N11, N15.9, N17.1, N17.2, N18, N19, N20.0,2, N22.0, N22.8, N25, N26.9, N27
Hyperthyroidism	240-242, 245.1	E01.2, E04, E05, E06.1
Hypothyroidism	243, 244	E00.9, E01.8, E03.2-8-9, E89.0
Liver diseases	570, 571	K70-K74
Hypercalcemia	275.4	E20.1, E83.5, M11.0, M11.1, M11.2
Depression	296, 298, 300.4, 301, 311	F32-F34, F38, F39
Cancer	140-208	C0-C9
E/G diseases	530, 578	K20-K23, K92.0-2
Abdominal inflammatory diseases	555, 556, 558, 564.1	K50, K51, K52, K58
Neuromuscular diseases	332, 340.9, 345, 358-359	F02.3, G20-22, G35, G7, G40-G41
Abnormal lower body function	E88, 780.2, 781.2, 781.3, 458	W0-W1, R26, R27, R55, I95
Alzheimer/dementia	290, 294.1-8-9, 331.0, 334, 797	F00-F03, F05.1, F06.5-F06.9 (except F06.7), F09, G11, G13, G30, R54

Abbreviations: (COPD) chronic obstructive pulmonary disease, (E/G) esophageal or gastroprotection related diseases.

Table S4. Baseline characteristics of patients in the Fracture Liaison Service according to participation status after two years of follow-up

Variables^a	Participants N=374 (70.3%)	Lost FU* N=158 (29.7%)	p-value
Age, mean ± SD	62.9 ± 10.8	64.4 ± 12.2	0.149
Number female	321 (85.8)	135 (85.4)	0.907
Number referred to a specialist	106 (28.3)	37 (23.4)	0.242
Smoking status			
Past [†]	296 (79.1)	99 (62.7)	
Former smoker	131 (44.3)	30 (30.3)	0.015
Present [†]	371 (99.2)	157 (99.4)	
Current smoker	60 (16.2)	36 (22.9)	0.066
Alcohol intake [†]	373 (99.7)	157 (99.4)	
Drinker	157 (42.1)	40 (25.5)	<0.001
Physical activity [†]	355 (94.9)	84 (53.2)	
Active	278 (78.3)	60 (71.4)	0.178
BMI in kg/m ² [†]	373 (99.7)	156 (98.7)	
Mean ± SD	25.9 ± 5.4	26.1 ± 5.4	0.734
Femoral T-score [†]	351 (93.8)	107 (67.7)	
Mean ± SD	-1.64 ± 0.95	-1.44 ± 1.02	0.060
>-1	70 (19.9)	33 (30.8)	0.061
≤-1 to >-2.5	226 (64.4)	59 (55.2)	
≤-2.5	55 (15.7)	15 (14.0)	
Vertebral T-score [†]	353 (94.4)	106 (67.1)	
Mean ± SD	-1.78 ± 1.34	-1.47 ± 1.39	0.038
>-1	95 (26.9)	32 (30.2)	0.562
≤-1 to >-2.5	146 (41.4)	46 (43.4)	
≤-2.5	112 (31.7)	28 (26.4)	
Previous fracture(s)	126 (33.7)	49 (31.0)	0.548
Exposed to treatment during incident fracture	71 (19.0)	26 (16.5)	0.490
Number of medications [†]	334 (89.3)	133 (84.2)	
median (IQR)	5.0 (3.0-9.0)	4.0 (3.0-8.0)	0.108
Charlson comorbidity index ^β			
Median (IQR)	0.0 (0.0-2.0)	1.0 (0.0-3.0)	0.107
0	189 (50.5)	71 (44.9)	0.238
>0	185 (49.5)	87 (55.1)	

Abbreviations: (BMI) body mass index, (DXA) Dual-energy X-ray absorptiometry, (FU) follow-up, (IQR) interquartile range, (SD) standard deviation.

Data presented as the number of patients (percentage), unless stated otherwise.

† Number of patients with data available.

^α Variables are all patient-reported or from clinical assessment, unless stated otherwise.

^β Variables are based on provincial administrative databases.

* Patients lost to follow-up (refusal, unreachable, excluded or deceased).

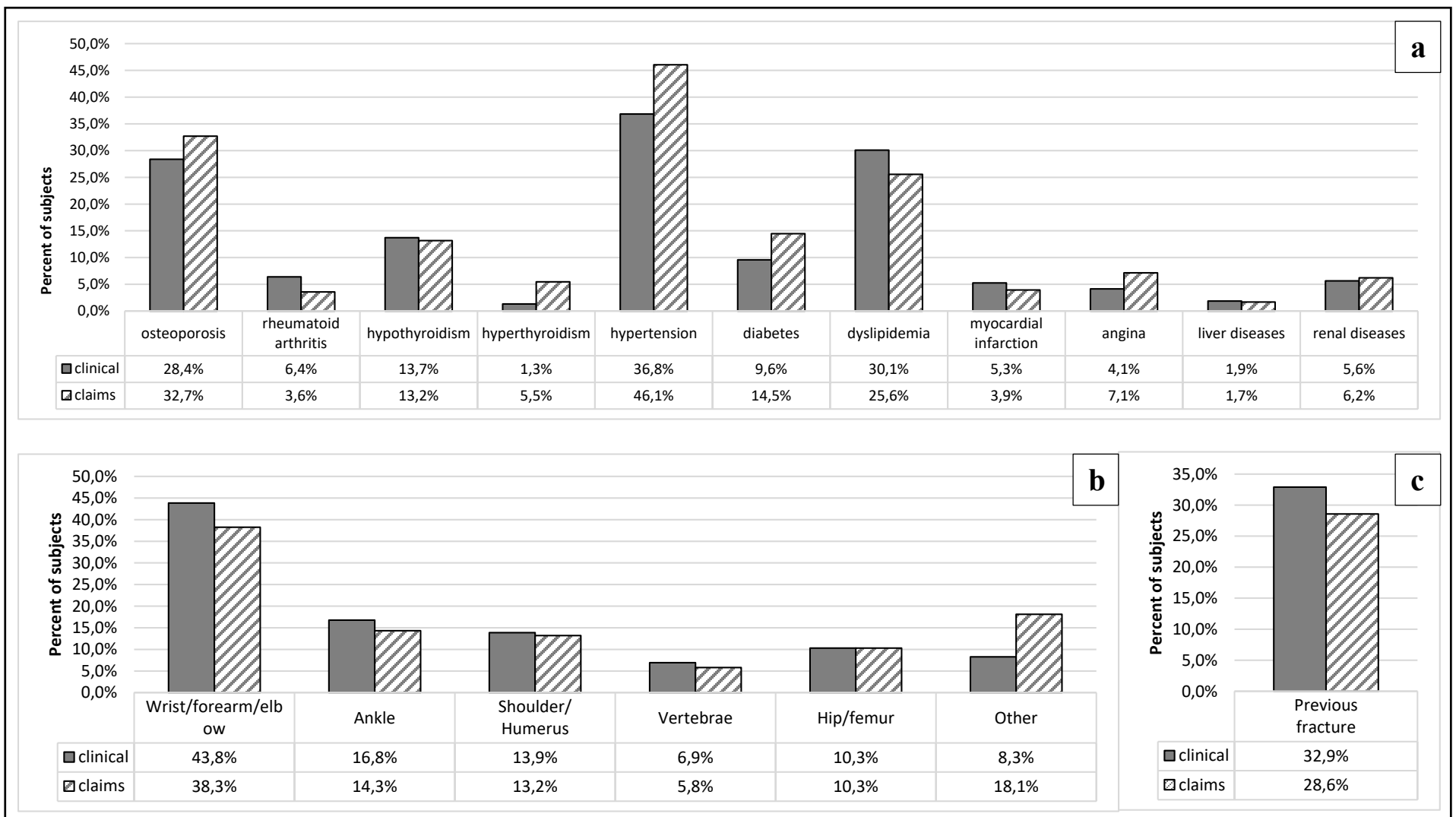


Figure S1. Distributions of comorbidities, incident fracture sites and fracture history at baseline, according to clinical data of the Fracture Liaison Service and administrative claims databases of the province of Quebec. A) Comorbidities, B) incident fracture sites, C) fracture history. Medical history of comorbidities was patient-reported at baseline and obtained from claims data over a period of five years before the date of recruitment using ICD codes and procedure codes. The incident fracture site refers to the fracture used to identify the subject at baseline and was identified from medical files during clinics, and using ICD codes and procedures codes with claims data with a 6-month retrospective period from date of recruitment plus 30 days (n=447). Fracture history was patient-reported, and identified using ICD codes and procedure codes of claims data over the retrospective 5-year period, excluding the 6-month period of identification of the incident fracture.

MANUSCRIT NO. 2

PREMIER VOLET DE RECHERCHE

MESURER LA PERFORMANCE DE L'INTERVENTION

5.2 PERFORMANCE OF A FRACTURE LIAISON SERVICE IN AN ORTHOPAEDIC SETTING: REPORT OF KEY INDICATORS AND IMPROVEMENT OF LONGITUDINAL OUTCOMES

Accepté au Journal of Bone and Joint Surgery

Octobre 2019

PERFORMANCE OF A FRACTURE LIAISON SERVICE IN AN ORTHOPAEDIC SETTING: REPORT OF KEY INDICATORS AND IMPROVEMENT OF LONGITUDINAL OUTCOMES

Andréa Senay, MSc^{1,2}; Sylvie Perreault, BPharm, PhD^{1,3}; Josée Delisle, BScN, MSc^{2,4}; Suzanne N
Morin, MD, MSc⁵; Julio C Fernandes, MD, PhD^{2,4,6}

Affiliations:

¹Faculty of Pharmacy and ⁶Faculty of Medicine, Université de Montréal, 2900 bl. Edouard-Montpetit, Montréal, Qc, Canada, H3T 1J4

²CIUSSS Nord de l'Ile de Montréal, Hôpital du Sacré-Coeur de Montréal, 5400 bl. Gouin ouest, Montréal, Qc, Canada, H4J 1C5

³Sanofi Aventis endowment Research Chair in Optimal Drug Use, Université de Montréal, Montréal, Canada

⁴CIUSSS Nord de l'Ile de Montréal, Hôpital Jean-Talon, 1385 rue Jean-Talon est, Montréal, Qc, Canada, H2E 1S6

⁵Department of Medicine, McGill University, Center for Outcomes Research and Evaluation, 5252 de Maisonneuve ouest, Montréal, Qc, Canada, H4A 3S5

Corresponding author:

Dr. Julio C Fernandes

Research Center, office K3045

CIUSSS Nord de l'Ile de Montréal, Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal
5400 bl. Gouin ouest

Montréal, Quebec, Canada, H4J 1C5

Phone: 1-514-338-2222, ext. 2050

Fax: 1-514-338-3661

Email: julio.c.fernandes@umontreal.ca

Abstract word count: 314

Manuscript word count: 3203

Number of tables: 1

Number of figures: 4

Supplementary material: 1

Acknowledgements: The authors would like to thank participants, orthopedic clinics' staff and research assistants involved in this study. A very special thanks to Andreea Banica, BScN, the research clinical nurse during the conduct of this study, as well as Kathleen Beaumont for her assistance in reviewing this manuscript.

5.2.1 Journal requirements

Keywords.

Fracture Liaison Service, osteoporosis, fragility fracture, performance, key indicators

Level of evidence.

Therapeutic, level IV.

Declarations.

Support: This study was funded by orthopedic funds from the *Hôpital du Sacré-Coeur de Montréal* research center in Montréal, Canada, grants from Eli Lilly Canada, the Sanofi Canada Chair of drug usage and the *Réseau Québécois de Recherche sur les Médicaments* (RQRM). Senay received a doctoral training award from the *Fonds de Recherche du Québec - Santé* (FRQS).

Competing interest: Senay and Perreault declare that they have no conflict of interest. Delisle reports support for personal fees from Amgen Canada and Eli Lilly outside of the conducted work. Morin reports research grants from Amgen Canada and Merck outside of the conducted work. Fernandes reports grants from Eli Lilly during the conduct of this study, and grants from Baxter outside of the conducted work.

5.2.2 Abstract

Background.

Many Fracture Liaison Services (FLSs) have been successfully implemented, but very few incorporate systematic longitudinal follow-up. The objective of this study was to report on the performance of such an FLS using key performance indicators and longitudinal clinical outcomes.

Methods.

An FLS was implemented in 2 outpatient orthopaedic clinics. Men and women who were ≥ 40 years of age and had a recent fragility fracture were recruited. Participants were evaluated, treated when appropriate, and systematically followed over a 2-year period. Clinical data including chart review and questionnaires were collected. Medical services and hospitalization claims data were retrieved from administrative databases. The primary outcomes were the following key performance indicators: the numbers of investigated and treated patients, follow-up attendance, and the incidence of subsequent fractures. Secondary outcomes were the changes in bone turnover markers and quality of life, physical capacity, and pain scores between baseline and follow-up visits.

Results.

A total of 532 subjects with a mean age of 63.4 years were recruited; 85.7% were female. Bone mineral density results were collected for 472 subjects (88.7%) and a prescription for anti-osteoporosis medication was given to 86.6% of patients. Overall, 83.6% of patients attended at least 1 follow-up visit. The subsequent fracture incidence rate was 2.6 per 100 person-years (23 fractures). The mean level of type-I collagen C-telopeptide (CTX-1), a bone resorption marker, decreased $>35\%$. Clinically important improvements of functional capacity scores (by 14.4% to 63.7%) and pain level (by 19.3% to 35.7%) were observed over time; however, the increase in quality-of-life scores was not clinically important (by 3% to 15.2%).

Conclusions.

In this FLS, the rates of investigation, treatment, and participation were $>80\%$ over a 2-year period. The subsequent fragility fracture incidence rate was <3 per 100 person-years. These results suggest that an intensive FLS model of care, with a systematic longitudinal follow-up, is effective. A randomized controlled trial is needed to support these results.

5.2.3 Introduction

The management of fragility fractures has been identified as 1 of the major care gaps in osteoporosis in the past 2 decades (1-4). In recent years, the development, promotion, and implementation of secondary fracture prevention programs, frequently named Fracture Liaison Services (FLSs), have become central in osteoporosis care (5-11). Pooled evidence from systematic literature reviews and meta-analyses published between 2013 and 2018 suggests that more intensive secondary fracture prevention strategies such as FLSs were associated with increases in the rates of investigation for bone fragility (range, 43.4% to 79.4%) and treatment initiation (range, 8% to 46.4%), and the reduction of the rate of refracture (by 6.4%) (12-15). Nevertheless, high heterogeneity exists between the types of FLS interventions. Furthermore, evidence with regard to long-term participant retention and monitoring in FLSs remains scarce (15). Key performance indicators have been proposed as guidance and assessment tools to achieve clinical standards for FLSs (11, 16).

Two large FLS real-world initiatives with moderate interventions and no or short-term follow-up were recently published (17, 18). Dirschl and Rustom described the performance of FLS programs implemented in health institutions in the United States (>32,000 patients). Within a cohort in which 70% of patients were recommended anti-osteoporosis treatment, approximately 12% initiated treatment, whereas referral or treatment was planned for 60% of patients in whom treatment was not initiated at the initial FLS evaluation (17). Beaton et al. described the wide-scale impact of a post-fracture care and education health program overseeing >100,000 patients in Canada. They reported rates close to 21% for bone mineral density testing and 24% for treatment initiation over 1 year following its implementation (18). However, the same research group published results comparing the same FLS intervention with or without a fracture risk assessment-enhanced component. Investigation rates improved from approximately 65% to 96% with the added component, and treatment rates improved from approximately 20% to 32% after 6 months (19).

The hypothesis of the present study was that integrating FLS patients to a systematic follow-up with increased access to care might help to improve the real-world performance of FLSs. To test this hypothesis, the key performance indicators of an outpatient orthopaedic clinic-based, type-A FLS (12) with a 2-year systematic follow-up were measured: the proportions of patients undergoing investigation and treatment initiation, follow-up participation, and the incidence of subsequent

fractures. The evolutions of bone turnover markers, patient-reported quality of life, functional capacity, and pain were reported as secondary outcomes.

5.2.4 Materials and Methods

Study population

In 2010, a multidisciplinary FLS, based on Osteoporosis Canada guidelines (20), was implemented in 2 orthopaedic outpatient clinics in Montreal, Canada, as a prospective cohort study. Men and women who were ≥ 40 years of age with a recent fragility fracture were identified. Participants were investigated (bone mineral density, blood testing, spine radiology, risk assessment tool) and were referred to a specialist when required. Pharmacological treatment was prescribed when applicable: osteoporosis therapy and calcium and vitamin D supplements. Thereafter, participants were systematically followed with FLS appointments at 3, 6, 12, 18, and 24 months. The study design and descriptive characteristics of the cohort have been the subject of a previous publication (21). The study was approved by the CIUSSS du Nord-de-l'Île-de-Montréal ethics research committee and by the Commission d'accès à l'information du Québec. Patients provided informed consent.

Data and data sources

FLS nurses collected demographic data, medical history, test results, fracture description, lifestyle habits, and medication usage from patients and their medical files. Participants' medical services and hospitalization claims from the Quebec provincial administrative database in Canada, called the Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ), and MED-ÉCHO (Maintenance et Exploitation des Données pour l'Étude de la Clientèle Hospitalière), a hospitalization registry, were obtained for the 2-year follow-up period and for up to 5 years before recruitment. This database is accessible because of the Canadian universal health-care plan provided by every province to its citizens. Information on diagnoses, procedure codes, and dates of each diagnostic visit, consultation, or hospitalization could be retrieved from the physician-billing and hospital discharge claims. Diagnostic codes are based on the International Classification of Diseases, Ninth Revision (ICD-9) (physician claims) and ICD-10 (hospital claims since April 2006). Data were de-identified before being merged with clinical data, and were censored on the last visit for patients who withdrew during the course of the study. The combination of diagnostic and procedure codes for the identification of injuries was found to have an overall sensitivity of 85% (22).

Primary outcomes

The key performance indicators were selected on the basis of the ones proposed by the Capture the Fracture initiative (11), and Osteoporosis Canada (23), in accordance with available data. They included the number of patients investigated for bone fragility, which ones were given a prescription, and follow-up attendance at different time points in the FLS. Subsequent fractures were clinically ascertained by FLS nurses over the 2-year follow-up. However, because of missed visits, data from administrative databases were also used to identify these events. An identification algorithm, based on a study by Leslie et al., was used to identify subsequent fragility fractures with a diagnostic code categorized in the primary diagnosis position during a hospitalization, or at least 2 physician visits with a relevant diagnostic code or a procedure code specific to a fracture (immobilization or surgical reduction) within a period of 3 months (24). Subsequent fractures with the same site as the incident fracture were not considered, to avoid possible double-counting. Fracture sites included the hip, femur, pelvis, vertebrae, wrist, ankle, forearm, elbow, shoulder, humerus, tibia, and fibula. For a hip or femoral fracture, a primary hospitalization diagnostic code was required. We can provide selected diagnostic fracture codes to interested readers.

Secondary outcomes

Blood tests included 3 bone turnover markers: type-I collagen C-telopeptide (CTX-1), osteocalcin, and 25-hydroxyvitamin D (25[OH]D). CTX-1 is a marker of bone resorption and osteocalcin is a marker of bone formation (25). Because adequate use of osteoporosis therapies inhibits the bone turnover process (26), the decrease of serum CTX-1 and osteocalcin levels from baseline to 6 months was measured as an indicator of response to treatment. A minimal target threshold was set at >35% for CTX-1 and 40% for osteocalcin, based on the treatment monitoring algorithm proposed by Brown et al. (25). Serum 25(OH)D levels were also measured. Both CTX-1 and 25(OH)D were measured at each follow-up visit, except that CTX-1 was not measured at 3 months. Osteocalcin was measured at 6 and 24 months. Each blood sample was collected after the patient had fasted.

Health-related quality of life was assessed using the Short Form-12 (SF-12), which includes a mental component and a physical component (27). Functional capacity was evaluated using 1 of 3 validated self-administered questionnaires, depending on the incident fracture site. The Quick DASH (abbreviated version of the Disabilities of the Arm, Shoulder and Hand Questionnaire)

reported on symptoms and function of the upper extremities (28). The Oswestry Disability Index was used to measure back pain (29). The Lower Extremity Measure is a questionnaire on daily living activities and function for the lower extremities (30). Pain level was measured using a visual analog scale (VAS) from 0 to 10 (31).

Covariates

Covariates included sex, age, body mass index (BMI), bone mineral density, incident fracture site, patient-reported history of fragility fracture(s), patient-reported exposure to osteoporosis therapy before the incident fracture, the number of co-medications, the Charlson Comorbidity Index score (32-34), the type of treatment prescribed at baseline, and referral to a specialist at baseline (yes or no). Bone mineral density was assessed using dual x-ray absorptiometry (DXA) and was collected as vertebral and femoral-neck T-scores. Fractures of the hip, femur, spine, shoulder, and humerus were subcategorized as major fractures, and the remainder were categorized as minor fractures. Risedronate and alendronate have similar pharmacokinetic effects in terms of bone turnover after initiation, and injectable therapies have a much quicker response time (decrease) (35-37), risedronate was the most commonly prescribed bisphosphonate. The type of therapy prescribed at baseline was subcategorized as risedronate, alendronate, or injectable bisphosphonate for analysis.

Statistical analysis

Baseline characteristics were compared between patients who attended all follow-up visits and patients who missed at least 1 visit over 2 years using the Pearson chi-square test for categorical variables and the Student t test or Mann-Whitney test for continuous variables. Demonstrating that there was no difference between these groups is a necessary step before performing mixed-effect models (38). Investigation, treatment, and participation rates were reported as proportions over different follow-up time intervals. The subsequent fracture incidence rate was calculated using person-time in the FLS according to the length of follow-up until study withdrawal, death, or the end of the 2-year follow-up. Bone turnover markers and questionnaire scores were modeled in time using adjusted linear mixed-effect models. Mixed-effect models can measure between and within-individual trends over time and are useful with repeated measurements as they factor in data collected at different time points and missing data (38, 39). Analyses were performed using SAS software, version 9.4 (SAS Institute), and significance was set at $p < 0.05$.

5.2.5 Results

We enrolled 532 participants over a 3-year period; 85.7% were female and the mean age (and standard deviation) was 63.4 ± 11.2 years. Table 1 shows that there was no significant difference ($p > 0.05$) in baseline characteristics between patients with a perfect attendance record and those who missed follow-ups. Figure 1 presents key performance indicator results. In this study, >85% of subjects underwent a bone mineral density evaluation, >86% of patients were given a prescription for treatment (>72% at baseline), and there was at least 1 follow-up visit for 83.6% of the cohort over 2 years in the FLS.

Eighteen subsequent fractures in 16 patients were identified using the claims data algorithm, and 13 fractures were self-reported by patients during visits. Of the 13 self-reported fractures, 8 were confirmed through the algorithm. Among the 5 fractures unidentified with the algorithm, 3 occurred less than a month before the 24-month follow-up, which could mean that it had yet to appear in the claims database. The algorithm did not identify the other 2 fractures because 1 was at the same fracture site as the incident fracture and the other only had 1 diagnostic claim present in the medical services database. Thus, 23 subsequent fractures occurred in 21 patients during the 2-year follow-up. Subjects contributed a total of 866.69 person-years to the FLS and the incidence rate of subsequent fractures was 2.6 per 100 person-years. The distribution of fracture sites is presented in Figure 2, with the most prevalent being the shoulder or humerus.

The evolution of mean bone turnover marker levels suggested an inhibition of bone turnover, with mean percentage decreases from baseline varying over time from 47.2% to 41% for CTX-1 and from 23.2% to 27.5% for osteocalcin (Fig. 3). The levels of 25(OH)D increased from baseline at the following visits (by 16% to 25.4%), which is consistent with increased vitamin D supplementation. The differences in bone turnover marker levels between baseline and subsequent visits were all significant ($p < 0.05$).

The trends in questionnaire scores over time are presented in Figure 4. There was a significant difference ($p < 0.05$) between SF-12 mean scores at baseline and each subsequent visit; the mean percentage increases of scores varied from 3% to 4.7% (mental) and 7.6% to 15.2% (physical). Functional capacity improved significantly over time for all fracture sites ($p < 0.05$), as shown by the increases in mean scores on the Lower Extremity Measure (by 14.4% to 22.1%) and the decreases in mean scores on the DASH questionnaire (by 38.1% to 63.7%) and the Oswestry Disability Index (by 26.2% to 39.4%). The latter went from severe disability at baseline to

moderate disability for the rest of the study ($p < 0.05$). The level of pain decreased significantly ($p < 0.05$) over time (by 19.3% to 35.7%), but pain remained present throughout the study. Appendix Table S1 presents mixed-effect model coefficients for bone turnover markers and questionnaire scores over time.

5.2.6 Discussion

The high-intensity FLS under study, which included a systematic follow-up of patients in an orthopaedic setting, resulted in investigation and treatment rates of >85% after 2 years of follow-up; >83% of participants attended at least 1 follow-up visit. The FLS rate of subsequent fractures was 2.6 per 100 person-years. There was a significant decrease in bone biomarkers values between baseline and follow-up visits, supporting the results regarding the osteoporosis therapy initiation. Longitudinal quality of life, functional capacity, and pain scores either remained stable or improved over time.

Few FLSs had levels of intervention that were similar to those in this present study with at least 24 months of follow-up. They yielded investigation rates of 83.6% and 97.5%, and treatment initiation rates ranged from 72.3% to 97.4% over time (40-42). These results support the hypothesis that both a high-intensity intervention and ongoing clinical monitoring lead to high key performance indicators. However, none of these studies had a control group to demonstrate effectiveness.

Several studies have shown that the base incident fragility fracture rate in the general population varies between 0.5 and 3 per 100 person-years. This increases to 4 to 10 per 100 person-years in individuals who have already had a fragility fracture (43-46). When considering loss to follow-up, the 24-month cumulative refracture rate for FLS patients in the present study was 4.8%. Nakayama et al. also implemented an FLS with a high level of intervention and reported a 7% to 8% cumulative refracture rate over a 2-year period, which was lower than in the non-FLS group (approximately 12%) (47). However, they studied a larger and older population, using a retrospective study design, and were not able to measure several potential confounders.

With regard to bone turnover markers, a significant decrease in the mean CTX-1 serum values was observed in the 6 months following baseline and was maintained over time. This would suggest that most patients initiated the prescribed treatment, as shown by the inhibition of the bone resorption process. The minimal target threshold was achieved for CTX-1 (>35%), but not for

osteocalcin ($\geq 40\%$), supporting the International Osteoporosis Foundation recommendations with regard to the use of a bone formation marker other than osteocalcin, such as the N-terminal propeptide type-I procollagen (37).

A mild increase in quality of life over time was observed, which was not clinically important. These results were similar to those of McAlister et al. in terms of the mean increase over time, although their scores may have been higher because only patients with upper-extremity fragility fractures were recruited (48). Because an FLS aims to prevent subsequent fragility fractures, which entail a drop in the quality of life, it can be interpreted that maintaining a stable quality of life over time is a positive outcome for the FLS. There was a significant improvement in the functional capacity of upper and lower fractured limbs over time. This positive evolution could be the result of the normal healing period needed for major fractures. It could also be attributed to the intervention and ongoing support from FLS personnel, but remains to be investigated further.

The strengths of this study lie in the number of variables prospectively collected and combined with administrative data to measure outcomes. Using claims data to identify subsequent fractures, and not only capturing those reported by patients, provided a larger sample size for descriptive analysis and allowed accounting for a loss to follow-up. Bone turnover markers and quality of life, functional capacity, and pain were not reported as key performance indicators. These parameters, especially bone turnover markers, were of interest for monitoring purposes but are less easy to use in all clinical settings. This is why we chose to report them as secondary outcomes.

This study had limitations, most importantly the lack of a control group to evaluate effectiveness. Consequently, its results are mainly descriptive and can only be compared to a certain extent with previously published data. Additionally, it was not possible to determine the number of eligible subjects approached to join the study and to measure the study participation rate. However, a study participation rate of 62% was reported for another cohort of patients followed in our institution (49). Another limitation of the study is that it is limited to outpatients because of time and planning constraints for the study. Acknowledging this gap, we would recommend implementing an FLS for outpatients and inpatients. The external validity of this study may be questioned as its results come from a Canadian population with a specific type of intervention. Lastly, over the 2 years, 18% of the patients who initially agreed to participate in the FLS withdrew from the program; this 18% cumulative percentage of refusal over time could have led to an attrition bias.

5.2.7 Conclusion

In conclusion, FLSs are gaining in popularity worldwide as a means of improving fragility fracture detection and care. The benefits of an intensive FLS with systematic follow-up are evidenced by significant increases in key performance indicator, which were maintained during the 2 years of participation in the FLS. Indeed, investigation, treatment, and follow-up participation rates were >80%; additionally, the subsequent fracture incidence rate was low, and the inhibition of bone turnover was maintained and functional capacity improved. However, a randomized controlled trial with a larger sample and a longer follow-up period is necessary to determine whether the implementation of the FLS would yield an improvement over the usual care.

5.2.8 References

1. Bessette L, Ste-Marie LG, Jean S, Davison KS, Beaulieu M, Baranci M, et al. The care gap in diagnosis and treatment of women with a fragility fracture. *Osteoporos Int.* 2008;19(1):79-86.
2. Sattari M, Cauley JA, Garvan C, Johnson KC, LaMonte MJ, Li W, et al. Osteoporosis in the Women's Health Initiative: Another Treatment Gap? *Am J Med.* 2017;130(8):937-48.
3. Leslie WD, Giangregorio LM, Yogendran M, Azimae M, Morin S, Metge C, et al. A population-based analysis of the post-fracture care gap 1996-2008: the situation is not improving. *Osteoporos Int.* 2012;23(5):1623-9.
4. 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.
5. Walters S, Khan T, Ong T, Sahota O. Fracture liaison services: improving outcomes for patients with osteoporosis. *Clin Interv Aging.* 2017;12:117-27.
6. Osuna PM, Ruppe MD, Tabatabai LS. Fracture Liaison Services: Multidisciplinary Approaches to Secondary Fracture Prevention. *Endocr Pract.* 2017;23(2):199-206.
7. Aizer J, Bolster MB. Fracture liaison services: promoting enhanced bone health care. *Curr Rheumatol Rep.* 2014;16(11):455.
8. Harvey N, McCloskey E. International Osteoporosis Foundation. Gaps and Solutions in Bone Health. A Global Framework for Improvement. 2016. Available from: <https://www.iofbonehealth.org/thematic-report-2016>. Accessed 1 January 2018.
9. Javaid MK, Kyer C, Mitchell PJ, Chana J, Moss C, Edwards MH, et al. Effective secondary fracture prevention: implementation of a global benchmarking of clinical quality using the IOF Capture the Fracture(R) Best Practice Framework tool. *Osteoporos Int.* 2015;26(11):2573-8.
10. Eisman JA, Bogoch ER, Dell R, Harrington JT, McKinney RE, Jr., McLellan A, et al. Making the first fracture the last fracture: ASBMR task force report on secondary fracture prevention. *J Bone Miner Res.* 2012;27(10):2039-46.
11. Akesson K, Marsh D, Mitchell PJ, McLellan AR, Stenmark J, Pierroz DD, et al. Capture the Fracture: a Best Practice Framework and global campaign to break the fragility fracture cycle. *Osteoporos Int.* 2013;24(8):2135-52.
12. Ganda K, Puech M, Chen JS, Speerin R, Bleasel J, Center JR, et al. Models of care for the secondary prevention of osteoporotic fractures: a systematic review and meta-analysis. *Osteoporos Int.* 2013;24(2):393-406.
13. Nayak S, Greenspan SL. How Can We Improve Osteoporosis Care? A Systematic Review and Meta-Analysis of the Efficacy of Quality Improvement Strategies for Osteoporosis. *J Bone Miner Res.* 2018;33(9):1585-1594.
14. Wu C-H, Tu S-T, Chang Y-F, Chan D-C, Chien J-T, Lin C-H, et al. Fracture liaison services improve outcomes of patients with osteoporosis-related fractures: A systematic literature review and meta-analysis. *Bone.* 2018;111:92-100.

15. Wu CH, Chen CH, Chen PH, Yang JJ, Chang PC, Huang TC, et al. Identifying characteristics of an effective fracture liaison service: systematic literature review. *Osteoporos Int.* 2018;29(5):1023-47.
16. Fracture Liaison Service Database. Commissioner's report 2019. London, UK: Royal College of Physicians; 2019.
17. Dirschl DR, Rustom H. Practice Patterns and Performance in U.S. Fracture Liaison Programs: An Analysis of >32,000 Patients from the Own the Bone Program. *J Bone Joint Surg Am.* 2018;100(8):680-5.
18. Beaton DE, Mamdani M, Zheng H, Jaglal S, Cadarette SM, Bogoch ER, et al. Improvements in osteoporosis testing and care are found following the wide scale implementation of the Ontario Fracture Clinic Screening Program: An interrupted time series analysis. *Medicine (Baltimore).* 2017;96(48):e9012.
19. Beaton DE, Vidmar M, Pitzul KB, Sujic R, Rotondi NK, Bogoch ER, et al. Addition of a fracture risk assessment to a coordinator's role improved treatment rates within 6 months of screening in a fragility fracture screening program. *Osteoporos Int.* 2017;28(3):863-9.
20. Papaioannou A, Morin S, Cheung AM, Atkinson S, Brown JP, Feldman S, et al. 2010 clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada: summary. *CMAJ.* 2010;182(17):1864-73.
21. Senay A, Perreault S, Delisle J, Morin SN, Raynauld JP, Banica A, et al. Rationale, study design, and descriptive data of the Lucky Bone Fracture Liaison Service. *Arch Osteoporos.* 2019;14(1):19.
22. 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):183-94.
23. Osteoporosis Canada. Key indicators for Canadian FLSs: setting the foundation for reflective practice and improvement for FLSs. Make the First Break the Last.2018. Available from: <http://fls.osteoporosis.ca/indicator/>. Accessed on 23 May 2016.
24. Leslie WD, Sadatsafavi M, Lix LM, Azimae M, Morin S, Metge CJ, et al. Secular decreases in fracture rates 1986-2006 for Manitoba, Canada: a population-based analysis. *Osteoporos Int.* 2011;22(7):2137-43.
25. Brown JP, Albert C, Nassar BA, Adachi JD, Cole D, Davison KS, et al. Bone turnover markers in the management of postmenopausal osteoporosis. *Clin Biochem.* 2009;42(10-11):929-42.
26. Maraka S, Kennel KA. Bisphosphonates for the prevention and treatment of osteoporosis. *BMJ.* 2015;351:h3783.
27. Gandek B, Ware JE, Aaronson NK, Apolone G, Bjorner JB, Brazier JE, et al. Cross-Validation of Item Selection and Scoring for the SF-12 Health Survey in Nine Countries: Results from the IQOLA Project. *J Clin Epidemiol.* 1998;51(11):1171-8.
28. Gummesson C, Atroshi I, Ekdahl C. The disabilities of the arm, shoulder and hand (DASH) outcome questionnaire: longitudinal construct validity and measuring self-rated health change after surgery. *BMC Musculoskelet Disord.* 2003;4(1):11.

29. Haegg O. Oswestry Disability Index. In: Gebhart GF, Schmidt RF, editors. *Encyclopedia of Pain*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2013. p. 2559-62.
30. Goldhahn S, Kach K, Frei HC, Rudin M, Leimbacher M, Platz A. Cross-Cultural Adaptation and Validation of the Lower Extremity Measure Into German. *Geriatr Orthop Surg Rehabil*. 2015;6(4):282-8.
31. Hawker GA, Mian S, Kendzerska T, French M. Measures of adult pain: Visual Analog Scale for Pain (VAS Pain), Numeric Rating Scale for Pain (NRS Pain), McGill Pain Questionnaire (MPQ), Short-Form McGill Pain Questionnaire (SF-MPQ), Chronic Pain Grade Scale (CPGS), Short Form-36 Bodily Pain Scale (SF-36 BPS), and Measure of Intermittent and Constant Osteoarthritis Pain (ICOAP). *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011;63(S11):S240-S52.
32. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis*. 1987;40(5):373-83.
33. Deyo RA, Cherkin DC, Ciol MA. Adapting a clinical comorbidity index for use with ICD-9-CM administrative databases. *J Clin Epidemiol*. 1992;45(6):613-9.
34. Sundararajan V, Henderson T, Perry C, Muggivan A, Quan H, Ghali WA. New ICD-10 version of the Charlson comorbidity index predicted in-hospital mortality. *J Clin Epidemiol*. 2004;57(12):1288-94.
35. Naylor KE, Jacques RM, Paggiosi M, Gossiel F, Peel NF, McCloskey EV, et al. Response of bone turnover markers to three oral bisphosphonate therapies in postmenopausal osteoporosis: the TRIO study. *Osteoporos Int*. 2016;27(1):21-31.
36. Eastell R, Christiansen C, Grauer A, Kutilek S, Libanati C, McClung MR, et al. Effects of denosumab on bone turnover markers in postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res*. 2011;26(3):530-7.
37. Vasikaran S, Eastell R, Bruyere O, Foldes AJ, Garner P, Griesmacher A, et al. Markers of bone turnover for the prediction of fracture risk and monitoring of osteoporosis treatment: a need for international reference standards. *Osteoporos Int*. 2011;22(2):391-420.
38. Kwok OM, Underhill AT, Berry JW, Luo W, Elliott TR, Yoon M. Analyzing Longitudinal Data with Multilevel Models: An Example with Individuals Living with Lower Extremity Intra-articular Fractures. *Rehabil Psychol*. 2008;53(3):370-86.
39. Detry MA, Ma Y. Analyzing Repeated Measurements Using Mixed Models. *JAMA*. 2016;315(4):407-8.
40. Chandran M, Tan MZ, Cheen M, Tan SB, Leong M, Lau TC. Secondary prevention of osteoporotic fractures--an "OPTIMAL" model of care from Singapore. *Osteoporos Int*. 2013;24(11):2809-17.
41. Naranjo A, Ojeda-Bruno S, Bilbao-Cantarero A, Quevedo-Abeledo JC, Diaz-Gonzalez BV, Rodriguez-Lozano C. Two-year adherence to treatment and associated factors in a fracture liaison service in Spain. *Osteoporos Int*. 2015;26(11):2579-85.

42. Pflimlin A, Gournay A, Delabriere I, Chantelot C, Puisieux F, Cortet B, et al. Secondary prevention of osteoporotic fractures: evaluation of the Lille University Hospital's Fracture Liaison Service between January 2016 and January 2018. *Osteoporos Int.* 2019.
43. Center JR, Bliuc D, Nguyen TV, Eisman JA. Risk of subsequent fracture after low-trauma fracture in men and women. *JAMA.* 2007;297(4):387-94.
44. Ahmed LA, Center JR, Bjornerem A, Bluic D, Joakimsen RM, Jorgensen L, et al. Progressively increasing fracture risk with advancing age after initial incident fragility fracture: the Tromso study. *J Bone Miner Res.* 2013;28(10):2214-21.
45. van der Velde RY, Wyers CE, Curtis EM, Geusens P, van den Bergh JPW, de Vries F, et al. Secular trends in fracture incidence in the UK between 1990 and 2012. *Osteoporos Int.* 2016;27(11):3197-206.
46. Bynum JP, Bell JE, Cantu RV, Wang Q, McDonough CM, Carmichael D, et al. Second fractures among older adults in the year following hip, shoulder, or wrist fracture. *Osteoporos Int.* 2016;27(7):2207-15.
47. Nakayama A, Major G, Holliday E, Attia J, Bogduk N. Evidence of effectiveness of a fracture liaison service to reduce the re-fracture rate. *Osteoporos Int.* 2016;27(3):873-9.
48. McAlister FA, Ye C, Beaupre LA, Rowe BH, Johnson JA, Bellerose D, et al. Adherence to osteoporosis therapy after an upper extremity fracture: a pre-specified substudy of the C-STOP randomized controlled trial. *Osteoporos Int.* 2019;30(1):127-34.
49. Senay A, Delisle J, Banica A, Laflamme GY, Leduc S, Mac-Thiong J-M, et al. Barriers to the identification of fragility fractures for secondary fracture prevention in an orthopaedic clinic-based fracture liaison service: A prospective cohort study. *Curr Orthop Pract.* 2018;Publish Ahead of Print.

5.2.9 Tables

Table 1. Baseline characteristics of FLS patients according to follow-up attendance

Variables	All FU ^a	Missed FU ^a	<i>p</i> -value
Number of patients (%)	118 (22.2)	414 (77.8)	
Age, mean (±SD)	62.4 (8.7)	63.6 (11.9)	0.314
Number female, n(%)	98 (83.1)	358 (86.5)	0.349
Referred to a specialist, n(%)	30 (25.4)	113 (27.3)	0.686
Smoking status, n(%)			
Data available	92 (78.0)	303 (73.2)	
Past	40 (43.5)	121 (39.9)	0.545
Data available	118 (100.0)	410 (99.0)	
Present	21 (17.8)	75 (18.3)	0.902
Alcohol intake, n(%)			
Data available	118 (100.0)	412 (99.5)	
Drinker	52 (44.1)	145 (35.2)	0.079
Number of drinks per week			
≤7	36 (69.2)	109 (75.2)	
8 to 15	10 (19.2)	25 (17.2)	
≥16	6 (11.5)	11 (7.6)	0.618
Physical activity, n(%)			
Data available	113 (95.8)	326 (78.7)	
Active ^β	90 (79.6)	248 (76.1)	0.437
BMI in kg/m ² , n(%)	117 (99.2)	412 (99.5)	
Mean (SD)	25.7 (5.0)	26.0 (5.5)	0.606
Femoral neck BMD, n(%)	114 (96.6)	344 (83.1)	
Mean T score (±SD)	-1.64 (0.91)	-1.58 (0.99)	0.561
Vertebral BMD, n(%)	115 (97.5)	344 (83.1)	
Mean T score (±SD)	-1.85 (1.20)	-1.66 (1.41)	0.208
Incident fracture site, n(%) [£]			
Major	40 (33.9)	126 (30.4)	
Minor	78 (66.1)	288 (69.6)	0.474
Previous fracture, n(%)	41 (34.7)	134 (32.4)	0.628
Treatment-experienced, n(%) ^μ	23 (19.5)	76 (18.4)	0.780
Charlson comorbidity index, mean (±SD)*	1.45 (2.48)	1.81 (2.48)	0.051
Number of co-medications, median (IQR)	5.5 (3.0-9.0)	5.0 (3.0-8.0)	0.638

Abbreviations: (BMD) bone mineral density, (BMI) body mass index, (FU) follow-up, (IQR) interquartile range, (N) number, (SD) standard deviation

* Measured using claims data from provincial databases, up to five years before baseline.

^a All FU refers to patients that attended all follow-up visits over two years (3, 6, 12, 18, 24 months), while missed FU refers to patients that missed at least one follow-up visit over two years.

^β At least 30 minutes of physical activity (from walking to intense-level sports) per week.

[£] Major fracture sites include the hip/femur, spine and shoulder/humerus. Minor fractures include all other sites.

^μ Exposed to anti-osteoporosis therapy before the initial incident fracture (patient-reported).

5.2.10 Figures

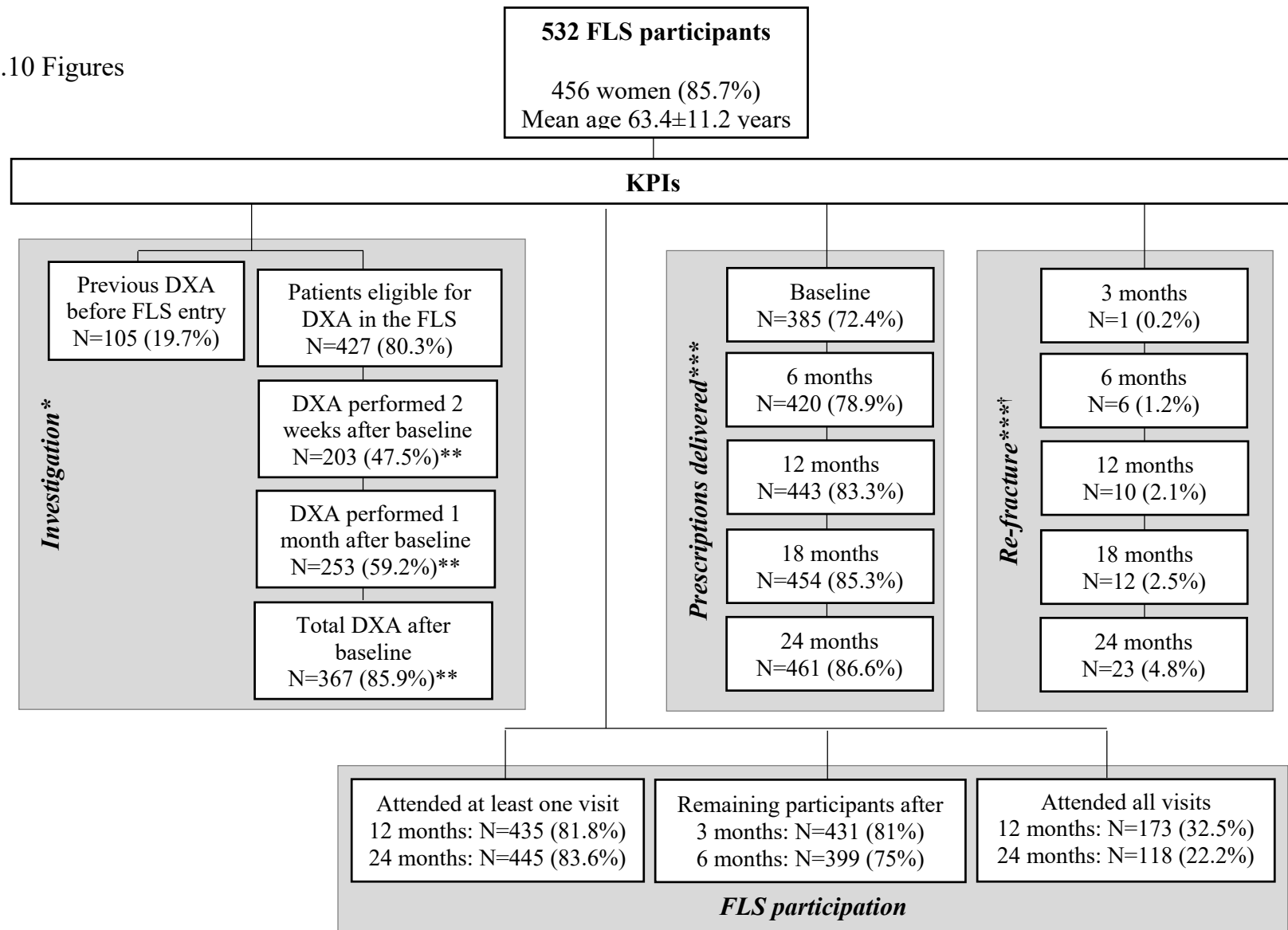


Figure 1. Flowchart of key performance indicators (KPIs) in the FLS. *The total number of patients with DXA results available (n = 472 [88.7%]). **The denominator is 427 (532 subjects minus 105 with DXA results obtained before baseline). ***Cumulative proportions. †The denominator was calculated using an actuarial method to account for study withdrawals (n = 97): $(532 + 435)/2 = 483.5$.

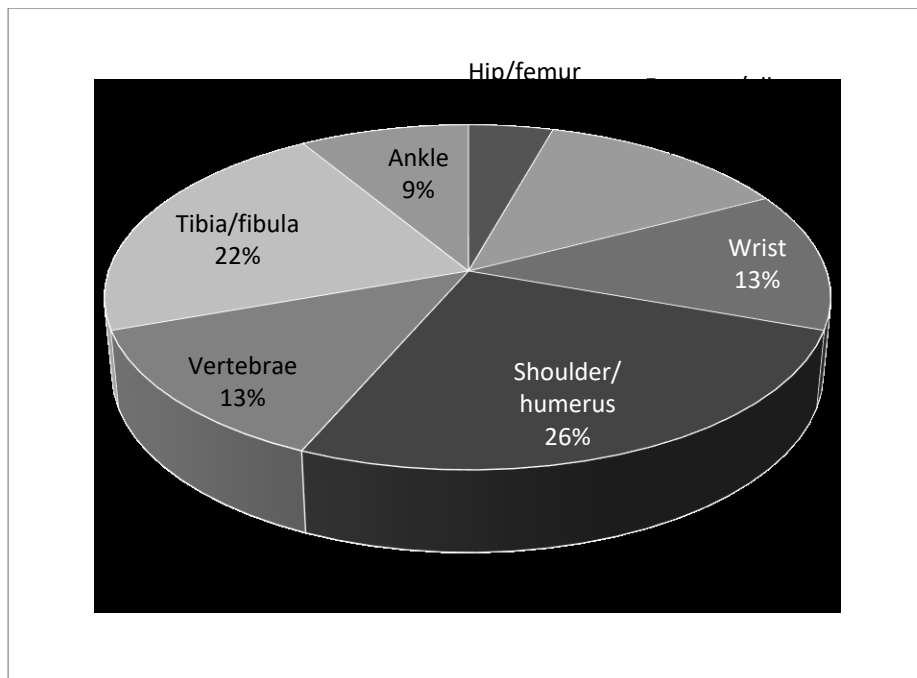


Figure 2. Distribution of subsequent fragility fractures in a 2-year follow-up FLS. Twenty-one patients sustained a subsequent fracture, among whom 2 had 2 subsequent fractures at different time points, for a total of 23 subsequent fragility fractures.

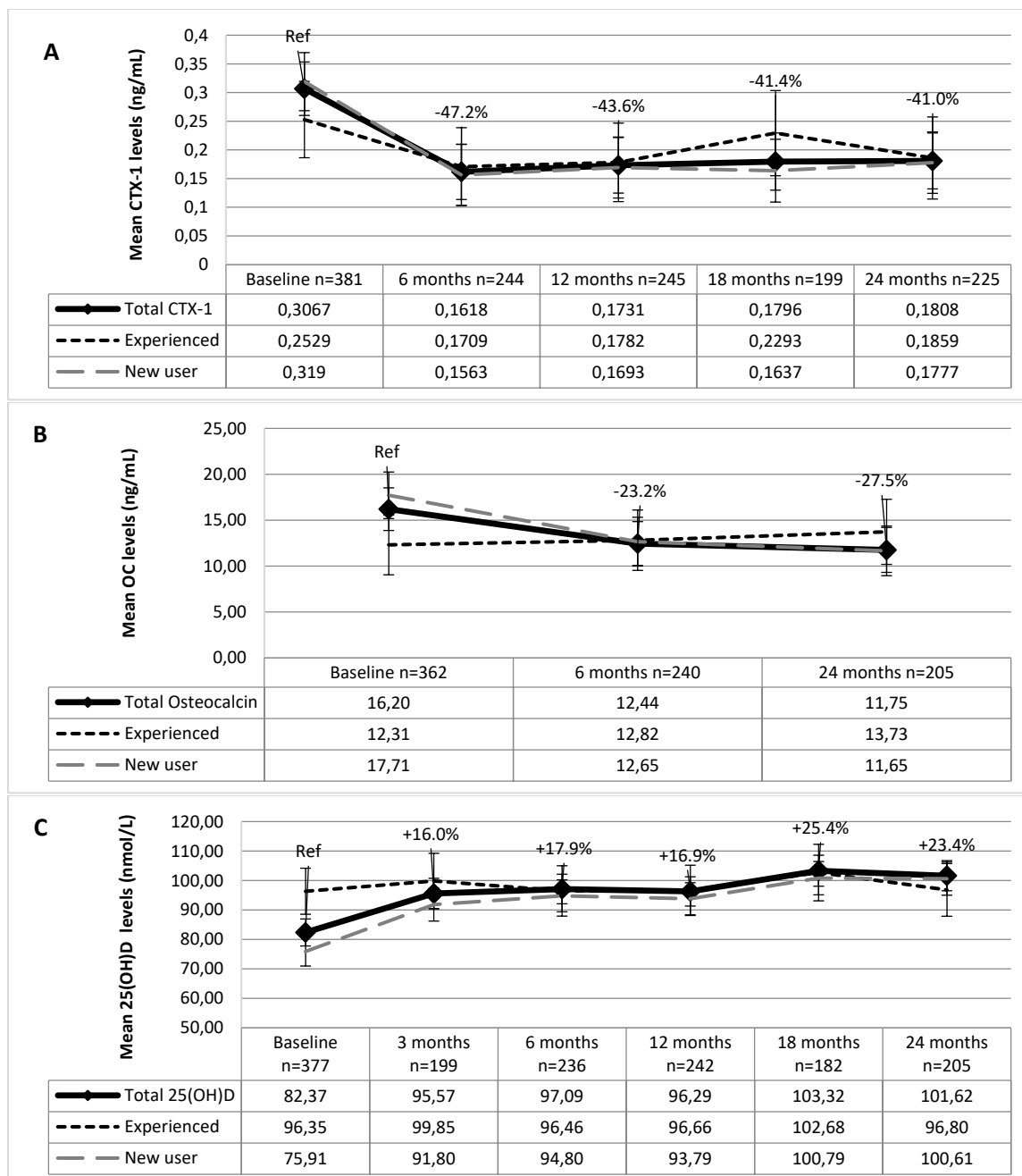


Figure 3. The mean serum levels and percentage of change for bone turnover markers of CTX-1 (**Fig. 3-A**), osteocalcin (OC) (**Fig. 3-B**), and vitamin D (25[OH]D) (**Fig. 3-C**) over 24 months for the entire FLS cohort and according to exposure to anti-osteoporosis treatment at the time of the initial incident fracture. The error bars indicate the 95% confidence intervals. Experienced patients reported being previously on anti-osteoporosis therapy before the incident fracture event (approximately 20%). New users reported not being previously on anti-osteoporosis therapy before the incident fracture event (approximately 80%). Mixed-effect models were adjusted for sex, age, BMI, femoral neck and vertebral bone mineral density, history of fragility fracture, exposure to treatment before the incident fracture, type of therapy prescribed at baseline (risedronate, alendronate, injectable), the referral to a specialist at baseline, site of incident fracture (major or minor fracture), the Charlson Comorbidity Index, and the number of medications. The type of therapy prescribed at baseline was not included in the adjusted models for 25(OH)D. Ref = reference.

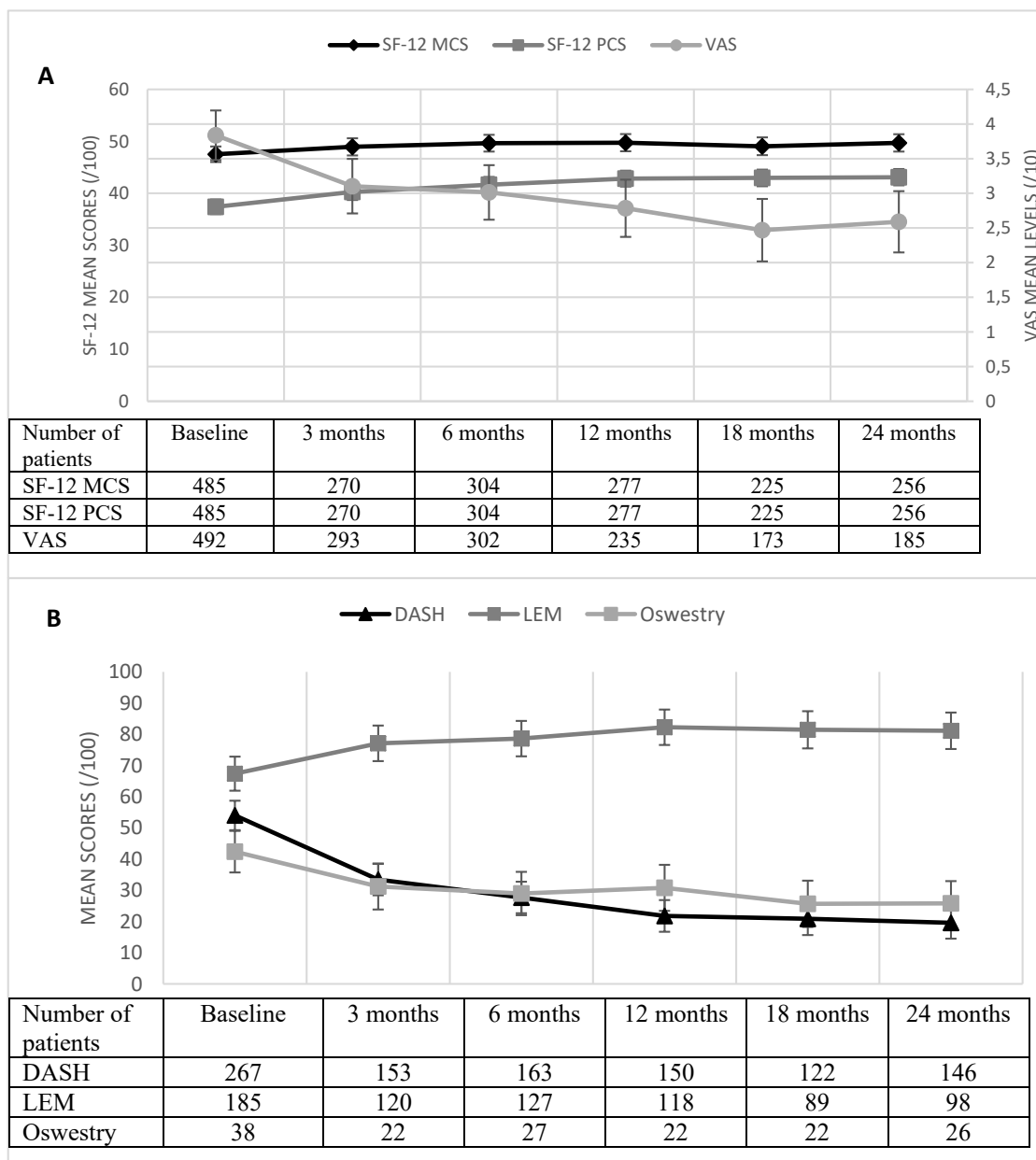


Figure 4. The mean scores for mental and physical quality-of-life components of the SF-12 and pain VAS (**Fig. 4-A**) and the functional capacity according to the incident fracture site: DASH (upper extremities), Lower Extremity Measure (LEM) (lower extremities), and Oswestry Disability Index (vertebral and rib fractures) (**Fig. 4-B**). The error bars indicate the 95% confidence intervals. The mixed-effect models were adjusted for sex, age, BMI, history of fragility fracture, exposure to treatment before the incident fracture, the referral to a specialist at baseline, the site of the incident fracture (major or minor fracture), the Charlson Comorbidity Index, and the number of medications. The incident fracture site was not included in the adjusted models for functional capacity scores. The mixed-effect model analysis for Oswestry scores only included sex and age because of the small sample size. MCS = Mental Component Summary, and PCS = Physical Component Summary.

5.2.11 Supplementary Material

Table S1. Mean regression coefficients of bone turnover markers, quality of life and functional capacity questionnaire scores and pain VAS according to different independent variables of interest measured using mixed-effect models.

Variables	Multivariate MEM - Regression coefficient (95% confidence interval)								
	CTX-1 ^a	OC ^a	25(OH)D ^a	SF-12 MCS ^β	SF-12 PCS	LEM ^β	DASH ^β	Oswestry ^β	VAS ^β
Intercept	0.278 (0.066-0.492)*	9.78 (-1.13-20.7)	92.4 (67.4-117.4)*	43.29 (35.76-50.82)*	50.01 (42.90-57.12)*	84.15 (54.66-113.65)*	39.53 (16.53-62.53)*	10.92 (-21.34-43.18)	3.07 (1.29-4.85)*
Time									
Baseline	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref
3 months	NA	NA	13.2 (9.3-17.1)*	1.43 (0.21-2.66)*	2.85 (1.75-3.95)*	9.72 (6.36-13.08)*	-20.57 (-23.63- -17.51)*	-11.13 (-17.23- -5.02)*	-0.74 (-1.04- -0.43)*
6 months	-0.145 (-0.172- -0.118)*	-3.76 (-5.10- -2.41)*	14.7 (11.0-18.4)*	2.13 (0.95-3.31)*	4.23 (3.17-5.28)*	11.24 (7.95-14.54)*	-26.30 (-29.31- -23.29)*	-13.41 (-19.16- -7.65)*	-0.83 (-1.13- -0.52)*
12 months	-0.134 (-0.160- -0.107)*	NA	13.9 (10.3-17.6)*	2.23 (1.01-3.45)*	5.42 (4.33-6.52)*	14.89 (11.51-18.26)*	-32.21 (-35.31- -29.12)*	-11.57 (-17.75- -5.38)*	-1.05 (-1.39- -0.72)*
18 months	-0.127 (-0.157- -0.097)*	NA	21.0 (17.0-24.9)*	1.54 (0.22-2.85)*	5.56 (4.38-6.74)*	14.06 (10.30-17.83)*	-33.12 (-36.48- -29.76)*	-16.71 (-22.98- -10.45)*	-1.37 (-1.75- -0.99)*
24 months	-0.126 (-0.153- -0.098)*	-4.45 (-5.84- -3.05)*	19.3 (15.4-23.1)*	2.18 (0.93-3.42)*	5.69 (4.58-6.81)*	13.75 (10.16-17.33)*	-34.40 (-37.53- -31.27)*	-16.55 (-22.51- -10.58)*	-1.25 (-1.61- -0.88)*

Abbreviations: (CTX-1) type I collagen C-telopeptide, (MCS) mental component scale, (MEM) mixed-effect model, (NA) not applicable, (OC) osteocalcin, (PCS) physical component scale, (Ref) reference, (VAS) visual analogue scale.
 *p-value<0.05
^a Mixed-effect models were adjusted for gender, age, BMI, femoral neck and vertebral BMD, history of prior fragility fracture, exposure to treatment before the incident fracture, type of therapy prescribed at baseline (risedronate, alendronate, injectable), referral at baseline, site of incident fracture (major or minor), the Charlson comorbidity index and the number of medications. The type of therapy prescribed at baseline was not included in the adjusted models for 25(OH)D.
^β Mixed-effect models were adjusted for gender, age, BMI, history of prior fragility fracture, exposure to treatment before the incident fracture, referral at baseline, site of incident fracture (major or minor), the Charlson comorbidity index and the number of medications. The incident fracture site was not included in the adjusted models for functional capacity scores. The MEM analysis for Oswestry scores only included gender and age because of the small sample size.

MANUSCRIT NO. 3

SECOND VOLET DE RECHERCHE

ÉVALUER L'USAGE DES MÉDICAMENTS POUR L'OSTÉOPOROSE CHEZ UNE SOUS-COHORTE DE PATIENTS AYANT INITIÉ UN TRAITEMENT ANTI-OSTÉOPOROTIQUE DANS LES 3 MOIS SUIVANT T0

5.3 PERSISTENCE AND COMPLIANCE TO OSTEOPOROSIS THERAPY IN A FRACTURE LIAISON SERVICE: A PROSPECTIVE COHORT STUDY

Publié dans *Archives of Osteoporosis*

Août 2019;14(1):87

**PERSISTENCE AND COMPLIANCE TO OSTEOPOROSIS THERAPY IN A FRACTURE
LIAISON SERVICE: A PROSPECTIVE COHORT STUDY**

Andréa Senay, MSc^{1,2}; Sylvie Perreault, BPharm, PhD^{1,3}; Josée Delisle, BScN, MSc^{2,4}; Suzanne N
Morin, MD, MSc⁵; Julio C Fernandes, MD, PhD^{2,4,6}

Affiliations:

¹Faculty of Pharmacy and ⁶Faculty of Medicine, Université de Montréal, 2900 bl. Edouard-Montpetit, Montréal, Qc, Canada, H3T 1J4

²CIUSSS Nord de l'Ile de Montréal, Hôpital du Sacré-Coeur de Montréal, 5400 bl. Gouin ouest, Montréal, Qc, Canada, H4J 1C5

³Sanofi Aventis endowment Research Chair in Optimal Drug Use, Université de Montréal, Montréal, Canada

⁴CIUSSS Nord de l'Ile de Montréal, Hôpital Jean-Talon, 1385 rue Jean-Talon est, Montréal, Qc, Canada, H2E 1S6

⁵Department of Medicine, McGill University, Center for Outcomes Research and Evaluation, 5252 de Maisonneuve ouest, Montréal, Qc, Canada, H4A 3S5

Corresponding author:

Sylvie Perreault, BPharm, PhD

Full Professor

Faculty of Pharmacy, Université de Montréal

C. P. 6128, Succursale Centre-Ville

Montréal, Québec, Canada, H3C 3J7

Phone: (514) 343-6111 ext: 3149

Fax: (514) 343-6120

E-mail: sylvie.perreault@umontreal.ca

Manuscript word count: 3700

Abstract word count: 250

Number of tables: 3

Number of figures: 3

Supplementary material: 1

Acknowledgements: The authors would like to thank participants, orthopedic clinics' staff and research assistants involved in this study. The authors also thank the Régie de l'assurance maladie du Québec for the help with administrative data. A very special thanks to Andreea Banica, BScN, the research clinical nurse for this study, Marc Dorais, MSc, for his help with statistical programming, and Kathleen Beaumont for her assistance in reviewing this manuscript.

5.3.1 Journal requirements

Mini Abstract.

Persistence and compliance to osteoporosis medications aiming to prevent fragility fractures are essential for fracture prevention, but are suboptimal in the population. A Fracture Liaison Service with a systematic follow-up led to ongoing therapy and optimal drug compliance for more than half of treated patients over two years.

Keywords.

Persistence, compliance, fragility fracture, osteoporosis, Fracture Liaison Service

Declarations.

All procedures performed in this study involving human participants were in accordance with the ethical standards of the CIUSSS Nord de l’Ile de Montréal ethic research committee and with the 1964 Helsinki declaration and its later amendments or comparable ethical standards.

Funding: This study was funded by orthopedic funds from the *Hôpital du Sacré-Coeur de Montréal* research center in Montréal, Canada, grants from Eli Lilly Canada, the Sanofi Canada Chair of drug usage and the *Réseau Québécois de Recherche sur les Médicaments (RQRM)*. Senay received a doctoral training award from the *Fonds de Recherche du Québec - Santé (FRQS)*.

Conflict of Interest: Senay and Perreault declare that they have no conflict of interest. Delisle reports support for personal fees from Amgen Canada and Eli Lilly outside of the conducted work. Morin reports research grants from Amgen Canada and Merck outside of the conducted work. Fernandes reports grants from Eli Lilly during the conduct of this study, and grants from Baxter outside of the conducted work.

5.3.2 Abstract

Purpose.

Fracture Liaison Services (FLS) have the potential to improve persistence and compliance to osteoporosis therapy. We aimed to assess patterns of drug use in a high-level intervention FLS.

Methods.

Women and men (≥ 40 years) with a fragility fracture were recruited in a FLS, where osteoporosis therapy was prescribed if appropriate. Based on claims data, patients who filled their prescription in the 3-month period following baseline were selected. The 1- and 2-year persistence rates were measured using survival analysis. In non-persistent subjects, 1-year treatment re-initiation was measured. The 1- and 2-year compliance levels were measured, using the proportion of days covered ($PDC \geq 80\%$ = compliant). Regression analyses were performed to identify predictors of non-persistence/compliance.

Results.

Out of 332 subjects with complete drug insurance coverage, 297 (89.5%) were prescribed osteoporosis therapy by the FLS, and 275 (92.6%) were dispensed. 260 participants (86.9% female; mean age 65.6 years) were selected for having filled a prescription inside 3 months after baseline. The 1- and 2-year persistence rates were 66.4% and 55.6%, respectively. Treatment re-initiation was observed in 56% of non-persistent patients. PDC was $\geq 80\%$ in 64.2% for 1 year and 62.5% for 2 years. Older and younger age, smoking, higher spine bone mineral density, lower major FRAX risk and missing follow-up visits were predictors of non-persistence and/or non-compliance.

Conclusions.

After 2 years in a high-level intervention FLS, more than half the treated participants were persistent and compliant to treatment. Comparative effectiveness studies must be undertaken to determine whether this intervention is an improvement over usual care.

5.3.3 Introduction

Osteoporosis is a chronic, silent disease causing a progressive loss of bone mass, due to ageing, menopause, and other factors, whose only manifestation are fractures (1). Several treatments inhibit bone turnover or promote bone formation to help prevent fragility fractures. These agents are prescribed orally, as first-line treatment, and often percutaneously, as second-line treatment. They can decrease the risk of vertebral, hip, and non-vertebral fractures by 30% to 70% (2, 3). There is a high prevalence of osteoporosis-related fractures, and 20 to 30% of patients will be properly investigated, assessed and receive treatment recommendations (4-6). Regardless, several real-world studies report that even when fragility fracture patients successfully begin osteoporosis treatment, persistence and compliance remain suboptimal. Indeed, 50% discontinue therapy 12 months after initiation and compliance is poor (7-9). This represents a real public health issue since the correlation between optimal compliance to preventive agents and the reduction of fracture risk has been clearly established (10-13).

Fracture liaison services (FLS) and other secondary fracture prevention (SFP) programs have proven successful at identifying, investigating and recommending treatment for such cases (14-16). These programs vary greatly when it comes to the type of intervention, management and length of follow-up, but represent a potential pathway for improved drug use over time. There is limited evidence that such secondary fracture prevention interventions are effective at increasing persistence and compliance rates in fracture patients based on real-time drug dispensation data (14, 17-20). The present study aimed to report on osteoporosis medication initiation, persistence and compliance in participants of a type A FLS (21) with a systematic longitudinal follow-up (2 years).

5.3.4 Materials and methods

Study population

The present study is based on the Lucky Bone™ Program prospective cohort study; a multidisciplinary follow-up of 532 women and men 40 years or older having sustained a fragility fracture, recruited in two outpatient orthopaedic clinics between 2010 and 2013. The program was designed according to Osteoporosis Canada guidelines (22) for the management of osteoporosis and fragility fractures, and modeled as an outpatient-based FLS. Patients were identified, investigated, initiated on preventive therapy and integrated to a longitudinal and systematic follow-

up, with visits at 3, 6, 12, 18 and 24 months. Detailed design, methodology and intervention details of the Lucky Bone™ Program were published previously (23).

The study was approved by the CIUSSS Nord-de-l'Île de Montréal ethics research committee and by the Commission d'Accès à l'Information du Québec. Enrolled patients provided signed informed consent.

Clinical and administrative data sources

The present study was conducted using clinical and administrative data. Clinical data included age, gender, height, weight, body mass index (BMI), incident fracture site measured at baseline through medical records, patient-reported prior history of fractures, medication history as reported by patients or from medical files, prescribed medications for osteoporosis at baseline by the FLS, patient-reported lifestyle habits (alcohol use, smoking status, physical activity), assessment of the 10-year major and hip fracture risk with the FRAX® tool (24), and bone mineral density (BMD) test results. Incident fracture sites were categorized as major or other. Those of the hip, the spine, the wrist and the proximal humerus were considered as major fractures, and the remaining sites were considered as other fractures (25). BMD was measured at the lumbar spine and the femoral neck using Dual-energy X-ray Absorptiometry (DXA) and the World Health Organization's definition of osteoporosis was used (26, 27). Participants went to the radiology clinic of their choice, as no DXA machine was available on site. For each patient, the result of the DXA (T-score at spine and femoral neck) was obtained from the radiologist report.

Administrative data was retrieved from the Régie de l'Assurance Maladie du Québec (RAMQ), Med-Echo and ReMed databases. The RAMQ provides data for medical services (all residents) and community pharmacies managed by public health services (residents aged ≥ 65 years, social assistance beneficiaries, workers without a private drug insurance program) in the Province of Québec, Canada. Med-Echo compiles hospitalization and ambulatory claims data. ReMed is a centralized information system on Québec community pharmacy data for privately-covered residents (28). ReMed pharmaceutical services data was retrieved for the 340 participants (63.9%) who gave consent. These databases provided data on diagnosis, medical procedures, prescription claims (date of purchase, drug name, dosage, form, quantity, duration), hospitalization (site, start/discharge dates, duration, and diagnosis), and date of death. Medical services diagnoses claims

are coded according to the International Classification of Disease (ICD), ninth revision, while hospitalizations diagnosis claims are coded according to ICD-9 up to March 31st, 2006, and ICD-10 upon April 1st, 2006. We retrieved administrative data for medical services and hospitalizations up to 5 five years before the recruitment date, up to 1 year before for data from pharmacies, and for the duration of the study. For patients that withdrew from the study, administrative data was censored on the last visit date before withdrawal. Quebec prescription claims databases were found to be accurate by previous pharmacoepidemiological studies (29).

Patient selection

The initiation of osteoporosis medications and calcium/vitamin D supplementation was reviewed for all patients with drug insurance data. Women and men with at least one prescription for a selected agent dispensed by a community pharmacy, according to pharmaceutical claims data over the 3-month period following cohort entry (baseline), were selected for analyses. This selection strategy was chosen to assess the impact of FLS follow-up on treatment use. Therefore, patients who filled their prescription >3 months after baseline were excluded. Prescription dispensation was identified using Drug Identification Numbers (DIN). Selected oral therapies were risedronate, alendronate, etidronate, raloxifene or calcitonin. Injectable therapies were zoledronic acid, denosumab, and teriparatide. The date of the first dispensation was set as the index date and was defined as treatment initiation in the FLS.

Assessment of osteoporosis drug usage in the FLS

Outcomes included 1) treatment initiation, 2) persistence rate to treatment over 1 and 2 years after initiation, 3) treatment re-initiation within 1 year after discontinuation, and 4) compliance level over 1 and 2 years after treatment initiation. Calcium and vitamin D supplementation was a secondary outcome. The authors defined and interpreted persistence and compliance according to Cramer et al's definition.(30).

Persistence was defined as a continuous prescription refill over time, with a permissible gap between refills of 60 days, giving a cumulative persistence rate over 1 and 2 years after treatment initiation. Switching therapies was allowed. Censoring was set on death dates, first date of hospital stays of 15 days or more, the end of drug insurance coverage, and end of follow-up. Sensitivity analyses were performed 1) using 45 and 90 days as different permissible gaps and 2) by restricting

the computation to oral therapies. The latter was done by censoring the use or the switch to injectable therapies and using a permissible gap between refills of 30 days. Patients categorized as non-persistent were included in a sub-analysis, where treatment re-initiation was measured as the dispensing of one of the selected agents within a year following discontinuation (31). Non-persistent patients without complete 1-year drug insurance coverage after discontinuation were not included in this sub-analysis.

Compliance levels at 1 and 2 years were measured as a proportion of days covered (PDC). The PDC is defined as the number of days with medication over a pre-defined period of time to a maximum of 100% (31). The PDC was measured considering that there could be periods of prescription overlap and assuming 100% compliance during hospital stays. Selected patients had to have complete drug coverage over 1 or 2 years after the index date. The compliance level was determined by dichotomizing the PDC with an 80% threshold, where patients with $PDC \geq 80\%$ were deemed compliant (32). Sensitivity analyses were conducted 1) with a 90% PDC threshold, 2) in oral therapies by subtracting the time imputable to the duration of injectable therapy prescriptions from the PDC calculation, and 3) in all patients that initiated treatment according to their specific follow-up time, instead of a steady 2-year period. For the last sensitivity analysis, the follow-up time was censored at the date of the end of drug insurance coverage, date of death or end of follow-up. This final analysis made it possible to determine whether selecting patients with a complete 2-year drug coverage affected the PDC.

Identification of predictors of non-persistence and non-compliance

Potential predictors were selected based on the clinical possibility of influencing persistence and compliance in the FLS setting. They included age, gender, BMI, BMD T-scores, FRAX scores, physical activity status (considered active with at least 30 minutes of physical activity, from walking to intense-level sports, per week), smoking status (current smoker vs non-smoker), treatment-experienced (reported being under osteoporosis medication before the incident fracture event, yes/no), patient-reported prior fracture history (yes/no), the number of co-medications (categorized as 0-5 or >5), alcohol consumption according to patients (yes/no), and index fracture site (major or other). The presence of specific comorbidities was ascertained using diagnostic codes (ICD) from medical services and hospitalization claims, in order to measure the Charlson

Comorbidity Index (CCI) (33-35). Finally, FLS visit attendance was also deemed of interest and defined as a dichotomous variable; all visits attended (27.7%) vs ≥ 1 visit missed (72.3%).

Statistical analysis

Baseline characteristics were presented as means with standard deviations for normal distributions, or medians with interquartile ranges for non-normal distributions. Subjects selected because of prescription dispensation inside the 3-month period after baseline were compared to participants whose first prescription dispensation was after this time window. Groups were compared using Chi-square tests for categorical variables and Student's *t* tests or Wilcoxon-Mann-Whitney tests for continuous variables. Osteoporosis medication and calcium/vitamin D supplementation initiation was measured using the proportion of subjects that filled their prescription amongst those that were handed a prescription in the FLS, with drug insurance coverage over different time-periods (3, 6, 12, 24 months). The 1- and 2-year cumulative persistence rates were measured using Kaplan-Meier analyses. A stratified analysis was undertaken to compare the 2-year cumulative persistence rate according to the FLS participation status, using a Log-rank test. We estimated hazard ratios (HR) and their 95% confidence intervals with Cox regression models to identify predictors of non-persistence, after verifying that the proportional hazard assumption was true. Predictors of non-compliance were estimated by measuring odds-ratios (OR) and their 95% confidence intervals with logistic regression models. For both regression methods, univariate models were used for each potential predictor, which were then selected to perform adjusted analyses when $p \leq 0.1$. Variables that the investigators considered clinically relevant could be forced into the adjusted models. Because of missing data for a few covariates (8.7-12.7%), multiple imputation with arbitrary logistic, discriminant and predictive mean matching methods (FCS) were used (PROC MI and PROC MIANALYZE) by adding baseline complete covariates to imputation models, assuming data missing at random (36). Statistical Analysis System (SAS) Software 9.4 (SAS Institute, Cary, NC) was used to perform analyses in an intention-to-treat fashion, and a *p*-value ≤ 0.05 was deemed statistically significant (Bonferroni correction applied for multiple comparisons).

5.3.5 Results

Out of 373 participants with a prescription for osteoporosis medication dispensed during the 2-year follow-up period, 260 (69.7%) filled it in the first 3 months following baseline and were selected

for subsequent analyses (Fig. 1). Mean age was 65.6 (± 11.0) years with a majority of female. Most subjects were osteopenic on BMD. A third of the cohort consumed alcohol, more than 70% were active, and almost 20% were current smokers. Thirty-five percent of subjects reported a history of prior fracture and nearly 23% indicated they had used osteoporosis medications before the incident fracture. A little over half the subjects had a CCI of one or more, and almost 47% used five medications or more. Close to 63% of participants had an incident fracture at a major site. These results are presented in Table 1. They also show that selected subjects consumed less alcohol and were less active than subjects with a prescription dispensed later in the follow-up. As expected, patients with a prescription dispensed later in the follow-up were less handed a prescription from FLS personnel at baseline and were prescribed injectable therapies more often ($p < 0.01$).

Initiation of osteoporosis medication and supplementation

Over the 2-year follow-up in the FLS, 332 subjects had complete drug insurance coverage, of which 286 (86.1%) filled their prescription at a community pharmacy at one time or another. Figure 2 shows that amongst the subjects with coverage, almost 90% were given a prescription for osteoporosis therapy by FLS personnel and, of these, close to 93% had it dispensed. Risedronate was the most frequently prescribed and dispensed agent at the initiation of treatment ($>70\%$) and 67 patients switched from oral to injectable therapy over two-years (23.4%). In patients with complete drug coverage, 305 (89.4%) received calcium/vitamin D supplementation from a community pharmacy over the 1 year follow-up period ($n=341$), and 93.7% (311/332) over the 2-year follow-up period.

Persistence, re-initiation and compliance

The 1- and 2-year persistence rates were 66.4% (95%CI [60.0-72.0]) and 55.6% (95%CI [49.0-61.7]), respectively (Fig. 3). When the persistence rate was measured for the group of subjects that was handed a prescription in the FLS ($n=226$ (86.9%)), the results increased marginally (1-y: 68.2%, 95%CI [61.5-74.0]; 2-y: 57.1%, 95%CI [50.1-63.6]). There was a statistically significant difference in persistence rates between patients that attended all visits compared to those who missed at least one (Figure S1, Online resource 1), with a lower persistence rate for the latter ($p=0.01$). Sensitivity analyses showed a small variation in persistence rates when the grace period was set at 45 days (1-y: 64.1%, 95%CI [57.7-69.7]; 2-y: 53.7%, 95%CI [47.1-59.8]) and 90 days (1-y: 69.8%, 95%CI [63.6-75.1]; 2-y: 59.4%, 95%CI [52.9-65.4]), and when the analysis was

restricted to oral agents exclusively (1-y: 60.7%, 95%CI [53.8-66.8]; 2-y: 50.4%, 95%CI [43.2-57.2]). From a hundred discontinuing patients (non-persistent) with complete drug coverage, 56 re-initiated treatment within 1 year after discontinuation.

Compliance levels (PDC \geq 80%) at 1 and 2 years after initiation were 64.2% and 62.5%, respectively (Table 2). Median PDCs were >90 . Sensitivity analyses showed that when using a PDC level of 90%, 1- and 2-year compliance levels dropped to 56.5% and 51.0%, respectively. Compliance levels were similar for exclusive oral therapy use (1-y: 62.8%; 2-y: 59.0%). When using patient-specific follow-up time, the compliance level did not vary greatly (61.7% after a mean follow-up time of 671.9 (\pm 163.5) days). Persistence rate and compliance levels correlated significantly ($r=0.851$, $p\text{-value}<0.001$).

Predictors of persistence rate and compliance level

Predictors of non-persistence and non-compliance are presented in Table 3. Adjusted regressions showed that being aged between 40-59 years (aHR=2.03, 95%CI [1.19-3.48]) or 80+ years (aHR=2.55, 95%CI [1.15-5.66]) compared to 60-69 years, being a current smoker (aHR=2.59, 95%CI [1.66-4.06]), and missing a FLS visit (aHR=1.93, 95%CI [1.20-3.11]), were significant predictors of non-persistence. Analyses also revealed that higher major fracture risk according to FRAX (11-19% vs \leq 10%) was predictive of better persistence (aHR=0.54, 95%CI [0.32-0.90]), and there was a tendency toward a higher spine BMD associated with non-persistence (aHR=1.15, 95%CI [0.99-1.34]). This association was statistically significant to predict compliance with an osteoporotic spine BMD (T-score \leq -2.5, aOR=0.39, 95%CI [0.15-0.98]). Smoking (aOR=4.89, 95%CI [2.09-11.42]) and missing a FLS visit (aOR=2.89, 95%CI [1.41-5.91]) were also significant predictors of non-compliance.

5.3.6 Discussion

Persistence and compliance to osteoporosis therapy are essential to achieve optimal use and risk reduction of osteoporosis-related fractures. Hence, it is important that secondary fracture prevention programs focus on improving these parameters in patients.

The FLS described here, with a high intensity intervention program based on detection, investigation, treatment and longitudinal monitoring, aimed, amongst multiple objectives, to improve all aspects of treatment, including initiation, persistence rate, and compliance level. After

2 years of follow-up, almost 90% of FLS patients received a prescription for a preventive therapy and nearly 93% had it dispensed in a community pharmacy. There are numerous publications on osteoporosis treatment initiation and most show improved results with SFP programs over usual care. However, prescription, dispensation, and patient-reported intake are not clearly dissociated in most studies (17, 21, 37). Naranjo et al. found results similar to those of the present study for prescription delivery (71.5%) and initiation (82%) after 3 months in a type A FLS with systematic telephone follow-up, although there was a reduction in treatment initiation after 12 months (72%) (38). Regarding calcium and vitamin D supplementation, results clearly show the FLS's impact; in Quebec (Canada), it is possible to buy such supplements over-the-counter without a prescription. However, calcium carbonate and vitamin D3 were automatically prescribed to FLS participants and almost 94% of patients had this prescription dispensed over the 2-year follow-up.

Population-based studies in Canada and the United-States show that 2-year persistence rates vary between 26-35% and compliance levels ($\text{MPR} \geq 80\%$) between 26-52% (7, 39). The results of this study show that slightly more than half of patients were still on therapy after 2 years and approximately 60% of patients filled at least 80% of their medication over this time period. Interestingly, more than half of non-persistent patients re-initiated treatment in the year following discontinuation. To the best of our knowledge, only Ganda et al. have studied both persistence and compliance in a type A FLS using administrative data. They reported 1- and 2-year persistence rates of 82% and 64%, respectively, using a 90-day permissible gap between refills, during the systematic follow-up of a cohort of fractured women and men (45 years or older), part of a SFP group. Patients with a $\text{MPR} \geq 80\%$ after 2 years reached 49% in the intervention group and their 2-year results were similar to those reported here, when using the same permissible gap for persistence. However, the present study found a higher compliance level, which could be explained by discrepancies in the measurement methods (19). A controlled trial, very recently conducted in Canada on fractured (upper extremities) women and men aged ≥ 50 years, reported results on osteoporosis medication compliance after 2 years of follow-up similar to the present study. Participants were randomized in two interventional groups with systematic follow-up (physician education vs nurse-led). The primary outcome was 1- (~79%) and 2-years (53-67%) compliance levels ($>80\%$ pills consumed), which used patient-reported and pharmacy dispensing records for confirmation (40). Another recent systematic review and meta-analysis reported a 57% unweighted average compliance level with a 0.22 (0.13-0.35) absolute risk difference in favor of

intervention groups, compared to controls (follow-up time between 3 and 48 months). It should be noted that there was a high level of heterogeneity between studies ($I^2=75.8$), with observational studies as well as randomized controlled trials included in the meta-analysis (17).

Being younger than 60 years or older than 80 years, smoking and increased spine BMD were found to predict non-persistence and/or non-compliance. Smoking has often been associated to an increased risk for low osteoporosis medication compliance (41). Because of the time and costs associated with a preventive pharmacological treatment, a higher BMD result could explain a poorer persistence and compliance. Indeed, although fragility fractures are a criterion to initiate preventive pharmacological treatment, patients knowing that they do not suffer any bone fragility according to DXA test results, might not be as motivated to pursue treatment. Bessette et al. also report a similar interrelation, where a lower BMD increased the likelihood of treatment for osteoporosis (42). Above-mentioned predictors are probably not only a consequence of the FLS, but the predictor attributable to the FLS was high participation levels to follow-up visits, where risks of non-persistence and non-compliance were decreased. However, this could also be the result of a healthy-user bias. To verify this hypothesis, we compared baseline characteristics between patients with perfect visit compliance vs those with at least one missed visit (Table S1, Online resource 1). Patients in the “missed visits” group were older, had a higher FRAX 10-year estimation of fracture risk and a higher proportion of patients with a CCI score ≥ 1 , indicating more important comorbidities than patients with a perfect attendance record. However, when losses to follow-up were excluded, the CCI was similar between groups and a significant risk of non-persistence (aHR=1.83, 95%CI [1.11-3.02]) and non-compliance (aOR=2.93, 95%CI [1.38-6.21]) in the “missed visits” group remained. Moreover, multivariate regression models were adjusted for age and major FRAX. Consequently, despite the remaining risk for bias, results suggest that the intervention can be more successful, in terms of drug use, if its stakeholders are able to retain participants and see them systematically over time. The challenge now will be to verify whether such management is possible in a real-world setting, especially considering the high number of visits per year required.

There are some limitations to this study. Because osteoporosis-related fractures increase the risk of morbidity and mortality, the investigators decided to provide FLS access to all eligible patients. Consequently, there was no control group for comparison and adequate evaluation of the impact of the FLS on osteoporosis medication use over two years. Moreover, follow-up time varied

between participants because of loss to follow-up. The use of administrative data from pharmacy services made it possible to measure prescription dispensation in real time and provided a good indication of drug use. Although it is impossible to know whether an individual actually took the dispensed medication, ongoing prescription renewal can be a good indicator of treatment persistence (19). Another advantage of using pharmaceutical claims data to measure drug use is that it is less prone to information bias, compared to patient-reported data (43, 44). The follow-up period was limited to 2 years for this study, which might not be sufficient to assess the FLSs' impact on the chronicity of osteoporosis. Finally, to exclude the possibility of behaviour changes imputable to the visits and their impact on persistence and compliance, only patients who initiated treatment during the 3-month period after baseline were included in the analysis.

5.3.7 Conclusion

The implementation of a high intensity FLS with a systematic follow-up in an outpatient setting, resulted in a high percentage of osteoporosis medication initiation over time, and more than half of the subjects being persistent and compliant to therapy 2 years after initiation. Furthermore, the percentage of treatment re-initiation after discontinuation was over 50%. Results also highlight the importance of a closely monitored follow-up, with facilitated access to care, making it easy for patients to attend visits and improve FLS performance in terms of drug use over time. Large comparative effectiveness studies with real-time drug dispensation data are now needed to determine if such type A FLSs with a longitudinal follow-up represent a true improvement over usual care, regarding persistence and compliance.

5.3.8 References

1. Nih Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention D, Therapy. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. *JAMA*. 2001;285(6):785-95.
2. Maraka S, Kennel KA. Bisphosphonates for the prevention and treatment of osteoporosis. *BMJ*. 2015;351:h3783.
3. Saito T, Sterbenz JM, Malay S, Zhong L, MacEachern MP, Chung KC. Effectiveness of anti-osteoporotic drugs to prevent secondary fragility fractures: systematic review and meta-analysis. *Osteoporos Int*. 2017;28(12):3289-300.
4. Sattari M, Cauley JA, Garvan C, Johnson KC, LaMonte MJ, Li W, et al. Osteoporosis in the Women's Health Initiative: Another Treatment Gap? *Am J Med*. 2017;130(8):937-48.
5. Bessette L, Ste-Marie LG, Jean S, Davison KS, Beaulieu M, Baranci M, et al. The care gap in diagnosis and treatment of women with a fragility fracture. *Osteoporos Int*. 2008;19(1):79-86.
6. Leslie WD, Giangregorio LM, Yogendran M, Azimae M, Morin S, Metge C, et al. A population-based analysis of the post-fracture care gap 1996-2008: the situation is not improving. *Osteoporos Int*. 2012;23(5):1623-9.
7. Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Portrait de l'usage des bisphosphonates et du dénosumab chez les personnes de 50 ans ou plus souffrant d'ostéoporose couvertes par le régime public d'assurance médicaments. Portrait d'usage rédigé par Éric Tremblay. Québec, Qc : INESSS. 2014. p. 99p.
8. 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(3):887-94.
9. Weycker D, Macarios D, Edelsberg J, Oster G. Compliance with osteoporosis drug therapy and risk of fracture. *Osteoporos Int*. 2007;18(3):271-7.
10. Soong YK, Tsai KS, Huang HY, Yang RS, Chen JF, Wu PC, et al. Risk of refracture associated with compliance and persistence with bisphosphonate therapy in Taiwan. *Osteoporos Int*. 2013;24(2):511-21.
11. Penning-van Beest FJ, Erkens JA, Olson M, Herings RM. Loss of treatment benefit due to low compliance with bisphosphonate therapy. *Osteoporos Int*. 2008;19(4):511-7.
12. Silverman S, Gold DT. Compliance and persistence with osteoporosis medications: a critical review of the literature. *Rev Endocr Metab Disord*. 2010;11(4):275-80.
13. Blouin J, Dragomir A, Moride Y, Ste-Marie LG, Fernandes JC, Perreault S. Impact of noncompliance with alendronate and risedronate on the incidence of nonvertebral osteoporotic fractures in elderly women. *Br J Clin Pharmacol*. 2008;66(1):117-27.
14. Walters S, Khan T, Ong T, Sahota O. Fracture liaison services: improving outcomes for patients with osteoporosis. *Clin Interv Aging*. 2017;12:117-27.
15. Osuna PM, Ruppe MD, Tabatabai LS. Fracture Liaison Services: Multidisciplinary Approaches to Secondary Fracture Prevention. *Endocr Pract*. 2017;23(2):199-206.

16. Aizer J, Bolster MB. Fracture liaison services: promoting enhanced bone health care. *Curr Rheumatol Rep.* 2014;16(11):455.
17. Wu C-H, Tu S-T, Chang Y-F, Chan D-C, Chien J-T, Lin C-H, et al. Fracture liaison services improve outcomes of patients with osteoporosis-related fractures: A systematic literature review and meta-analysis. *Bone.* 2018;111:92-100.
18. Jaleel A, Saag KG, Danila MI. Improving drug adherence in osteoporosis: an update on more recent studies. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2018;10(7):141-9.
19. Ganda K, Schaffer A, Pearson S, Seibel MJ. Compliance and persistence to oral bisphosphonate therapy following initiation within a secondary fracture prevention program: a randomised controlled trial of specialist vs. non-specialist management. *Osteoporos Int.* 2014;25(4):1345-55.
20. White HJ, Bettiol SS, Perera R, Roberts NW, Javaid MK, Farmer AJ. A systematic review assessing the effectiveness of interventions to improve persistence with anti-resorptive therapy in women at high risk of clinical fracture. *Fam Pract.* 2010;27(6):593-603.
21. Ganda K, Puech M, Chen JS, Speerin R, Bleasel J, Center JR, et al. Models of care for the secondary prevention of osteoporotic fractures: a systematic review and meta-analysis. *Osteoporos Int.* 2013;24(2):393-406.
22. Papaioannou A, Morin S, Cheung AM, Atkinson S, Brown JP, Feldman S, et al. 2010 clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada: summary. *CMAJ.* 2010;182(17):1864-73.
23. Senay A, Perreault S, Delisle J, Morin SN, Raynauld JP, Banica A, et al. Rationale, study design, and descriptive data of the Lucky Bone Fracture Liaison Service. *Arch Osteoporos.* 2019;14(1):19.
24. Lentle B, Cheung AM, Hanley DA, Leslie WD, Lyons D, Papaioannou A, et al. Osteoporosis Canada 2010 guidelines for the assessment of fracture risk. *Can Assoc Radiol J.* 2011;62(4):243-50.
25. Kanis JA, Hans D, Cooper C, Baim S, Bilezikian JP, Binkley N, et al. Interpretation and use of FRAX in clinical practice. *Osteoporos Int.* 2011;22(9):2395-411.
26. Brown JP, Josse RG. 2002 clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada. *CMAJ.* 2002;167(10 Suppl):S1-34.
27. Kanis JA. Diagnosis of osteoporosis and assessment of fracture risk. *Lancet.* 2002;359(9321):1929-36.
28. Réseau Québécois de Recherche sur les Médicaments (RQRM). reMed : Data Registry for Prescribed Medications / Banque de données sur les médicaments d'ordonnance. Available from: www.rqrm.ca/plateformes/optimisation-de-l-usage/64-4-remed-data-registry-for-prescribed-medications-banque-de-donnees-sur-les-medicaments-d-ordonnance.html. Accessed 5 June 2018.
29. 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.

30. Cramer JA, Roy A, Burrell A, Fairchild CJ, Fuldeore MJ, Ollendorf DA, et al. Medication compliance and persistence: terminology and definitions. *Value Health*. 2008;11(1):44-7.
31. Cadarette SM, Burden AM. Measuring and improving adherence to osteoporosis pharmacotherapy. *Curr Opin Rheumatol*. 2010;22(4):397-403.
32. Hansen RA, Kim MM, Song L, Tu W, Wu J, Murray MD. Comparison of methods to assess medication adherence and classify nonadherence. *Ann Pharmacother*. 2009;43(3):413-22.
33. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis*. 1987;40(5):373-83.
34. Sundararajan V, Henderson T, Perry C, Muggivan A, Quan H, Ghali WA. New ICD-10 version of the Charlson comorbidity index predicted in-hospital mortality. *J Clin Epidemiol*. 2004;57(12):1288-94.
35. Deyo RA, Cherkin DC, Ciol MA. Adapting a clinical comorbidity index for use with ICD-9-CM administrative databases. *J Clin Epidemiol*. 1992;45(6):613-9.
36. Harel O, Mitchell EM, Perkins NJ, Cole SR, Tchetgen Tchetgen EJ, Sun B, et al. Multiple Imputation for Incomplete Data in Epidemiologic Studies. *Am J Epidemiol*. 2018;187(3):576-84.
37. Nayak S, Greenspan SL. How Can We Improve Osteoporosis Care? A Systematic Review and Meta-Analysis of the Efficacy of Quality Improvement Strategies for Osteoporosis. *J Bone Miner Res*. 2018;33(9):1585-94.
38. Naranjo A, Ojeda-Bruno S, Bilbao-Cantarero A, Quevedo-Abeledo JC, Diaz-Gonzalez BV, Rodriguez-Lozano C. Two-year adherence to treatment and associated factors in a fracture liaison service in Spain. *Osteoporos Int*. 2015;26(11):2579-85.
39. Durden E, Pinto L, Lopez-Gonzalez L, Juneau P, Barron R. Two-year persistence and compliance with osteoporosis therapies among postmenopausal women in a commercially insured population in the United States. *Arch Osteoporos*. 2017;12(1):22.
40. McAlister FA, Ye C, Beaupre LA, Rowe BH, Johnson JA, Bellerose D, et al. Adherence to osteoporosis therapy after an upper extremity fracture: a pre-specified substudy of the C-STOP randomized controlled trial. *Osteoporos Int*. 2019;30(1):127-34.
41. Yeam CT, Chia S, Tan HCC, Kwan YH, Fong W, Seng JJB. A systematic review of factors affecting medication adherence among patients with osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2018;29(12):2623-37.
42. Bessette L, Jean S, Davison KS, Roy S, Ste-Marie LG, Brown JP. Factors influencing the treatment of osteoporosis following fragility fracture. *Osteoporos Int*. 2009;20(11):1911-9.
43. Ding R, Zeger SL, Steinwachs DM, Ortmann MJ, McCarthy ML. The validity of self-reported primary adherence among Medicaid patients discharged from the emergency department with a prescription medication. *Ann Emerg Med*. 2013;62(3):225-34.
44. Peeters GM, Tett SE, Dobson AJ, Mishra GD. Validity of self-reported osteoporosis in mid-age and older women. *Osteoporos Int*. 2013;24(3):917-27.

5.3.9 Tables

Table 1. Comparison of baseline characteristics between FLS participants with osteoporosis therapy dispensed before and after 3 months following baseline assessment.

Variables	Number of patients (%)		<i>p</i> -value
	Prescription dispensed 3 months	Prescription dispensed >3-24 months	
Total patients	260 (69.7)	113 (30.3)	
Number female	226 (86.9)	95 (84.1)	0.465
Age, mean (\pm SD)	65.6 (11.0)	64.4 (10.3)	0.317
40-59	83 (31.9)	40 (35.4)	0.636
60-69	91 (35.0)	40 (35.4)	
70-79	51 (19.6)	23 (20.3)	
80+	35 (13.5)	10 (8.9)	
Body mass index [†]	260 (100.0)	112 (99.1)	
Mean (\pm SD)	25.9 (5.4)	26.5 (5.7)	0.386
Referral to a specialist	66 (25.4)	29 (25.7)	0.955
Femoral BMD [†]	229 (88.1)	109 (96.5)	
Mean (\pm SD)	-1.66 (0.93)	-1.77 (0.81)	0.291
>-1.0	48 (20.9)	14 (12.8)	0.173
\leq -1.0 to $>$ -2.5	144 (62.9)	78 (71.6)	
\leq -2.5	37 (16.2)	17 (15.6)	
Spine BMD [†]	229 (88.1)	108 (95.6)	
Mean (\pm SD)	-1.76 (1.32)	-1.78 (1.33)	0.859
>-1.0	63 (27.5)	25 (23.2)	0.685
\leq -1.0 to $>$ -2.5	96 (41.9)	47 (43.5)	
\leq -2.5	70 (30.6)	36 (33.3)	
Major FRAX [†]	258 (99.2)	113 (100.0)	
Median (IQR)	12.0 (8.0-17.0)	12.0 (7.5-18.0)	0.979
\leq 10%	112 (43.4)	46 (40.7)	0.880
11-19%	93 (36.1)	42 (37.2)	
\geq 20%	53 (20.5)	25 (22.1)	
Hip FRAX [†]	258 (99.2)	113 (100.0)	
Median (IQR)	1.9 (0.7-4.5)	2.2 (0.7-5.0)	0.813
<3%	161 (62.4)	69 (61.1)	0.806
\geq 3%	97 (37.6)	44 (38.9)	
Alcohol consumption [†]	259 (99.6)	112 (99.1)	
Yes	87 (33.6)	54 (48.2)	0.008
Physical activity [†]	226 (86.9)	106 (93.8)	
Active ^a	162 (71.7)	87 (82.1)	0.041
Physical activity level			
Little	25 (15.4)	13 (14.9)	0.987
Low	65 (40.1)	35 (40.2)	

Moderate	59 (36.4)	33 (37.9)	
Intense	13 (8.0)	6 (6.9)	
Current smoking [†]	257 (98.8)	112 (99.1)	
Yes	50 (19.5)	19 (17.0)	0.573
Past smoking [†]	195 (75.0)	88 (77.9)	
Yes	86 (44.1)	42 (47.7)	0.571
Prior fracture history	91 (35.0)	33 (29.2)	0.275
Treatment-experienced [‡]	59 (22.7)	21 (18.6)	0.374
CCI category [§]			
0	113 (43.5)	54 (47.8)	0.440
>0	147 (56.5)	59 (52.2)	
Number of medications			
0-5	138 (53.1)	70 (61.9)	0.113
>5	122 (46.9)	43 (38.1)	
Incident fracture site [¶]			
Major	164 (63.1)	72 (63.7)	0.906
Other	96 (36.9)	41 (36.3)	
Baseline prescription from FLS [¥]			
No	34 (13.1)	50 (44.2)	<0.001
Yes	226 (86.9)	63 (55.8)	
Agent dispensed [£]			
Risedronate	206 (79.2)	63 (55.8)	<0.001
Other oral therapies	45 (17.3)	13 (11.5)	
Injectable therapies	9 (3.5)	37 (32.7)	

Abbreviations: (BMD) bone mineral density, (CCI) Charlson comorbidity index, (IQR) interquartile range, (SD) standard deviation

[†] Number of subjects with data available.

^α At least 30 minutes of physical activity (from walking to intense-level sports) per week.

[‡] Exposed to osteoporosis medication before the initial incident fracture (patient-reported).

[§] Measured using claims data from provincial databases, up to five years before baseline.

[¶] Major fracture sites include the hip, spine, wrist and humerus.

[¥] Osteoporosis treatment prescribed and handed by FLS personnel at baseline.

[£] First prescription after FLS baseline. Dispensed in community pharmacies, identified through pharmaceutical claims database.

Table 2. Proportion of days covered to measure compliance levels over a 2-year follow-up period after treatment initiation in a Fracture Liaison Service.

	1 year	2 years	Variable duration[†]
Number covered [‡]	232	208	253
Mean PDC (\pm SD)	77.6 (28.3)	75.5 (30.0)	74.9 (30.7)
Median PDC (IQR)	92.3 (59.1-99.4)	91.3 (57.8-98.4)	92.0 (57.8-98.8)
PDC \geq 80%, n(%)	149 (64.2)	130 (62.5)	156 (61.7)
PDC \geq 90%, n(%)	131 (56.5)	106 (51.0)	129 (51.0)
Oral drugs only (PDC \geq 80%), n(%) [§]	140 (62.8)	118 (59.0)	-

Abbreviations: (IQR) interquartile range, (PDC) proportion of days covered, (SD) standard deviation
[†] Mean follow-up time of 671.9 (\pm 163.5) days.
[‡] With drug insurance coverage over specific time periods.
[§] Because of the exclusion of patients taking exclusively injectable drugs, denominators were n=223 for 1 year and n=200 for 2 years.

Table 3. Predictors of non-persistence and non-compliance to osteoporosis therapy during two years in a Fracture Liaison Service.

Predictors	Non-persistence				Non-compliance			
	Crude		Adjusted		Crude		Adjusted	
	HR	95%CI	HR	95%CI	OR	95%CI	OR	95%CI
Gender								
Female	Reference		Reference [†]		Reference		Reference [†]	
Male	0.90	(0.51-1.61)	0.82	(0.44-1.53)	1.09	(0.48-2.47)	0.93	(0.36-2.45)
Age groups (years)								
60-69	Reference		Reference		Reference		Reference	
40-59	2.47	(1.53-3.98)	2.03	(1.19-3.48)	2.32	(1.18-4.54)	2.19	(0.93-5.13)
70-79	1.26	(0.69-2.29)	1.31	(0.68-2.50)	0.85	(0.37-1.99)	0.96	(0.37-2.52)
80+	1.84	(0.98-3.48)	2.55	(1.15-5.66)	1.38	(0.51-3.78)	2.17	(0.61-7.70)
Spine BMD								
>-1.0	-	-	-	-	Reference		Reference	
≤-1.0 to >-2.5	-	-	-	-	0.59	(0.29-1.19)	0.63	(0.29-1.38)
<-2.5	-	-	-	-	0.46	(0.21-0.99)	0.39	(0.15-0.98)
Major FRAX								
≤10%	Reference		Reference		Reference		Reference	
11-19%	0.48	(0.30-0.76)	0.54	(0.32-0.90)	0.53	(0.28-0.99)	0.80	(0.36-1.77)
≥20%	0.76	(0.46-1.24)	0.81	(0.39-1.70)	0.60	(0.27-1.34)	0.95	(0.29-3.13)
Incident fracture site ^a								
Other	Reference		Reference [†]		Reference		Reference [†]	
Major	0.97	(0.65-1.44)	0.96	(0.63-1.46)	0.78	(0.43-1.39)	0.67	(0.34-1.32)
Smoking status [‡]								
Non-smoker	Reference		Reference		Reference		Reference	
Smoker	2.24	(1.47-3.40)	2.59	(1.66-4.06)	3.37	(1.64-6.94)	4.89	(2.09-11.42)
Number of medications [‡]								
0-5	Reference		Reference		-		-	
>5	0.62	(0.42-0.91)	0.71	(0.46-1.09)	-	-	-	-
Initial prescription delivered in the FLS [¶]								
No	Reference		Reference		-		-	

Yes	0.61	(0.36-1.04)	0.65	(0.37-1.13)	-	-	-	-
Treatment-experienced ^{†§}								
New user	-	-	-	-	Reference		Reference	
Treatment-experienced	-	-	-	-	0.52	(0.25-1.11)	0.74	(0.30-1.83)
Follow-up attendance [‡]								
All visits		Reference		Reference		Reference		Reference
≥1 missed visit	1.81	(1.14-2.88)	1.93	(1.20-3.11)	2.29	(1.22-4.32)	2.89	(1.41-5.91)

Abbreviations: (BMD) bone mineral density, (CI) confidence interval, (FLS) fracture liaison service, (HR) hazard-ratio, (OR) odds-ratio

Note: Multiple imputation method (n=50) performed on spine BMD, major FRAX and smoking status to obtain estimates free of missing data.

* Continuous outcomes.

† Forced into the adjusted models.

α Major fracture sites include the hip, spine, wrist and humerus.

‡ Patient-reported.

¶ Osteoporosis therapy prescribed and handed by FLS personnel.

§ Exposed to osteoporosis medication before the initial incident fracture.

‡ “All visits” refers to patients that attended all follow-up visits, “missed visits” refers to patients that missed at least one follow-up visit over two years (3, 6, 12, 18, 24 months).

5.3.10 Figures

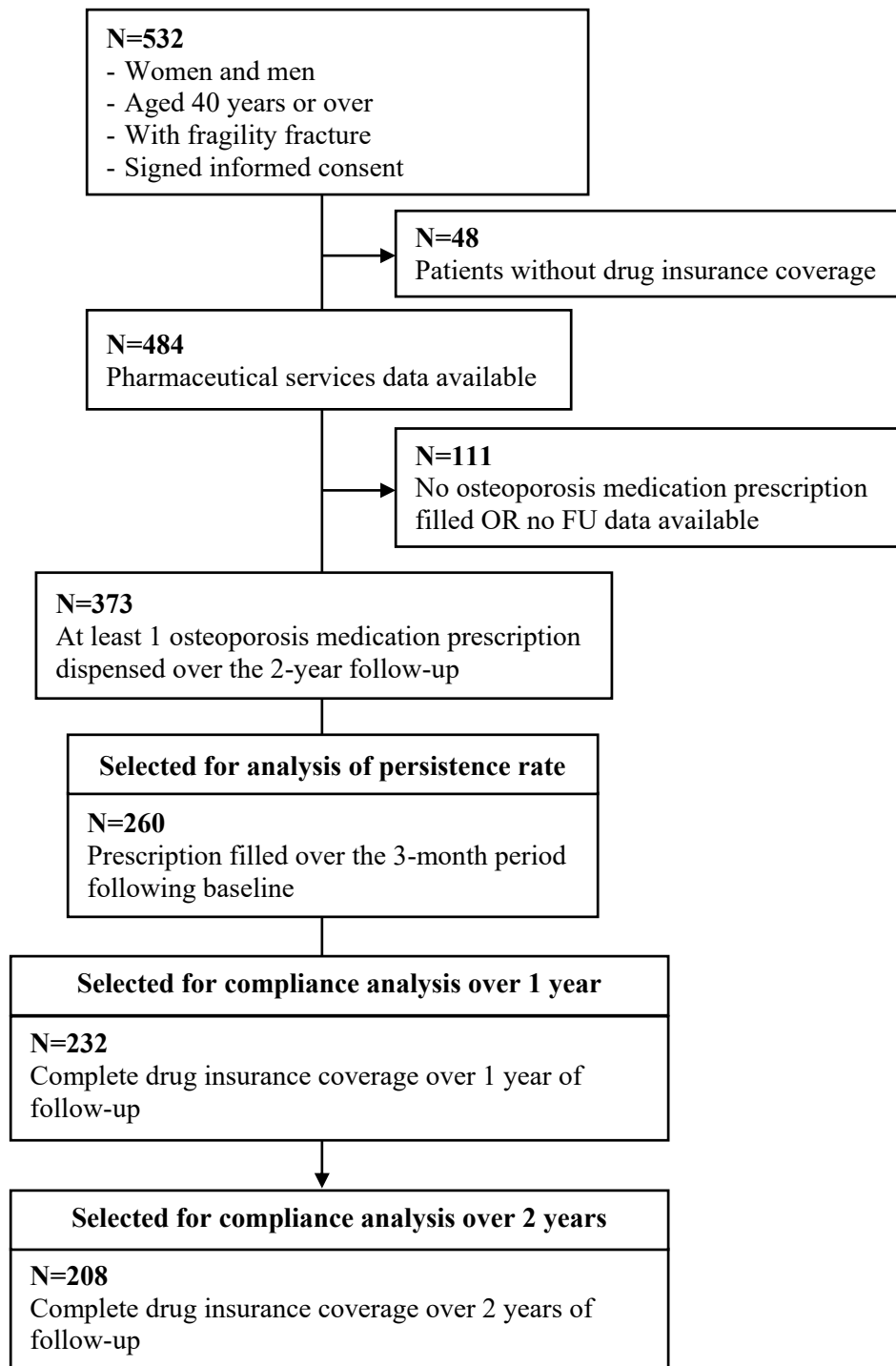


Figure 1. Flow chart of patient selection. Abbreviations: (FU) follow-up.

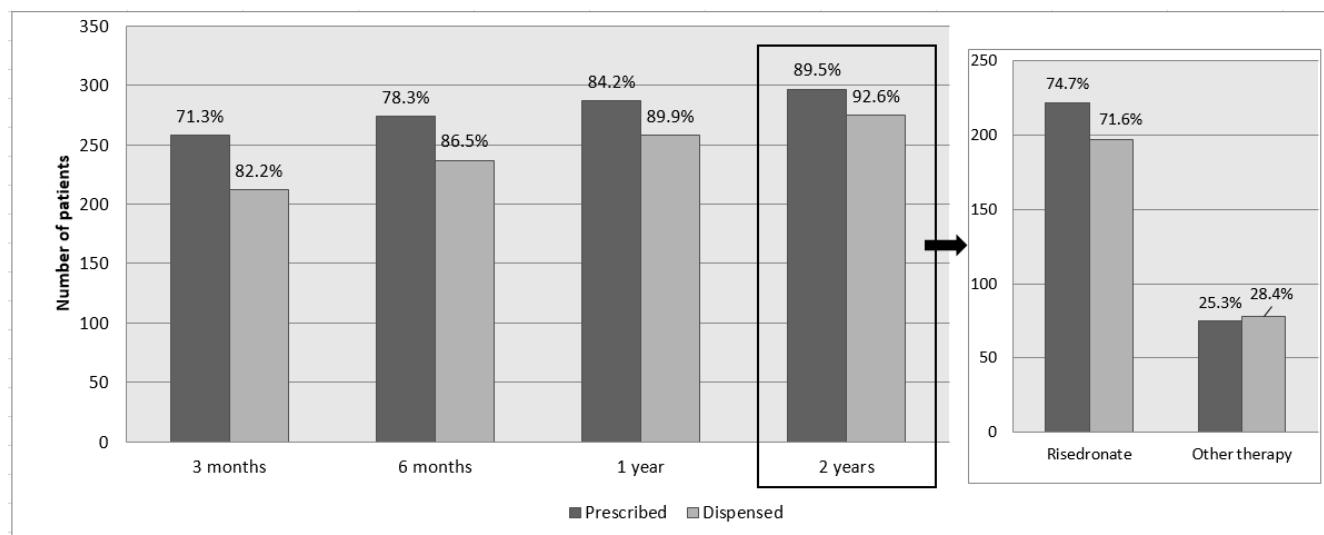


Figure 2. Cumulative distribution of prescriptions for osteoporosis drugs and type of therapy handed in the FLS (prescribed), and filled in community pharmacies (dispensed) over the 2-year follow-up in a Fracture Liaison Service. Data to identify “prescribed” prescriptions were obtained from the clinic’s FLS database. Data to identify “dispensed” prescriptions were obtained from the pharmaceutical claims administrative RAMQ database.

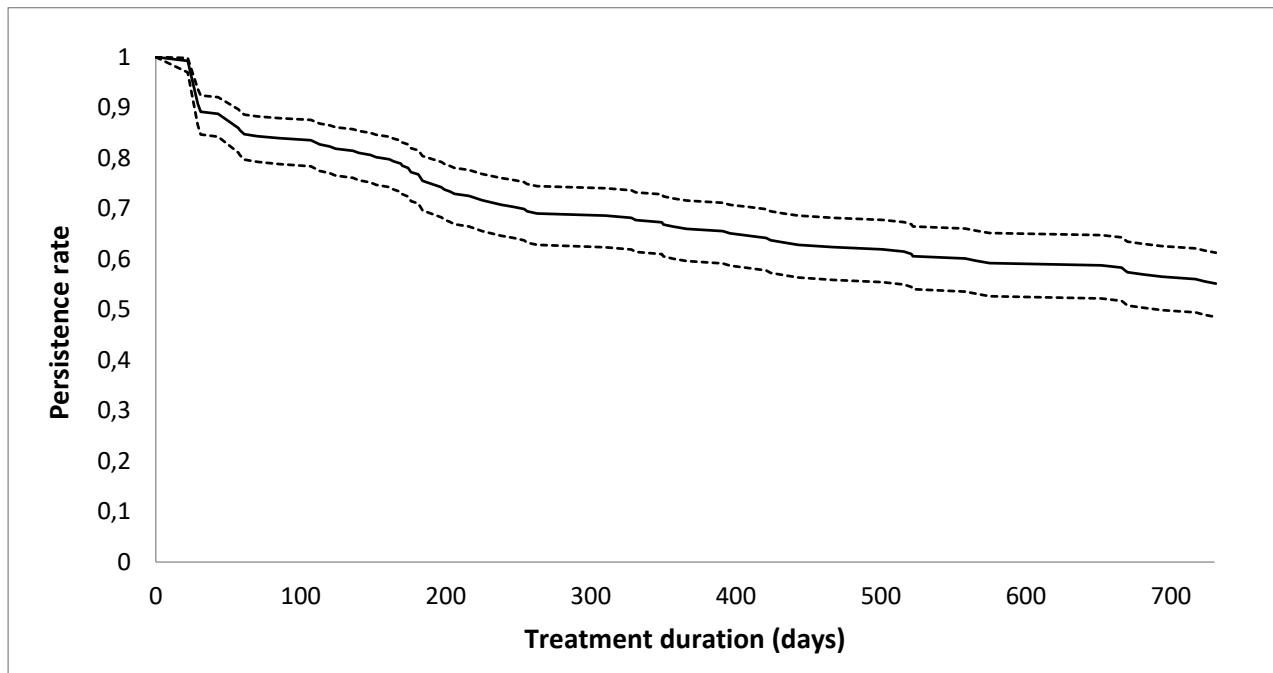


Figure 3. Survival curve (dark line) and 95% confidence interval (dashed lines) of persistence rate to osteoporosis treatment over a two-year follow-up in a Fracture Liaison Service.

5.3.11 Supplementary Material

Table S1. Comparison of baseline characteristics between FLS participants that attended all follow-up visits and patients that missed at least one follow-up visit over two years (3, 6, 12, 18, 24 months).

Variables	Number of patients (%)		
	All visits	Missed visits	<i>p</i> -value
Total patients	72 (27.7)	188 (72.3)	
Number female	61 (84.7)	165 (87.8)	0.515
Age, mean (\pm SD)	62.8 (8.6)	66.7 (11.6)	0.004
40-59	28 (38.9)	55 (29.3)	0.012
60-69	30 (41.7)	61 (32.4)	
70-79	11 (15.3)	40 (21.3)	
80+	3 (4.1)	32 (17.0)	
BMI, mean (\pm SD)	25.4 (4.8)	26.1 (5.6)	0.311
Referral to a specialist	17 (23.6)	49 (26.1)	0.684
Femoral BMD [†]	69 (95.8)	160 (85.1)	
Mean (\pm SD)	-1.60 (0.75)	-1.69 (1.00)	0.452
>-1.0	12 (17.4)	36 (22.5)	0.119
\leq -1.0 to >-2.5	50 (72.5)	94 (58.7)	
\leq -2.5	7 (10.1)	30 (18.8)	
Spine BMD [†]	70 (97.2)	159 (84.6)	
Mean (\pm SD)	-1.78 (1.07)	-1.75 (1.42)	0.831
>-1.0	18 (25.7)	45 (28.3)	0.742
\leq -1.0 to >-2.5	32 (45.7)	64 (40.2)	
\leq -2.5	20 (28.6)	50 (31.5)	
Major FRAX [†]	72 (100.0)	186 (98.9)	
Median (IQR)	10.5 (7.1-14.5)	13.0 (8.7-18.0)	0.035
\leq 10%	36 (50.0)	76 (40.9)	0.207
11-19%	26 (36.1)	67 (36.0)	
\geq 20%	10 (13.9)	43 (23.1)	
Hip FRAX [†]	72 (100.0)	186 (98.9)	
Median (IQR)	1.5 (0.7-2.9)	2.1 (0.7-5.4)	0.115
<3%	54 (75.0)	107 (57.5)	0.009
\geq 3%	18 (25.0)	79 (42.5)	
Alcohol consumption [†]	72 (100.0)	187 (99.5)	
Yes	27 (37.5)	60 (32.1)	0.408
Physical activity [†]	70 (97.2)	156 (83.0)	
Active ^a	52 (74.3)	110 (70.5)	0.560
Physical activity level			
Little	7 (13.4)	18 (16.4)	0.829
Low	21 (40.4)	44 (40.0)	
Moderate	21 (40.4)	38 (34.5)	

Intense	3 (5.8)	10 (9.1)	
Current smoking [†]	72 (100.0)	185 (98.4)	
Yes	14 (19.4)	36 (19.5)	0.998
Past smoking [†]	56 (77.8)	139 (73.9)	
Yes	25 (44.6)	61 (43.9)	0.923
Prior fracture history	24 (33.3)	67 (35.6)	0.727
Treatment-experienced [‡]	14 (19.4)	45 (23.9)	0.439
CCI category [§]			
0	40 (55.6)	73 (38.8)	0.015
>0	32 (44.4)	115 (61.2)	
Number of medications			
0-5	40 (55.6)	98 (52.1)	0.620
>5	32 (44.4)	90 (47.9)	
Incident fracture site [¶]			
Major	44 (61.1)	120 (63.8)	0.684
Other	28 (38.9)	68 (36.2)	
Baseline prescription from FLS [¥]			
No	9 (12.5)	25 (13.3)	0.864
Yes	63 (87.5)	163 (86.7)	
Agent dispensed [£]			
Risedronate	59 (81.9)	147 (78.2)	0.275
Other oral therapies	9 (12.5)	36 (19.1)	
Injectable therapies	4 (5.6)	5 (2.7)	

Abbreviations: (BMD) bone mineral density, (BMI) body mass index, (CCI) Charlson comorbidity index, (IQR) interquartile range, (SD) standard deviation

[†] Number of subjects with data available.

^α At least 30 minutes of physical activity (from walking to intense-level sports) per week.

[‡] Exposed to osteoporosis medication before the initial incident fracture (patient-reported).

[§] Measured using claims data from provincial databases, up to five years before baseline.

[¶] Major fracture sites include the hip, spine, wrist and humerus.

[¥] Osteoporosis treatment prescribed and handed by FLS personnel at baseline.

[£] First prescription after FLS baseline. Dispensed in community pharmacies, identified through pharmaceutical claims database.

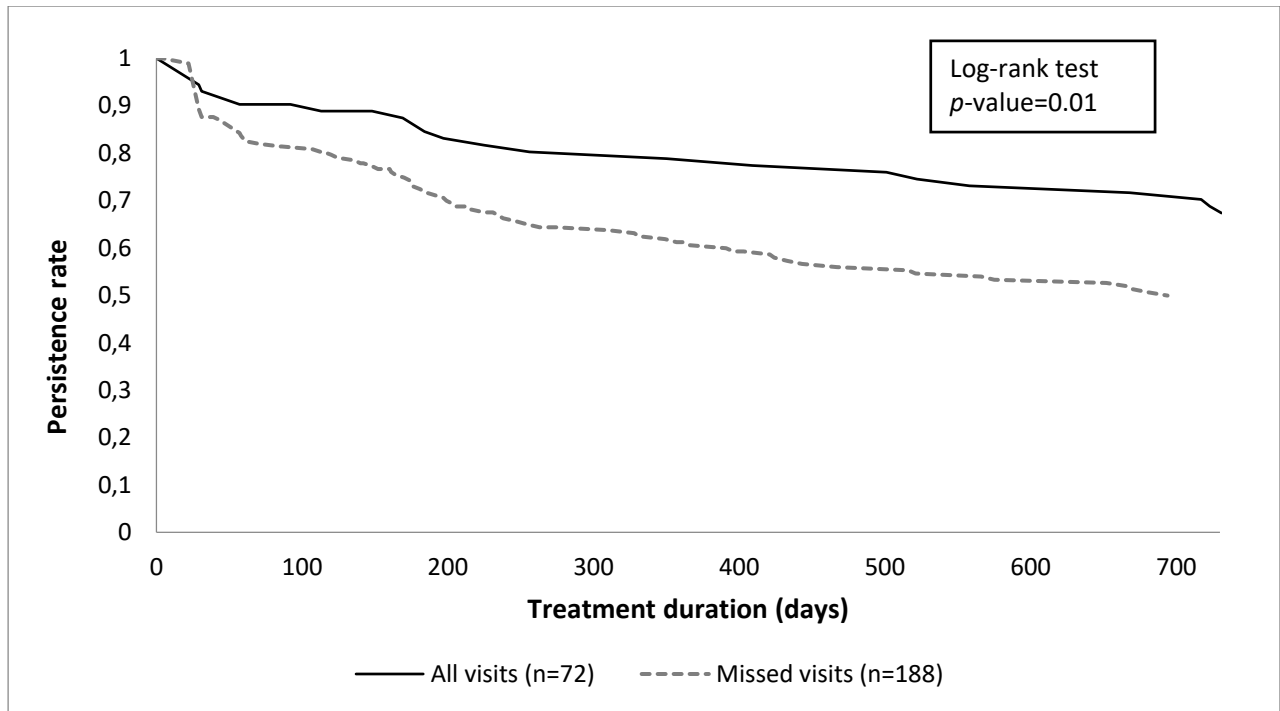


Figure S1. Survival curves of persistence rates to osteoporosis treatment according to participation status over a two-year follow-up in a Fracture Liaison Service. “All visits” refers to patients that attended all follow-up visits, “missed visits” refers to patients that missed at least one follow-up visit over two years (3, 6, 12, 18, 24 months).

5.3.12 Secondary objective poster presentation – A bone resorption marker to monitor drug profile in patients with osteoporotic fractures

CONTENT OF THE POSTER PRESENTATION

Introduction

- Collagen type I C-telopeptide (CTX-1), a bone resorption marker, has been proposed as a surrogate of osteoporosis treatment efficacy¹.
- Clinical trials have shown that its serum levels significantly decreases 3 months after antiresorptive therapy (ART) initiation².
- A decrease of 35-50% in CTX-1 has been considered as an indicator of ART efficacy³.
- Risedronate (Ri) and alendronate (Al) are oral ART with similar kinetic effect on CTX-1².

Objective: To assess the changes in CTX-1 levels from baseline to 6 and 12 months according to exposure to Ri/Al compared to non-exposure, and according to treatment adherence level in a cohort of patients with fragility fractures.

Methods

Cohort definition

- This is a prospective cohort study.
- From June 2010 to July 2013, after consent, fragility fracture patients were recruited in two hospital-based outpatient orthopedic clinics in Montreal (Canada) and systematically followed in a Fracture Liaison Service (FLS).

Case definition

- Inclusion criteria: Women and men aged 40 years and over, with a fracture that occurred spontaneously or of a minor trauma.
- Exclusion criteria: Patients with an open fracture, craniofacial, hand/foot fracture, major trauma fracture, pathological fracture, severe kidney failure, dementia, with a child or breastfeeding, unable to fill a survey.

Data sources

- Clinical data was collected during the study visits with patient testimony, medical files, pharmacy lists, radiological assessment and blood tests.
- Administrative data on prescription claims for publicly covered participants, health services and hospitalizations (excluding drugs) was retrieved from the Régie de l'Assurance Maladie du Québec (RAMQ-Med-Echo). Prescription fills for privately covered participants was obtained from the reMed database, on voluntary basis. Data was available up to 5 years before baseline for health services and hospitalizations, and up to 1 year before baseline for pharmacy claims.

Intervention

- FLS personnel identified fragility fracture patients (recruitment date=cohort entry date).
- Participants were clinically assessed for bone fragility using bone mineral density (BMD), spine X-rays, blood testing and the FRAX tool for fracture risk assessment.
- The CTX-1 was measured from a blood sample sampled on an empty stomach (12 hours), using electro-chemiluminescence immunoassay (ECLIA).
- When applicable, ART along with calcium and vitamin D supplements were prescribed. FLS nurses monitored alcohol and tobacco use, physical activity, comorbidities, co-medication, and patient-reported adherence to therapy during systematic follow-up visits with patients.

Exposure and patients' selection

- Patients eligible for selection had to have complete drug coverage 3 months before baseline and during one of the two assessment periods.
- Exposed patients were to have at least one medication (Ri or A1) filled 3 months (+/- 1 month) before serum CTX-1 measurement at 6 and 12 months (index dates). Patients that switched to other ARTs were excluded;
- Unexposed patients were those without a prescription fill for any ART over the assessment period (6 or 12 months).
- For exposed patients, the proportion of days covered (PDC) was measured for a 3-month period from the index dates. Patients with a PDC>80% were categorized as adherent, whilst those with a PDC<80% were non-adherent.

Outcomes

- The absolute and percent change from baseline to 6 and 12-month CTX-1 serum values.

Statistical analyses

- Patients were compared according to participation status in the study: 1) All FU: baseline, 6 and 12-month visits attended, 2) Missed FU: either the 6 or 12-month visit was missed, 3) Lost FU: lost to follow-up. Baseline characteristics were compared using Chi-squared/Fischer's exact tests for categorical variables and oneway ANOVA/Kruskal Wallis tests for continuous variables according to their distributions.
- The PDC was measured assuming 100% adherence during hospitalizations of 15 days or less and by accounting for prescriptions overlap.
- The absolute CTX-1 values changes over time were modelled according to Ri/Al exposure and adherence level using adjusted linear mixed models. Multivariate models contained the following variables apart from those of interest: age, gender, body mass index (BMI), spine bone mineral density (SBMD), fracture history and prior use of ART (3 months before cohort entry).
- Analyses were performed using SAS software version 9.4 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA).

Results

A total of 387 patients had administrative pharmaceutical claims coverage. Mean age was 65.9 (± 11.1) years and 333 (86%) patients were women.

- **Table 1** shows that patients lost to follow-up were older than patients that missed a visit. Also, a lower proportion of patients lost to follow-up had a smoking history than other participants and their femoral BMD was higher.
- Patients that attended all follow-up visits had similar baseline characteristics to those that missed a visit, except that they were exposed to ART before cohort entry more often (**Table 1**).
- Patients' selection for analysis is shown in **Fig. 1**.

Main outcomes:

- Fig. 2 shows that there was a significant difference between mean CTX-1 levels of exposed and unexposed patients at 6 and 12 months ($p < 0.05$). However, these differences were not significant between mean levels of adherent vs non-adherent patients.
- The decrease of mean CTX-1 levels from baseline to 6 and 12-months was more important in exposed patients (49-51%) compared to unexposed patients (13-20%). This was statistically significant at 6 months (**Table 2 and 3**).
- Unexposed patients did not reach the minimal 30% decrease as expected to indicate ART exposure (**Table 2 and 3**).
- The decrease of mean CTX-1 levels from baseline to 6 and 12-months was more important in adherent patients (51%) compared to non-adherent patients (39-40%). However, these differences were not statistically significant (**Table 2 and 3**).
- High SBMD and past use of ART were significant predictors of the decrease of CTX-1 levels.

Discussion and Conclusion

- Our results support previous evidence that the CTX-1 bone turnover marker is a good indicator of treatment initiation.
- However, whether the CTX-1 may be an indicator of oral ART adherence remains to be evaluated. Indeed, high variability in our results was observed, possibly imputable of a small sample size or factors that were not taken into account.
- Nevertheless, the CTX-1 marker should be considered as a fast and relatively inexpensive mean to monitor osteoporosis therapy initiation in fractured patients seen in a setting of clinical practice.

References

1. Hermann & Seibel. Clinica Chimica Acta. 2008;393: 57-75
2. Naylor et al. Ost Int 2016;27:21-31
3. Brown et al. Clin Biochem 2009;42:929-942

Tables

Table 1. Patients' characteristics at baseline according to participation status

Variables		All FU	Missed FU	Lost FU	<i>p</i> -value
Number of patients (%)		171 (44.2)	122 (31.5)	94 (24.3)	
Age	mean(±SD)	66.6 (9.9)	63.7 (11.5)	67.5 (12.4)	0.024
Number female (%)		149 (87.1)	105 (86.1)	79 (84.0)	0.785
BMI (kg/m ²)	N (%)	170 (99.4)	123 (100.0)	93 (98.9)	
	Mean (±SD)	25.5 (5.0)	26.6 (6.3)	25.6 (5.6)	0.210
Referral BI	Yes, n(%)	44 (25.7)	35 (28.7)	22 (23.4)	0.674
Smoking status	N(%)	171 (100.0)	120 (98.4)	93 (98.9)	
	Present	28 (16.4)	21 (17.5)	21 (22.6)	0.445
	N(%)	140 (81.9)	90 (73.2)	53 (56.4)	
Alcohol intake	Past	67 (47.9)	38 (42.2)	15 (28.3)	0.049
	N(%)	171 (100.0)	122 (100.0)	93 (98.9)	
Physical activity	Present intake	67 (39.2)	41 (33.6)	23 (24.7)	0.060
	N(%)	167 (97.7)	110 (90.2)	48 (51.2)	
Physical activity level	Yes	126 (75.5)	77 (70.0)	31 (64.6)	0.285
	Little	21 (16.7)	12 (15.6)	8 (25.8)	0.152
BMD femoral neck	Low	50 (39.7)	34 (44.2)	8 (25.8)	
	Moderate	48 (38.1)	26 (33.8)	9 (29.0)	
	High	7 (5.5)	5 (6.5)	6 (19.4)	
	N(%)	162 (94.7)	110 (90.2)	62 (66.0)	
BMD spine	Mean (±SD)	-1.82 (0.93)	-1.63 (0.95)	-1.47 (1.03)	0.040
	N(%)	164 (95.9)	110 (90.2)	61 (64.9)	
Fracture history ^{£,κ}	Mean (±SD)	-1.99 (1.28)	-1.77 (1.45)	-1.61 (1.45)	0.138
	N(%)	49 (28.6)	39 (32.0)	26 (27.7)	0.752
Experienced to ART ^{£,†}	N(%)	46 (26.9)	22 (18.0)	14 (14.9)	0.043
Comorbidity index (CCI) ^{£,κ}	Score 0	81 (47.4)	54 (44.3)	37 (39.4)	0.455
	Score ≥1	90 (52.6)	68 (55.7)	57 (60.6)	
Other comorbidities ^{£, κ}	Osteoporosis	68 (37.8)	40 (32.8)	33 (35.1)	0.451
	Depression	33 (19.3)	27 (22.1)	23 (24.5)	0.603
	Hypothyroidism	32 (18.7)	13 (10.7)	10 (10.6)	0.078
	Hypertension	87 (50.9)	62 (50.8)	49 (52.1)	0.977
	Diabetes	24 (14.0)	21 (17.2)	18 (19.1)	0.528
Number of medications	N(%)	161 (94.1)	106 (86.9)	81 (86.2)	
	Median (IQR)	6.0 (3.0-10.0)	6.0 (3.0-9.0)	5.0 (3.0-8.0)	0.677

Abbreviations: (ART) antiresorptive therapy, (BI) baseline, (BMD) bone mineral density, (BMI) body mass index, (CCI) Charlson comorbidity index, (IQR) interquartile range, (SD) standard deviation.

[£]Data measured using administrative databases.

[†]Over a 3-month period before baseline.

^κOver a 5-year period before baseline.

Table 2. Absolute and percent decrease of CTX-1 levels from baseline to 6 months according to exposure and adherence level to Ri/Al

	Exposed	Unexposed	PDC>80%	PDC<80%
Absolute mean difference (95%CI)	0.165 (0.128-0.203)	0.050 (-0.016-0.116)	0.166 (0.126-0.206)	0.144 (0.041-0.247)
Mean % difference	50.6	13.5	50.7	40.1
<i>P</i> -value	0.003*		0.694	

Table 3. Absolute and percent decrease of CTX-1 levels from baseline to 12 months according to exposure and adherence level to Ri/Al

	Exposed	Unexposed	PDC>80%	PDC<80%
Absolute mean difference (95%CI)	0.162 (0.121-0.203)	0.075 (-0.015-0.164)	0.164 (0.120-0.208)	0.137 (0.024-0.251)
Mean % difference	49.4	19.7	51.1	39.6
<i>P</i> -value	0.082		0.667	

Figures

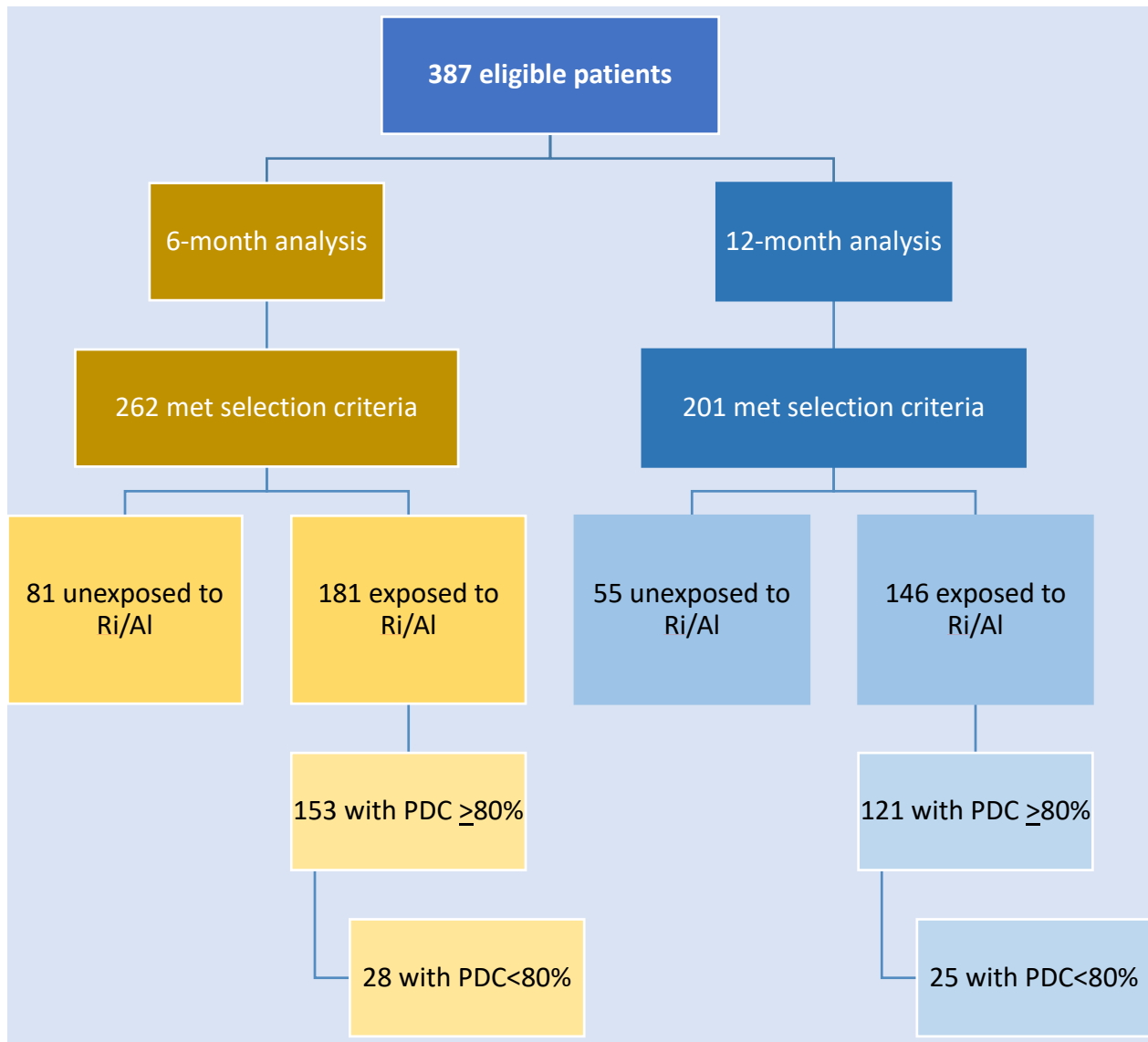


Figure 1. Flow diagram of patients' selection

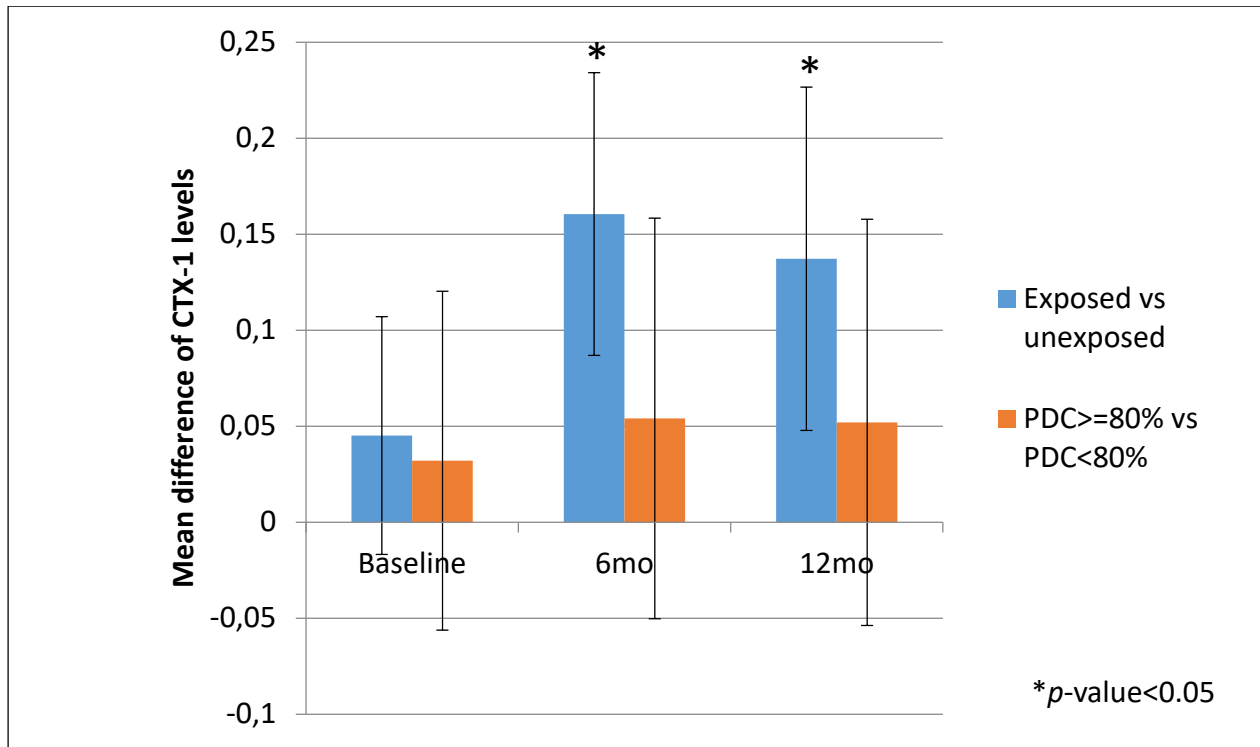


Figure 2. Differences (95%CI) between mean levels of CTX-1 over 12 months according to exposure to Ri/Al and adherence level

MANUSCRIT NO. 4

TROISIÈME VOLET DE RECHERCHE

IDENTIFIER LES TRAJECTOIRES DE SOINS DES PATIENTS DURANT LE SUIVI SYSTÉMATIQUE, AINSI QUE LEURS PRÉDICTEURS

5.4 TRAJECTORIES OF FOLLOW-UP COMPLIANCE IN A FRACTURE LIAISON SERVICE AND THEIR PREDICTORS: A LONGITUDINAL GROUP-BASED TRAJECTORY ANALYSIS

Soumis au journal *BMC Health Services Research*

Septembre 2019

TRAJECTORIES OF FOLLOW-UP COMPLIANCE IN A FRACTURE LIAISON SERVICE AND THEIR PREDICTORS: A LONGITUDINAL GROUP-BASED TRAJECTORY ANALYSIS

Andréa Senay, MSc^{1,2}; Julio C Fernandes, MD, PhD^{2,3,4}; Josée Delisle, BScN, MSc^{3,4}; Suzanne N
Morin, MD, MSc⁵; Daniel Nagin, PhD⁶; Sylvie Perreault, BPharm, PhD^{1,7}

Affiliations:

¹Faculty of Pharmacy and ²Faculty of Medicine, Université de Montréal, 2900 bl. Édouard-Montpetit, Montréal, Qc, Canada, H3T 1J4

³CIUSSS Nord de l'Île de Montréal, Hôpital du Sacré-Coeur de Montréal, 5400 bl. Gouin ouest, Montréal, Qc, Canada, H4J 1C5

⁴CIUSSS Nord de l'Île de Montréal, Hôpital Jean-Talon, 1385 rue Jean-Talon est, Montréal, Qc, Canada, H2E 1S6

⁵Department of Medicine, McGill University, Center for Outcomes and Evaluation, 5252 de Maisonneuve ouest, Montréal, Qc, Canada, H4A 3S5

⁶The School of Public Policy & Management, Heinz College, Carnegie Mellon University, 15206, Pittsburgh, PA, USA

⁷Sanofi Aventis endowment Research Chair in Optimal Drug Use, Université de Montréal, Montréal, Qc, Canada

Corresponding author:

Sylvie Perreault, BPharm, PhD

Full Professor

Faculty of Pharmacy, Université de Montréal

C. P. 6128, Succursale Centre-Ville

Montréal, Québec, Canada, H3C 3J7

Phone: (514) 343-6111 ext: 3149

Fax: (514) 343-6120

E-mail: sylvie.perreault@umontreal.ca

Abstract word count: 309

Manuscript word count: 2448

Number of tables: 2

Number of figures: 2

Acknowledgements: The authors would like to thank participants, orthopedic clinics' staff and research assistants involved in this study. The authors also thank the Régie de l'assurance maladie du Québec for their help with administrative data. A very special thanks to Andreea Banica, BScN, the research clinical nurse for this study, and Kathleen Beaumont for her assistance in reviewing this manuscript.

5.4.1 Journal Requirements

Keywords

Trajectory, osteoporosis, fracture liaison service, predictors, systematic follow-up

Declarations

Ethics approval and consent to participate

- The study was approved by the CIUSSS Nord-de-l'Île de Montréal ethics research committee (#2010-03-28;2010-474) and by the Commission d'Accès à l'Information du Québec (#10 12 66). Enrolled patients provided signed informed consent.

Consent for publication

- Not applicable.

Availability of data and material

- The datasets generated and/or analysed during the current study are not publicly available by the Quebec Act respecting Access to documents held by public bodies and the Protection of personal information.

Competing interests

- AS and SP declare that they have no competing interests. JD reports support for personal fees from Amgen Canada and Eli Lilly outside of the conducted work. SNM reports research grants from Amgen Canada outside of the conducted work. JCF reports grants from Eli Lilly during the conduct of this study, and grants from Baxter outside of the conducted work.

Funding

- This study was funded by orthopedic funds from the *Hôpital du Sacré-Coeur de Montréal* research center in Montréal, Canada, and grants from Eli Lilly Canada for study design and clinical data collection. The Sanofi Canada Chair of drug usage and the *Réseau Québécois de Recherche sur les Médicaments* (RQRM) financed obtaining provincial administrative data. AS received a doctoral training award from the *Fonds de Recherche du Québec - Santé* (FRQS) to finance analysis, interpretation and writing of the manuscript.

Author's contributions

- All authors have substantially contributed, and are willing to publicly declare responsibility for, one or more of these essential aspects of the study. JCF, SP and JD have contributed to design, data acquisition, analysis and interpretation of data. AS has contributed to data acquisition, analysis and interpretation of data. SNM and DN have contributed to analysis and interpretation of data. They were also actively involved in drafting and reviewing the manuscript. All authors read and approved the final manuscript.

5.4.2 Abstract

Background.

Clinical data measured repeatedly generally vary across patients over the course of a longitudinal study. Identification of groups of patients following similar trajectories of a biomarker, symptom, or some other time varying patient characteristic such as adherence to treatment regime are often of considerable clinical value. This study illustrates how the identification of trajectory groups of patients following similar trajectories can be useful for the implementation of a patient health services for osteoporosis-related fractures. The authors aimed to assess visit compliance patterns of patients with fragility fractures (FF) in a Fracture Liaison Service (FLS).

Methods.

Clinical data from a prospective cohort study with a systematic two-year follow-up were merged with administrative data for all consenting participants. These patients, women and men of 40 years or older with an incident FF, were recruited, investigated and started on treatment when appropriate. Group-based trajectory modeling (GBTM) was used to identify trajectory groups for visit compliance over time. These groups were modeled as a dependant variable to identify predictors of visit compliance, using multinomial logistic regressions.

Results.

Among 532 participants (86% women, mean age 63 years), three trajectories were identified from GBTM and interpreted as high followers, intermediate followers, and low followers. The predicted probability for group-membership was: 48.4% high followers, 28.1% intermediate followers, 23.5% low followers. A lower femoral bone mineral density and polypharmacy were predictors of being in the high followers compared to the low followers group; predictors for being in the intermediate followers group were polypharmacy and referral to a bone specialist at baseline.

Conclusions.

Results provided information on visit compliance patterns and predictors for the patients undergoing the intervention. This information has important implications when implementing such health services and determining their effectiveness and potential cost-effectiveness. This is one of the many applications of trajectory modeling that can be of interest for researchers.

5.4.3 Background

Longitudinal studies often take repeated of relevant clinical measurements, which lead to between- and within-subject variability (1). When subgroups of individuals follow heterogeneous patterns through time, performing analyses, known as trajectory modeling, can help describe varying patient evolution patterns according to the chosen clinical characteristic (2). GBTM can also reveal important information that is lost in a dichotomous difference measurement (baseline compared to a time-point), or the single evolution of means over time. Indeed, the identification of trajectory groups can help target specific sub-populations, according to their associated characteristics, by modeling the determinants of predicted trajectories (3).

Trajectory group membership can also be used as independent variables to assess their impact on one or multiple dependant variables (4). Trajectories are modeled using different statistical methods (2, 4, 5). Group-based trajectory modeling (GBTM), a specialized application of finite-mixture modeling introduced by Nagin (1999;2005) (6), has been shown to have a robust capacity for identification trajectory groups that inform clinical practices (2). This report will detail how the results of an original research paper, currently in preparation, were achieved. Because trajectory modeling in non-behavioural epidemiological studies is relatively new, sharing the background information on the modeling of the present trajectory groups is deemed of scientific interest for other health services science projects.

Osteoporosis-related fractures are a significant public health problem because of their high prevalence and their harmful consequences in terms of morbidity, economic impact, autonomy, and mortality (7, 8). Numerous studies have shown that secondary fracture prevention (SFP) programs, such as Fracture Liaison Services (FLSs), improved identification, investigation, and treatment of patients with fragility fractures, compared to usual care, and are often cost-effective (9-12). Some authors have linked the intervention to a decrease in subsequent fracture events. These positive results led to worldwide enthusiasm and concerted efforts to implement such programs in a real-world setting (13, 14). However, even if SFP programs can improve fragility fracture management, several key components need to be considered for them to achieve optimal efficacy, safety and efficiency. Among these, a close follow-up over time with the patient may be essential.

We aimed to identify different trajectory groups based on follow-up visit compliance, over the two-year systematic follow-up of 532 fragility fracture patients in the FLS. Our secondary objective was to identify predictors for belonging to one trajectory group or another.

5.4.4 Methods

Study setting

This prospective longitudinal cohort study used data from patients systematically followed in the Lucky Bone™ FLS. From 2010 to 2013, 532 women and men, 40 years of age or older, signed an informed consent to join the FLS because of a fragility fracture (incident event). Outpatient orthopedic clinics from two hospitals in Montréal (Quebec, Canada) were involved in this multidisciplinary study with a two-year follow-up. Patients were investigated for skeletal fragility with bone mineral density (BMD), biochemistry testing, as well as chart interviews by dedicated nurses. Based on these interviews, a 10-year fracture risk estimate for major and hip fractures (FRAX®) was determined (15). When appropriate, a prescription for an osteoporosis preventive agent and calcium/vitamin D supplements was given. Participants could also be referred to a bone specialist at baseline, upon meeting specific criteria, such as being aged less than 50 years or sustaining the incident event while taking osteoporosis medication. Thereafter, visits were scheduled at 3, 6, 12, 18 and 24 months after baseline. Detailed protocol and baseline characteristics of the cohort have been the subject of another publication (16). The study was approved by the CIUSSS Nord-de-l'Île de Montréal ethics research committee and by the Commission d'Accès à l'Information du Québec. Enrolled patients provided signed informed consent.

Data sources

Data on follow-up compliance and baseline patient characteristics were prospectively collected by FLS personnel and collated in an Access database, from which Excel spreadsheets were extracted for analysis. Clinical data was drawn from either patient interviews, medical files, or clinical reports (radiology, blood tests, pharmacy lists). Medical services and hospitalizations for citizens with public coverage were retrieved from a provincial administrative database (Régie de l'Assurance Maladie du Québec (RAMQ) and MED-ECHO). These tools provided information on diagnostics, procedures, dates, inpatient stays, in-hospital acts and date of death, amongst others.

Diagnostics were coded according to the 9th revision of the International Classification of Diseases (ICD-9) for medical services. The ICD-9 up to March 31st, 2006, ICD's 10th revision (ICD-10) upon 1st April, 2006 were used to classify diagnostics during hospital stays. The combination of ICD codes and procedures was previously found to be sensitive for the identification of fracture injuries (85%) (17).

Outcome

The main outcome was the identification of follow-up compliance trajectory groups. Follow-up compliance consisted of a time-dependant binary variable, where patients attending a follow-up visit were categorized as present (1) and those missing a visit as absent (0), for all time points (3, 6, 12, 18, 24 months).

Covariates

Clinical co-variables measured at baseline or during a retrospective period included: age, gender, BMD (from radiologist reports), body mass index (kg/m²), previous exposure to anti-osteoporosis therapy before the incident fracture (yes/no), prior fracture history (yes/no), the number of co-medications (patient-reported or pharmacy list), the incident fracture type (major or other), referral to a specialist at baseline (yes/no), current smoking (yes/no), and the FRAX[®] risk assessment tool major and hip fracture risks (15). BMD was collected as a T-score, which was defined as the number of standard deviations from normal BMD for a young healthy adult at the lumbar spine and the femoral neck using Dual-energy X-ray Absorptiometry (DXA). The World Health Organization's definition of osteoporosis for BMD was used (18). Incident fracture sites were categorized as major (hip, spine, proximal humerus, wrist) and other (all other fracture sites) (19).

Administrative data was available for up to 5 years before baseline and used to measure the Charlson comorbidity index (CCI), which was sub-categorized (0, ≥ 1 , ≥ 2 , ≥ 3) (20-22). Several comorbidities were also measured using ICD-9, and 10 codes to measure medical history: ICD-9 733.0/ ICD-10 M81, M82 for osteoporosis, ICD-9 401/ ICD-10 I10 for hypertension, ICD-9 250/ ICD-10 E10-E14 for diabetes, ICD-9 243, 244/ ICD-10 E00.9, E01.8, E03.2, E03.8-9, E89.0 for hypothyroidism, ICD-9 272/ ICD-10 E78 for dyslipidemia, ICD-9 530, 578/ ICD-10 K20-K23, K92.0-2 for esophageal or gastroprotection related diseases, ICD-9 555, 556, 558, 564.1/ ICD-10 K50, K51, K52, K58 for abdominal inflammatory diseases.

Data analysis

Follow-up compliance trajectories were modeled using GBTM. (4). Subjects were also assigned to a group based on the maximum posterior probability assignment rule (23). The number of trajectories was identified so as to maximize the Bayesian Information Criterion (BIC) with the constraint that probability of group membership $\geq 5\%$. Two to five group models were estimated with all trajectories modeled as cubic functions of time. Following selection of the best model by these criteria—3 groups in this analysis, the cubic trajectory for each group was trimmed so that the highest order term was statistically significant at the .05 level. Three diagnostic methods were used to assess model adequacy of the selected model; 1) the average posterior probability of assignment had to be at least 0.7, 2) the odds of correct classification had to be above 5.0, and 3) the estimated group probabilities had to be similar to the proportion of the sample assigned to the groups (4, 23).

Baseline characteristics of trajectory groups were presented as means with standard deviations for normally distributed characteristics, or as medians with interquartile ranges for skewed distribution. Characteristic of trajectory groups were compared using Chi-square tests for categorical variables, and Student's *t* tests or Wilcoxon-Mann-Whitney tests for continuous variables. Crude and adjusted multinomial logistic regressions were performed to identify the predictors of trajectories according to patients' baseline characteristics. The adjusted regression analysis included statistically significant variables from univariate analyses, but also those judged as clinically relevant. Multiple imputation was performed to account for missing data (PROC MI and PROC MIANALYZE).

All analyses were performed using Statistical Analysis System (SAS) Software 9.4 (SAS Institute, Cary, NC) and the probability of making a type I error of 0.05 was deemed significant. GBTM was computed using SAS macro PROC TRAJ and a binary logit distribution (23, 24).

5.4.5 Results

Identification of trajectory groups

The model identification process is depicted in Figure 1. The l BIC was maximized with a three-trajectory model (-1549.42), all with cubic trajectories. The polynomial trimming process for the three group model resulted in two linear and one cubic trajectories (BIC: -1541.41). Figure 2

displays the actual and predicted values of each of the trajectories, which were labeled high followers (HF), intermediate followers (IF), and low followers (LF). Also, shown are 95% confidence intervals for the predicted values. For all trajectories at each measurement occasion, the actual is well within the confidence interval. Two-hundred and sixty patients were assigned to the HF group (48.9%), 110 to the IF group (20.7%) and 162 to the LF group (30.4%) based on the maximum posterior probability assignment rule. Regarding model adequacy, all average posterior probability of assignment were above 0.7, the odds of correct classification were all above 5.0, and estimated group probabilities were similar to the proportion of the sample assigned to the groups, although there was a slight discrepancy between IF and LF trajectory groups (0.6 and 0.7).

Trajectory groups characteristics

Table 1 reports the difference between participant baseline characteristics across trajectory group. Most patients were female (>85%) and mean age was similar between groups (62-64 years). Patients in the HF group had more osteopenia and osteoporosis than those in the IF and LF groups according to the femoral BMD results. HF and IF patients were more treatment-experienced and had more polypharmacy than LF patients. IF patients were more often referred to a bone specialist than patients from other trajectory groups and HF patients had more hypothyroidism than LF patients.

Predictors of trajectory groups

Results for predictors are presented in Table 2. When modeling the LF group as reference, having osteopenia compared to a normal BMD (aOR=2.85, 95%CI 1.60-5.06) and polypharmacy (aOR=2.26, 95%CI 1.39-3.66) were significant predictors of being in the HF group. Using the same reference group (LF), polypharmacy (OR=2.14, 95%CI 1.19-3.86) and being referred to a bone specialist at baseline (OR=1.98, 95%CI 1.01-3.89) were significant predictors of being in the IF trajectory group.

5.4.6 Discussion

To the best of our knowledge, this is the first study to apply GBTM in the context of osteoporosis-related fracture prevention and FLSs. The use of GBTM in epidemiological research setting is also relatively new, as this method is more commonly used in social, criminal and psychological research (25). This methodology has the advantage of making it possible to describe qualitatively

distinct developmental patterns, when the evolution of a clinical measurement over time is not homogeneous across the study population. It is also of interest because of the insights it may provide on the reasons for patients lost to follow-up (4). Three groups of follow-up compliance trajectories were identified from the fragility fracture patients' part of a secondary fracture prevention program. With a high-intensity FLS, almost half the patients had a high follow-up pattern in time, whilst the rest of the cohort had an intermediate or low follow-up pattern.

Low BMD at the femoral neck (osteopenia) was identified as a predictor for being in the HF trajectory group, illustrating how BMD results factor in the decisional process and behaviour of fragility fracture patients. Sustaining a fragility event did not seem to have the same impact, although sustaining a fragility fracture is, in itself, a strong predictor of having another event later on (26). Furthermore, the FRAX risk assessment tool was not a significant predictor for a trajectory group when it came to follow-up compliance either. This means that the prediction of fracture risk was not significantly different among patients. This may impact actual clinical practice because BMD test results carry a lot of weight when deciding to involve a patient into routine care, even knowing that fragility fractures can occur independently of bone density (27). It would be interesting to use qualitative methods of research to better understand this patient-centered outcome.

Polypharmacy was a predictor for being in the HF and the IF trajectory groups. A potential explanation for this is that these patients had health conditions necessitating continuous medical attention over time, or that they were more health-conscious and prone to use the dedicated medical services offered by the program. The referral to a bone specialist at baseline as a predictor for the IF trajectory group is also noteworthy. The decrease in follow-up visit compliance seen in IF patients can probably be attributed to the care provided following referral. This suggests that although they did not use the FLS as much as the HFs, they probably received adequate fracture management over time.

A strength of this study is that it presents a novel analysis not yet found in the literature on secondary osteoporosis fracture prevention, which is the identification of trajectory groups illustrating patients' behaviours in terms of follow-up compliance to care over time. These findings represent new investigation pathways for future studies and help understand the implications and impact of the implementation of a SFP program.

A limitation of this study was the missed data on BMD at baseline, and, overall, missing data was more important in the LF trajectory group compared to the two other groups (Table 1). If the missed BMD data is associated with follow-up compliance, there is a possibility for attrition bias. However, the absence of a significant difference between mean BMD T-scores for the IF and LF groups suggests that lower follow-up compliance is associated with a lower fracture risk, supporting the association between high fracture risk and high follow-up compliance. Moreover, multiple imputation was used to correct for missing data of baseline covariates when identifying predictors of trajectory groups. This analysis was restricted to a population from one province in Canada, thus potentially limiting the generalizability of results.

5.4.7 Conclusions

This study's main objective was to use trajectory analysis to identify different groups of fragility fracture patients in a SFP program, according to systematic follow-up visit compliance. Findings led us to conclude that three groups of follow-up pattern can be predicted in this type of service, and that they can probably affect its cost-effectiveness. Analyses are underway to verify this hypothesis.

Additionally, results show that half the FLS patients will have an intermediate or low follow-up compliance pattern, despite a high-intensity intervention. The use of qualitative patient-centered methods might be necessary to investigate patients' behaviours regarding follow-up visits' attendance in the context of secondary prevention where subsequent FF risk is increased.

Trajectory modeling made it possible to gather valuable information regarding the implementation of a FLS with a systematic follow-up. Therefore, this type of modeling represents an important asset for researchers in health services science.

5.4.8 References

1. Detry MA, Ma Y. Analyzing Repeated Measurements Using Mixed Models. *JAMA*. 2016;315(4):407-8.
2. Twisk J, Hoekstra T. Classifying developmental trajectories over time should be done with great caution: a comparison between methods. *J Clin Epidemiol*. 2012;65(10):1078-87.
3. Liu X, Engel CC. Predicting longitudinal trajectories of health probabilities with random-effects multinomial logit regression. *Stat Med*. 2012;31(29):4087-101.
4. Nagin DS, Odgers CL. Group-based trajectory modeling in clinical research. *Annu Rev Clin Psychol*. 2010;6:109-38.
5. Muthen B. *The SAGE Handbook of Quantitative Methodology for the Social Sciences*. 2004 2019/07/02. SAGE Publications, Inc. Available from: <https://methods.sagepub.com/book/the-sage-handbook-of-quantitative-methodology-for-the-social-sciences>. Accessed 5 February 2019.
6. Nagin D. Analyzing developmental trajectories: A semiparametric, group-based approach 1999; 4:[139-57 pp.].
7. Cauley JA. Public health impact of osteoporosis. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2013;68(10):1243-51.
8. Hopkins RB, Burke N, Von Keyserlingk C, Leslie WD, Morin SN, Adachi JD, et al. The current economic burden of illness of osteoporosis in Canada. *Osteoporos Int*. 2016;27(10):3023-32.
9. Ganda K, Puech M, Chen JS, Speerin R, Bleasel J, Center JR, et al. Models of care for the secondary prevention of osteoporotic fractures: a systematic review and meta-analysis. *Osteoporos Int*. 2013;24(2):393-406.
10. Wu C-H, Tu S-T, Chang Y-F, Chan D-C, Chien J-T, Lin C-H, et al. Fracture liaison services improve outcomes of patients with osteoporosis-related fractures: A systematic literature review and meta-analysis. *Bone*. 2018;111:92-100.
11. Walters S, Khan T, Ong T, Sahota O. Fracture liaison services: improving outcomes for patients with osteoporosis. *Clin Interv Aging*. 2017;12:117-27.
12. Nayak S, Greenspan SL. How Can We Improve Osteoporosis Care? A Systematic Review and Meta-Analysis of the Efficacy of Quality Improvement Strategies for Osteoporosis. *J Bone Miner Res*. 2018;33(9):1585-1594.
13. Eisman JA, Bogoch ER, Dell R, Harrington JT, McKinney RE, Jr., McLellan A, et al. Making the first fracture the last fracture: ASBMR task force report on secondary fracture prevention. *J Bone Miner Res*. 2012;27(10):2039-46.
14. Akesson K, Marsh D, Mitchell PJ, McLellan AR, Stenmark J, Pierroz DD, et al. Capture the Fracture: a Best Practice Framework and global campaign to break the fragility fracture cycle. *Osteoporos Int*. 2013;24(8):2135-52.

15. Lentle B, Cheung AM, Hanley DA, Leslie WD, Lyons D, Papaioannou A, et al. Osteoporosis Canada 2010 guidelines for the assessment of fracture risk. *Can Assoc Radiol J*. 2011;62(4):243-50.
16. Senay A, Perreault S, Delisle J, Morin SN, Raynauld JP, Banica A, et al. Rationale, study design, and descriptive data of the Lucky Bone Fracture Liaison Service. *Arch Osteoporos*. 2019;14(1):19.
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(2):183-94.
18. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Report of a WHO Study Group. *World Health Organ Tech Rep Ser*. 1994;843:1-129.
19. Kanis JA, Hans D, Cooper C, Baim S, Bilezikian JP, Binkley N, et al. Interpretation and use of FRAX in clinical practice. *Osteoporos Int*. 2011;22(9):2395-411.
20. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis*. 1987;40(5):373-83.
21. Deyo RA, Cherkin DC, Ciol MA. Adapting a clinical comorbidity index for use with ICD-9-CM administrative databases. *J Clin Epidemiol*. 1992;45(6):613-9.
22. Sundararajan V, Henderson T, Perry C, Muggivan A, Quan H, Ghali WA. New ICD-10 version of the Charlson comorbidity index predicted in-hospital mortality. *J Clin Epidemiol*. 2004;57(12):1288-94.
23. Nagin D. *Group-based Modeling of Development*. Cambridge, MA: Harvard University Press; 2005.
24. Jones BL, Nagin DS. *Advances in Group-Based Trajectory Modeling and an SAS Procedure for Estimating Them*. 2007;35(4):542-71.
25. Nagin DS, Tremblay RE. Analyzing developmental trajectories of distinct but related behaviors: a group-based method. *Psychol Methods*. 2001;6(1):18-34.
26. Kanis JA, Johnell O, De Laet C, Johansson H, Oden A, Delmas P, et al. A meta-analysis of previous fracture and subsequent fracture risk. *Bone*. 2004;35(2):375-82.
27. Papaioannou A, Morin S, Cheung AM, Atkinson S, Brown JP, Feldman S, et al. 2010 clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada: summary. *CMAJ*. 2010;182(17):1864-73.

5.4.9 Tables

Table 1. FLS patients' baseline characteristics according to the three trajectories for the entire cohort.

Baseline characteristics	Trajectories						<i>p</i> -value		
	High followers		Intermediate followers		Low followers		High vs interm.	High vs low	Interm. Vs low
Number of patients (%)	260	48.9	110	20.7	162	30.4			
Female gender (n (%))	222	85.4	95	86.4	139	85.8	0.806	0.906	0.896
Age (mean ± SD)	64.1	10.3	61.8	12.5	63.3	11.8	0.095	0.495	0.305
BMD femoral T-score (n (%)) μ^*	249	95.8	104	94.5	105	64.8			
Mean±SD	-1.69	0.89	-1.55	1.08	-1.41	1.01	0.249	0.008*	0.307
Normal (n(%))	40	16.1	30	28.9	33	31.4			
Osteopenia (n(%))	171	68.6	56	53.8	58	55.2	0.013*	0.005*	0.714
Osteoporosis (n(%))	38	15.3	18	17.3	14	13.3			
BMD vertebral T-score (n (%)) μ^*	251	96.5	104	95.4	104	64.2			
Mean ± SD	-1.81	1.35	-1.59	1.31	-1.57	1.42	0.147	0.131	0.935
Normal (n(%))	67	26.7	29	27.9	31	29.8			
Osteopenia (n(%))	98	39.0	50	48.1	44	42.3	0.140	0.502	0.689
Osteoporosis (n(%))	86	34.3	25	24.0	29	27.9			
BMI (n (%)) μ	259	99.6	110	100.0	160	98.8			
Mean ± SD	25.8	5.4	26.5	5.8	25.8	5.1	0.260	0.917	0.332
Previous exposure to OP treatment (n (%))	54	20.8	24	21.8	21	13.0	0.821	0.041*	0.054
Prior fracture history (n (%))	92	35.4	39	35.4	44	27.2	0.990	0.079	0.145
Number of medications (median (IQR))	5.0	2.0-8.0	5.0	2.0-8.0	3.0	1.0-6.0	0.607	<0.001*	0.006*
n>5 (%)	117	45.0	48	43.6	47	29.0	0.809	0.001*	0.013*
Major incident fracture (n (%)) \dagger	163	62.7	68	61.8	108	66.7	0.873	0.407	0.411
Charlson comorbidity score (CCS, median (IQR)) \ddagger	1.0	0.0-3.0	1.0	0.0-2.0	0.5	0.0-3.0	0.956	0.807	0.872
CCS: n \geq 1 (%)	133	51.1	58	52.7	81	50.0	0.782	0.817	0.659

CCS: n _{≥2} (%)	107	41.1	42	38.2	64	39.5	0.594	0.737	0.826
CCS: n _{≥3} (%)	67	25.8	25	22.7	41	25.3	0.536	0.916	0.626
Referred at baseline (n (%))¶	69	26.5	42	38.2	32	19.7	0.026*	0.112	<0.001*
Present smoking (n (%))μ	259	99.6	107	97.3	162	100.0			
Yes (n (%))	41	15.8	21	19.6	34	21.0	0.378	0.178	0.786
Major FRAX score (n (%))μ	259	99.6	110	100.0	160	98.8			
median (IQR)	11.0	7.3-17.0	9.7	6.3-16.0	10.0	6.5-16.5	0.266	0.557	0.586
≤10%	119	45.9	56	50.9	81	50.6			
11-19%	94	36.3	33	30.0	46	28.8	0.505	0.277	0.945
≥20%	46	17.8	21	19.1	33	20.6			
Hip FRAX score (n (%))μ	259	99.6	110	100.0	160	98.8			
median (IQR)	1.8	0.7-4.4	1.5	0.5-3.8	1.4	0.5-5.0	0.217	0.342	0.752
<3%	171	66.0	72	65.5	106	66.3	0.916	0.962	0.892
≥3%	88	34.0	38	34.5	54	33.7			
Comorbidities (n (%))‡									
Osteoporosis	91	35.0	39	35.4	44	27.2	0.933	0.093	0.145
Hypertension	128	49.2	44	40.0	73	45.1	0.104	0.404	0.408
Diabetes	37	14.2	19	17.3	21	13.0	0.456	0.713	0.325
Hypothyroidism	40	15.4	16	14.6	14	8.6	0.837	0.044*	0.127
Dyslipidemia	72	27.7	30	27.3	34	21.0	0.934	0.122	0.230
E/G diseases	33	12.7	19	17.3	20	12.3	0.247	0.917	0.255
AI diseases	28	10.8	11	10.0	13	8.0	0.826	0.355	0.573

Abbreviations: (AI) abdominal inflammatory, (BMD) bone mineral density, (BMI) body mass index, (E/G) esophageal/gastro-protective, (FLS) Fracture Liaison Service, (IQR) inter-quartile range, (n) number, (OP) osteoporosis, (SD) standard deviation.

Note: all variables were clinically collected with patient testimony, medical files or pharmacy lists except when stated otherwise. All variables were measured at or before baseline (FLS beginning).

μ Number of patients with data available.

* T-scores were obtained from radiology reports following BMD testing with DXA. Osteopenia refers to having a T-score between ≥ -1.0 and > -2.5 , whilst osteoporosis refers to having a T-score ≤ -2.5 . A T-score above -1 corresponded a normal BMD.

† Incident fracture refers to the initial fracture for FLS eligibility. Major fractures included hip, spine, proximal humerus and wrist sites. Other fractures referred to the rest of fracture sites.

‡ Data retrieved from administrative databases on physician-billing medical services and hospitalization data with ICD-9/10 codes.

¶ Referred to a bone specialist for different clinical reasons.

* $p < 0.05$ (Bonferroni correction applied to multiple comparisons).

Table 2. Results of multinomial logistic regressions used to estimate the probability of membership to trajectory groups.

Baseline characteristics	Crude				Adjusted			
	High followers vs Low followers		Intermediate followers vs Low followers		High followers vs Low followers		Intermediate followers vs Low followers	
	OR	95%CI	OR	95%CI	aOR	95%CI	aOR	95%CI
Gender (male vs female)	1.03	(0.59-1.81)	0.95	(0.47-1.92)	0.96	(0.53-1.75)	0.93	(0.44-1.95)
Age	1.01	(0.99-1.02)	0.99	(0.97-1.01)	0.99	(0.97-1.01)	0.98	(0.95-1.01)
60-69 vs ≤59	1.50	(0.94-2.39)	0.83	(0.46-1.50)				
70-79 vs ≤59	1.45	(0.82-2.58)	1.08	(0.54-2.16)				
≤80 vs ≤59	0.81	(0.42-1.59)	0.64	(0.28-1.49)				
BMD femoral T-score*								
Osteopenia vs normal	2.52	(1.47-4.32)*	1.12	(0.61-2.06)	2.85	(1.60-5.06)*	1.23	(0.64-2.36)
Osteoporosis vs normal	1.65	(0.84-3.25)	1.01	(0.47-2.18)	1.87	(0.86-4.09)	1.21	(0.49-2.98)
BMD vertebral T-score*								
Osteopenia vs normal	1.01	(0.59-1.73)	1.18	(0.62-2.24)				
Osteoporosis vs normal	1.24	(0.70-2.20)	0.80	(0.39-1.65)				
BMI (kg/m ²)	1.00	(0.96-1.04)	1.02	(0.98-1.07)				
Previous exposure to OP treatment	1.76	(1.02-3.04)*	1.87	(0.98-3.57)	1.34	(0.67-2.67)	1.23	(0.54-2.79)
Prior fracture history	1.47	(0.96-2.26)	1.47	(0.87-2.48)	1.26	(0.79-2.00)	1.30	(0.74-2.27)
Number of medications								
>5 vs ≤5	2.00	(1.32-3.04)*	1.89	(1.14-3.14)*	2.26	(1.39-3.66)*	2.14	(1.19-3.86)*
Incident fracture type†								
Major vs other	0.84	(0.56-1.27)	0.81	(0.49-1.34)	0.75	(0.48-1.18)	0.85	(0.49-1.45)
Charlson comorbidity score (CCS) ‡								
CCS: n≥1	1.05	(0.71-1.55)	1.12	(0.69-1.81)	0.85	(0.55-1.31)	1.03	(0.60-1.75)
CCS: n≥2	1.07	(0.72-1.60)	0.95	(0.57-1.55)				
CCS: n≥3	1.03	(0.65-1.61)	0.87	(0.49-1.53)				
Referred at baseline¶	1.47	(0.91-2.36)	2.51	(1.45-4.33)*	1.12	(0.62-2.02)	1.98	(1.01-3.89)*

Present smoking	0.71	(0.43-1.18)	0.91	(0.49-1.67)
Major FRAX score				
11-19% vs <10%	1.39	(0.89-2.19)	1.03	(0.59-1.82)
≥20% vs <10%	0.94	(0.55-1.60)	0.91	(0.48-1.73)
Hip FRAX score				
≥3% vs <3%	1.01	(0.66-1.53)	1.03	(0.62-1.72)
Comorbidities†				
Osteoporosis	1.44	(0.94-2.22)	1.47	(0.87-2.48)
Hypertension	1.18	(0.80-1.75)	0.81	(0.50-1.33)
Diabetes	1.11	(0.63-1.98)	1.40	(0.71-2.75)
Hypothyroidism	1.92	(1.01-3.66)*	1.80	(0.84-3.86)
Dyslipidemia	1.44	(0.91-2.30)	1.41	(0.80-2.48)
E/G diseases	1.03	(0.57-1.87)	1.48	(0.75-2.93)
AI diseases	1.38	(0.69-2.76)	1.27	(0.55-2.96)

Abbreviations: (AI) abdominal inflammatory, (BMD) bone mineral density, (BMI) body mass index, (CI) confidence interval, (E/G) esophageal/gastro-protective, (FLS) Fracture Liaison Service, (OP) osteoporosis, (OR) odds-ratio.

Note: all variables were clinically collected with patient testimony, medical files or pharmacy lists except when stated otherwise. All variables were measured at or before baseline (FLS beginning). Multiple imputation method (n=50) performed on femoral and vertebral BMD, major and hip FRAX, BMI and smoking status to obtain estimates free of missing data.

* T-scores were obtained from radiology reports following BMD testing with DXA. Osteopenia refers to having a T-score between ≥ -1.0 and > -2.5 , whilst osteoporosis refers to having a T-score ≤ -2.5 . A T-score above -1 corresponded a normal BMD.

† Incident fracture refers to the initial fracture for FLS eligibility. Major fractures included hip, spine, proximal humerus and wrist sites. Other fractures referred to the rest of fracture sites.

‡ Data retrieved from administrative databases on physician-billing medical services and hospitalization data with ICD-9/10 codes.

¶ Referred to a bone specialist for different clinical reasons.

* p<0.05

5.4.10 Figures

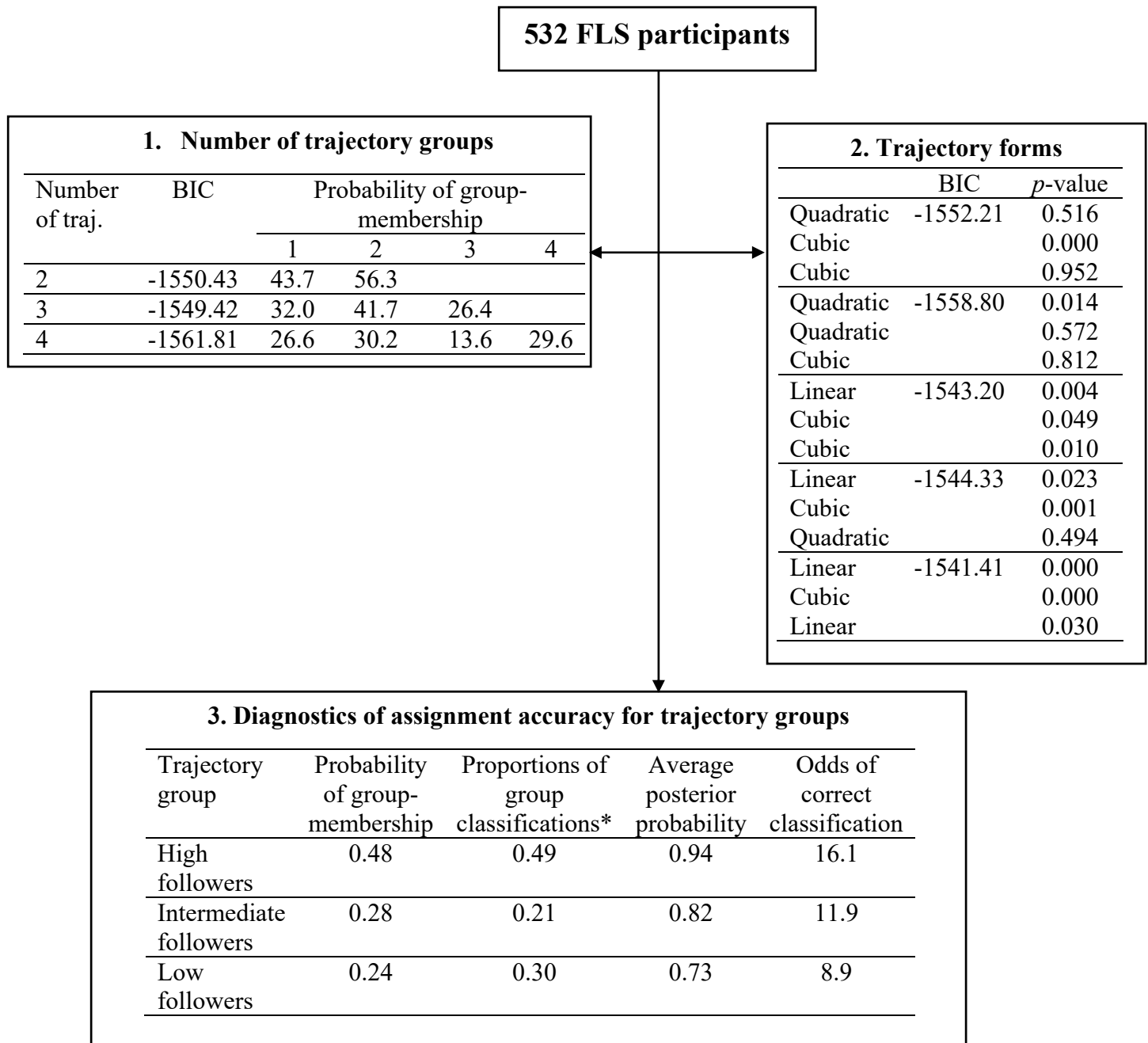


Figure 1. Flow diagram of the steps to identify and validate trajectory groups using group-based trajectory modelling. Abbreviations: (BIC) Bayesian Information Criterion, (FLS) Fracture Liaison Service, (traj.) trajectories. * Proportions of individual membership assignment based on the maximum posterior probability assignment rule.

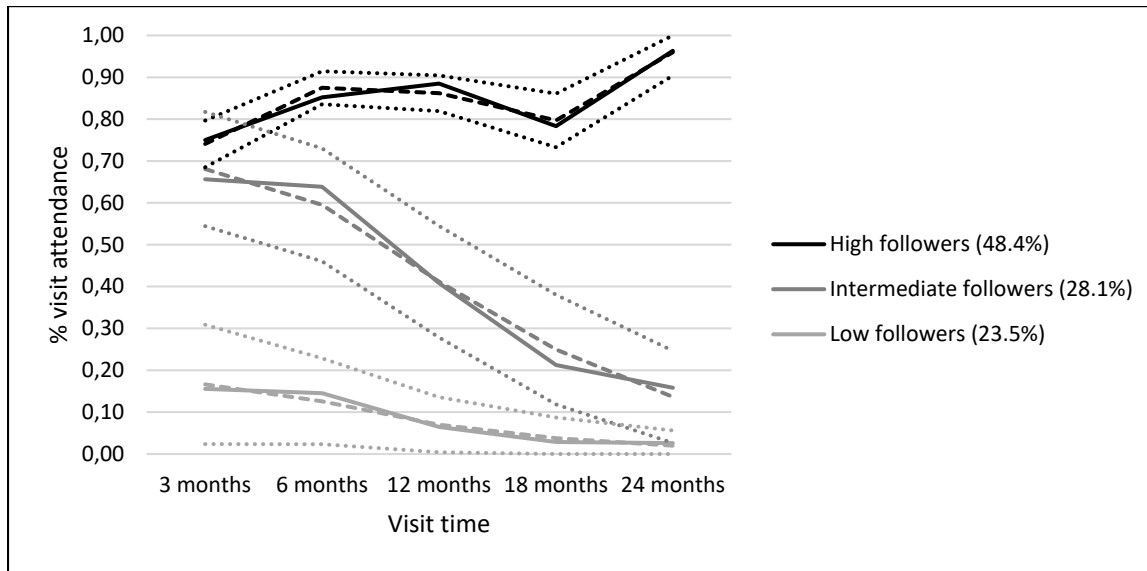


Figure 2. Trajectory curves of visit compliance during a 2-year follow-up in a FLS. Abbreviations: (GBTM) group-based trajectory modelling. Complete lines represent the group-membership individual estimation based on the maximum posterior probability assignment rule. Largely dashed lines represent group-membership probabilities estimated with GBTM. Small dashed lines represent confidence intervals (95%) for group-membership probabilities.

MANUSCRIT NO. 5

QUATRIÈME VOLET DE RECHERCHE

ÉVALUER L'IMPACT ÉCONOMIQUE DE L'INTERVENTION SELON LES TRAJECTOIRES DE SOINS

5.5 ECONOMIC EVALUATION OF A FRACTURE LIAISON SERVICE ACCORDING TO SYSTEMATIC FOLLOW-UP COMPLIANCE TRAJECTORIES: A COST-UTILITY ANALYSIS

Soumis au journal *Journal of Bone and Mineral Research*

Mars 2020

ECONOMIC EVALUATION OF A FRACTURE LIAISON SERVICE ACCORDING TO SYSTEMATIC FOLLOW-UP COMPLIANCE TRAJECTORIES: A COST-UTILITY ANALYSIS

Andréa Senay, MSc^{1,3}; Julio C Fernandes, MD, PhD^{2,3,4}; Josée Delisle, BScN, MSc^{3,4}; Suzanne N Morin, MD, MSc⁵; Alice Dragomir, PhD⁶; Sara Nazha, MSc⁶; Sylvie Perreault, BPharm, PhD^{1,7}.

Affiliations:

¹Faculty of Pharmacy and ²Faculty of Medicine, Université de Montréal, 2900 bl. Édouard-Montpetit, Montréal, Qc, Canada, H3T 1J4

³CIUSSS Nord de l'Ile de Montréal, Hôpital du Sacré-Coeur de Montréal, 5400 bl. Gouin ouest, Montréal, Qc, Canada, H4J 1C5

⁴CIUSSS Nord de l'Ile de Montréal, Hôpital Jean-Talon, 1385 rue Jean-Talon est, Montréal, Qc, Canada, H2E 1S6

⁵Department of Medicine, McGill University, Center for Outcomes and Evaluation, 5252 de Maisonneuve ouest, Montréal, Qc, Canada, H4A 3S5

⁶Department of Surgery, Division of Urology, Faculty of Medicine, McGill University, Montreal General Hospital, 1650 Cedar Avenue, A1-117, Montréal, Qc, Canada, H3G 1A4

⁷Sanofi Aventis endowment Research Chair in Optimal Drug Use, Université de Montréal, Montréal, Qc, Canada

Corresponding author:

Sylvie Perreault, BPharm, PhD

Full Professor

Faculty of Pharmacy, Université de Montréal

C. P. 6128, Succursale Centre-Ville

Montréal, Québec, Canada, H3C 3J7

Phone: (514) 343-6111 ext: 3149

Fax: (514) 343-6120

E-mail: sylvie.perreault@umontreal.ca

Abstract word count: 298

Manuscript word count: 4338

Number of tables: 3

Number of figures: 3

Number of supplementary materials: 1

Acknowledgements: The authors would like to thank participants, orthopedic clinics' staff and research assistants involved in this study. A very special thanks to Jason Hu, PhD Candidate, for his assistance in reviewing this manuscript.

5.5.1 Journal Requirements

Keywords.

Osteoporosis, Fracture Liaison Service, systematic follow-up, trajectories, cost-utility

Declarations.

Funding

This study was funded by orthopedic funds from the *Hôpital du Sacré-Coeur de Montréal* research center in Montréal, Canada, and grants from Eli Lilly Canada for study design and clinical data collection. The Sanofi Canada Chair of drug usage and the *Réseau Québécois de Recherche sur les Médicaments* (RQRM) financed obtaining provincial administrative data. AS received a doctoral training award from the *Fonds de Recherche du Québec - Santé* (FRQS) to finance analysis, interpretation and writing of the manuscript, as well as a travel award from the Canadian Institutes of Health Research (CIHR) for knowledge translation.

Conflict of Interest

AS, AD, SN and SP declare that they have no competing interests. JD reports support for personal fees from Amgen Canada and Medical Writers outside of the conducted work. SNM reports research grants from Amgen Canada outside of the conducted work. JCF reports grants from Eli Lilly during the conduct of this study, and grants from Baxter outside of the conducted work.

5.5.2 Abstract

This study aimed to assess the cost-utility of a Fracture Liaison Service (FLS) with a systematic follow-up according to patients' follow-up compliance trajectories. The Lucky Bone™ FLS is a prospective cohort study conducted on women and men with fragility fractures (≥ 40 years). Dedicated personnel of the program identify fractures, investigate, treat, and follow patients systematically over two years. Groups of follow-up compliance trajectories were identified, and Markov decision models were used to assess the cost-utility of each follow-up trajectory group compared to usual care. A lifetime horizon from the perspective of the healthcare payer was modelled. Costs were converted to 2018 Canadian dollars and incremental cost-utility ratios (ICURs) were measured. Costs and benefits were discounted at 1.5%. A total of 532 participants were followed in the FLS (86% women, mean age of 63 years). Three trajectories were predicted and interpreted; the high followers (HF, 48.4%), intermediate followers (IF, 28.1%), and low followers (LF, 23.5%). The interventions' costs per patient varied between \$300 and \$446 for two years according to the follow-up trajectory. The FLS had higher investigation, treatment and persistence rates compared to usual care. Compared to usual care, the ICURs for the HF, IF and LF trajectory groups were \$3,600, \$22,000 and \$74,000 per QALY gained, respectively (\$8,500 per QALY gained for the overall FLS). Sensitivity analyses showed that results were robust; the HF and IF trajectory groups, as well as the entire FLS, were cost-effective in $>75\%$ of simulations with respect to usual care. In summary, these results suggest that a high-intensity FLS with a systematic 2-year follow-up can be cost-effective, especially when patients attend follow-up visits. They also highlight the importance of understanding the behaviours and factors that surround follow-up compliance in time since secondary prevention means that they are at high risk of re-fracture.

5.5.3 Introduction

Fragility fractures arise in both women and men and are associated with the chronic disease of osteoporosis (1, 2). These fractures entail significant morbidity and increase the risk of mortality (3, 4). Anti-osteoporosis drugs aim to inhibit the bone turnover process or promote bone formation in order to reduce the risk of fragility fractures, which is increased in individuals with a first fracture event (5, 6). These events should lead to clinical assessment and management to prevent subsequent fragility fractures according to guidelines (7). After many reports on the suboptimal management of fragility fractures in the general population, a plethora of secondary fracture prevention interventions have been studied to help decrease the re-fracture rate (8, 9). The Fracture Liaison Service (FLS) has emerged as one of the most promising options, especially when implemented with high-intensity type of intervention (10). Our research team built a high-intensity FLS allowing for the investigation of bone fragility, treatment initiation, and also integration of patients to a longitudinal systematic follow-up with increased access to care (11). Results showed that bone mineral density (BMD) investigation and treatment initiation rates were above 80%, with a re-fracture rate of less than 5% over two years of follow-up (12). Additionally, more than 55% of patients were still on treatment after 2 years, and more than 60% were adequately taking the medication (13). These results are superior to previously published evidence on usual care (14).

Regarding the effect of the two-year systematic follow-up, our hypothesis was that there would be three distinct groups of patients' behaviour in terms of longitudinal healthcare use. After identifying trajectory groups of follow-up compliance, the present study aimed to evaluate the cost-utility of the FLS by comparing trajectory groups to usual care with our clinical dataset complemented with published literature.

5.5.4 Methods

The intervention

A Fracture Liaison Service (FLS), the Lucky Bone™ (LB-FLS), was implemented as a prospective cohort study in two hospital-based outpatient orthopedic clinics with the aim to prevent subsequent fractures. The design and baseline descriptive results of the cohort have been the subject of another publication (11). Five-hundred-thirty-two fragility women and men of 40 years of age or older with a fragility fracture were recruited. A fragility fracture was defined as a fracture occurring from minimal or no trauma such as a fall from standing height (excluding body sites extending beyond

the neck, the wrist and the ankle). The intervention consisted of the investigation of participants for bone fragility, the initiation of treatment when appropriate or referral to a bone specialist, and the integration to a systematic follow-up over a two-year period. The FLS followed the Canadian guidelines of fragility fracture management (7). Management was multidisciplinary, but mostly performed by clinical nurses supervised by a clinical nurse specialist. Demographic and clinical data were prospectively collected by FLS personnel including medical and medication history. Blood tests, BMD testing and a spine radiography were ordered at baseline. BMD tests were performed outside of the hospital and were measured with dual-energy x-ray absorptiometry (DXA) technology.

Provincial administrative data on medical services, hospitalizations and community pharmaceutical services were retrieved for the duration of the study (Régie de l'assurance maladie du Québec and MED-ECHO). In consenting participants, data on privately-covered pharmaceutical claims was obtained from the ReMed registry (15). The study was approved by the CIUSSS Nord-de-l'Île de Montréal ethics research committee and by the Commission d'Accès à l'Information du Québec. Enrolled patients provided signed informed consent.

Trajectories of follow-up compliance to care

The authors' interest was the impact of the two-year systematic follow-up. With the hypothesis that there are three distinct groups of healthcare behaviour in patients, group-based-trajectory modeling (GBTM) (16, 17) was used to identify these groups. The analysis led to the identification a first trajectory group where patients in the FLS were predicted to have optimal compliance to care ("high followers" [HF]), a second trajectory group with patients presenting an intermediate compliance to care pattern (or "intermediate followers" [IF]), and a third trajectory group where patients were predicted to have low compliance to care (or "low followers" [LF]) (18).

Cost-utility analysis

A cost-utility analysis was performed with a healthcare system perspective by comparing costs and quality-adjusted life years (QALYs) between the three follow-up compliance trajectory groups from the LB-FLS to a simulated usual care cohort. This analysis was conducted with Markov decision analytic models. Proportions and costs related to the intervention such as BMD testing,

osteoporosis drugs, FLS personnel schedule and salary, blood tests, fracture distributions and patterns of drug use were drawn from the FLS databases. The ratio of incremental costs to incremental utility or health effect (ICUR) was measured to assess the cost-utility of each follow-up compliance trajectory compared to usual care, but also by combining all trajectories to assess the overall cost-utility of the program over usual care. A lifetime horizon using cycles of two years each was modelled because follow-up compliance trajectories were identified using the two-year follow-up FLS data. A willingness-to-pay (WTP) threshold of \$50,000 per QALY gained was used (19).

Decision analytic model

Markov decision analytic models presented 11 health states simulating the transition of a cohort of patients starting at 63 years old, which is the mean age of the LB-FLS cohort, until 105 years of age (21 cycles of 2 years). Although guidelines promote identification of patients as young as 50 years old, we adopted this older age at entry to better represent real-world patterns, since rare are the fragility fractures in individuals younger than 60 years. There were four initial health states according to the type of initial fragility fracture (hip, humerus, wrist, other). Then, transition probabilities derived from the proportions of treatment and persistence to treatment allowed patients to move from one state to another until the absorbing health state of death. Because the LB-FLS was implemented in outpatient orthopedic clinics, participants were younger than usual fragility fracture cohorts since major fractures such as of the hip, which occur in older individuals, are often found on hospital wards or emergency units. Because of this, we assumed the life expectancy of our cohort to be longer and allowed two subsequent fracture events in the model, as the subsequent fracture risk increases with the occurrence of previous fragility fractures (Fig. 1) (6). Model parameters and sources are found in Table 1. The software TreeAge Pro Healthcare Module 2019 (TreeAge Software Inc., Williamstown, MA) was used to conduct analyses.

Model assumptions

The primary assumption made in this model was that the first health state was defined as the first fragility fracture event in time. A second model assumption made was that subsequent fragility fractures were either of the hip, the humerus or the wrist. These sites were selected because they each represent distinct categories of fracture in terms of subsequent fracture risk and costs; hip alone because of its impact on mortality (4), humerus because of its high cost and morbid impact,

and wrist because it represents an extremity fracture with less associated costs and consequences (forearm, ankle, ribs). As assumed in a previously published economic model (20, 21), vertebral fractures (~8% of patients) were not represented in this model since it was not possible to distinguish whether it was a remote radiographic vertebral compression or clinical vertebral fracture - they are identified from radiology reports or clinically identified from symptoms. Moreover, vertebral fractures are underdiagnosed in clinical practice per their asymptomatic feature, which can lead to an underestimation of their burden and bias the estimate (22).

Assumptions were made regarding osteoporosis drug treatment, where it was assumed that the majority of patients were treated with oral antiresorptive therapy (risedronate or alendronate) because it was the case for 90% of our patients. Also, bisphosphonates are the most prescribed osteoporosis drugs (5). It was assumed that patients persistent with treatment did so for two cycles as approximately 50% of our patients remained treated after two years in the LB-FLS, and that risk reduction was ongoing up to five cycles from residual effect of the drug (23). Only treated and persistent patients had fracture risk reduction in time because optimal drug use is necessary to incur drug benefit. As a high correlation between drug persistence and adherence was previously found (13), it was assumed that persistent patients had a prescription filling rate >80% over time (optimal adherence). Costs specifically related to FLS such as spine X-rays, BMD tests and blood tests were assumed to be additional compared to usual care patients because it was reasonable to suppose that other tests for usual health follow-up would be the same between FLS and usual care patients.

Model inputs

The probabilities derived from the LB-FLS cohort study included: initial proportions of fragility fractures by fracture sites, predicted probabilities from GBTM to identify trajectory groups, probabilities of having a BMD test performed, and probabilities of osteoporosis treatment and persistence to treatment by trajectory group. The probabilities of treatment were measured by identifying the number of patients that received a prescription in the LB-FLS and that filled the prescription in community pharmacies over the three months following baseline. This group of initiating patients was then selected to measure a two-year persistence rate, defined as the cumulative prescription refills over time. Persistence was measured using survival analysis with a 60-day grace period (censoring on death dates, first date of hospital stays of 15 days or more, end

of drug insurance coverage or end of follow-up). Detailed methodology regarding the measurement of treatment initiation and the persistence rate in the FLS was previously published (13).

Probabilities for the usual care group were not derived from the LB-FLS cohort study; most were obtained from Canadian scientific literature and included the following: the probability of BMD testing, treatment and persistence to treatment, the fracture risk reduction following treatment, subsequent fragility fracture risk in the population, mortality, and health-related quality of life (4, 14, 24-26). Because a majority of patients were treated with risedronate or alendronate, the relative risk reduction of subsequent fragility fracture following the use of bisphosphonates was obtained from a systematic review and meta-analysis (5). The probabilities of subsequent fragility fractures were derived of two large population-based studies conducted in the United-States and Denmark because the LB-FLS study was not powered to gather such data. Additionally, these data were recent and detailed (27, 28). Gender-specific subsequent fragility fracture risks according to the site of the initial fracture were obtained from Hansen et al. (2015) (28), then weighted according to the FLS's gender distribution, which is similar to other fragility fracture populations. Thereafter, these risks were adjusted for subsequent fracture rates over two years with the data of Balasubramanian et al. (2019) (27). Mortality rates varied according to age using Quebec population census data (26). It was also assumed that the probability of death after a hip fracture was increased over a cycle following the fracture event (4). Health-related quality of life was obtained using age-specific utility weights according to the incident fracture site from published utility weights and values (29-31).

Costs derived from the LB-FLS cohort included; the mean intervention cost per patient, physician fee-for-service claims for the treatment of fractures, and osteoporosis drugs. The FLS costs per patient accounted for workload management (scheduling, consultations and follow-up with physicians, file tracking, maintaining patients' records), the salary of a clinical nurse specialist in charge of managing the clinical nurses and overseeing FLS procedures, a spine x-ray, clinical nurse's salary per visit and blood testing. Salaries were obtained from nurses' wage scales of the 2016-2020 Quebec union collective agreement for nurses (2018-04-01 to 2019-04-01 rates). The fixed costs of BMD testing and spine X-ray were derived from a mean cost per FLS patient using medical codes from the RAMQ medical specialists' manual and physician-billing medical services administrative data (32, 33). Blood tests' costs were obtained from a list of laboratory costs in the LB-FLS study's main hospital site supported by data from the Quebec directory and measuring

system procedures of medical biology (2017-2018). Mean physician fee-for-service cost per patient was measured using medical services administrative data for inpatient and outpatient services exclusively related to fracture ICD codes and procedures. This mean cost was obtained for the four categories of fracture sites and was applied to both the fragility fracture patients of the FLS, and the usual care cohort. Osteoporosis drugs dispensation costs were obtained from the mean cost per FLS patient measured with pharmaceutical services data for risedronate (35 mg per week) or alendronate (70 mg per week) over the two years of follow-up. In discontinuing patients, the mean drug cost for two years was reduced by 50%, likewise to the persistence rate measured in the LB-FLS. Costs related to calcium and vitamin D supplementation were not included in the analysis as they can be purchased out of pocket instead of being covered in addition to the assumption that they were not clinically effective at preventing fractures (34).

Costs not derived from the LB-FLS cohort included acute care mean costs for fractures (hospital care). They were obtained according to the subsequent fracture site using the Ontario Case Cost initiative per Case-mixed group definition (2017-2018) (35). These costs include direct costs (provision of care including nursing, diagnostic imaging, pharmacy and laboratory tests) as well as indirect costs (administration, finance, human resources and others related to running hospitals). These costs were applied to all subsequent fractures, except for wrist fractures, where it was assumed that only 31% necessitated hospital acute care (36).

The LB-FLS being a one-time intervention over one cycle of 2 years in the model, most of probabilities and costs were applied once at the beginning of the simulation. Probabilities for re-fracture and death were recurrent over all cycles. As explained above, the reduction of fracture risk following osteoporosis treatment was applied to five cycles and osteoporosis drug costs applied to two cycles. Fracture-related costs (medical services and hospital) were applied after each fracture event. Costs were expressed in 2018 Canadian dollars. Costs and benefits were discounted at 1.5% as recommended by Canadian and provincial agencies (37, 38).

Sensitivity analyses

Beforehand, in order to validate our simulated usual care cohort, the LF trajectory group was used as a second control group since it was believed that its costs (subtracting FLS's) and effectiveness would be similar to that of usual care. Thereafter, the robustness of the model was assessed with one-way deterministic sensitivity analyses. Because the LB-FLS cohort was young and mainly

sustained wrist fractures, the proportion of hip fractures was increased to 10% to evaluate the impact of managing an older cohort. As there is gradually a shift toward the use of more expensive osteoporosis drugs, such as zoledronic acid, denosumab or teriparatide, the mean cost of drugs was doubled and tripled. The re-fracture risk reduction was decreased to a minimal scenario of 30% risk reduction (RR 0.7) (5). It is also reasonable to assume that it will not be possible to apply such an intensive care model in a real-life scenario. Thus, one sensitivity analysis was performed where 25% of FLS costs were decreased. Shorter time horizons were also modelled (10 and 20 years). Finally, discount rates of 0%, 3% and 5% were modelled as recommended.

Uncertainty of the model was also assessed using probabilistic sensitivity analysis with a Monte-Carlo simulation with 5000 iterations. Scatter plots with probabilities of being either cost-effective according to a \$50,000 per QALY gained threshold, dominant or dominated were presented. Results were also summarized with acceptability curves, which give the proportion of simulations that are cost-effective to the selected threshold.

5.5.5 Results

The LB-FLS cohort consisted of 532 participants, almost 86% being women with a mean age of 63 (± 11) years. Three trajectory groups of follow-up compliance were predicted; 48.4% of patients were classified as HF, 28.1% as IF, and 23.5% as LF. Overall, the intervention was superior in terms of probability of treatment, BMD testing and persistence to treatment over two years (Table 1). These probabilities, as well as two-year mean FLS costs (\$300 and \$446 according to the follow-up trajectory), increased from the LF to the HF trajectory groups.

As shown in Table 2, the HF and IF groups were cost-effective compared to usual care with ICURs of \$3,600 and \$22,000 per QALY gained. The LF group was not cost-effective compared to usual care using the same threshold (\$74,000 per QALY gained). HF and IF groups dominated the LF group as their average costs were lower and average benefits were higher. Overall, the FLS strategy, which combines the three follow-up compliance trajectory groups, was cost-effective with an ICUR of \$8,500 per QALY gained (\$242 for 0.03 QALY gained). For every 1000 patients with the FLS intervention, 20 fractures (9 of the hip) were prevented compared to usual care. When 1000 patients had a HF trajectory of follow-up, up to 29 fractures (13 of the hip) could be prevented compared to usual care.

The sensitivity analysis using the LF trajectory group as reference instead of the usual care group led to results similar to the usual care comparisons, although average costs were marginally higher (+ \$81). Results of deterministic sensitivity analyses are presented in Table 3. Most of scenarios led to the previously mentioned conclusions, which were that the HF and IF groups as well as the entire FLS, but not the LF group were considered cost-effective compared to usual care. Increasing osteoporosis drug costs (+200%) rendered the IF group not cost-effective with respect to usual care. A 30% fracture risk reduction with treatment (RR 0.7) increased incremental costs and decreased incremental benefits. Varying time horizons were in line with a cost-effective scenario for the FLS, but showed variability between HF and IF/LF groups when <20 years.

Combined with the deterministic sensitivity analysis, the probabilistic sensitivity analysis illustrates the robustness of the base case results in Figures 2 and 3. Compared to usual care, ICURs were less than the WTP threshold in 98.5%, 79.2% and 36.2% of simulations for the HF, IF and LF groups, respectively. Overall, 93.4% of simulations were less than the WTP threshold for the entire FLS compared to usual care (Supplemental Table 1). The acceptability curves show that at the WTP threshold, more than 75% of simulations are cost-effective for the HF and IF groups, as well as the FLS. More than 80% of simulations were cost-effective for the FLS compared to usual care at approximately a \$20,000 per QALY gained ratio.

5.5.6 Discussion

The LB-FLS is a high intensity secondary fracture prevention program engaging patients into a two-year systematic follow-up with medical visits. Whether attending these visits influence the economic impact of the intervention is of interest. After identifying three levels of follow-up compliance with trajectory modeling, it was found that for a cohort of 1000 patients with a high or intermediate level of follow-up attendance, 13 to 29 fractures were avoided, 20 to 40 QALYs were gained at \$3,600 to \$22,000 per QALY gained, which is much lower than the selected WTP threshold of \$50,000 per QALY gained. Because >75% of patients were part of the HF and IF groups, the overall FLS was found to be highly cost-effective (less than \$9,000 per QALY gained) even when considering that almost 24% had a low follow-up compliance trajectory in time. These results were recurrent in more than 75% of simulations. Our results illustrate the necessity to qualitatively study patient behaviours regarding study participation in time. Understanding these

patterns of behaviour might help target individuals with a LF trajectory in order to increase the cost-saving potential of the intervention.

Inflated osteoporosis drug costs were a source of important estimate variation. However, a scenario where all patients are taking injectable antiresorptive or anabolic therapies is not yet to be foreseen in the Canadian fracture population. The variation in costs and benefits observed when using a higher relative risk of re-fracture supports that long-term and adequate use of treatment is an essential component of the intervention. Dominating and dominated scenarios for trajectory groups compared to usual care were obtained with time horizons of 10 and 20 years. However, these estimates were derived from small incremental costs and benefits, and may not reflect reality. The preserved cost-effectiveness estimates for all simulated time horizons obtained from the entire FLS seem to be the most plausible results.

In a similar study to ours, a cost-utility analysis (lifetime horizon) was conducted in a cohort of patients followed in a high-intensity FLS, mostly with extremity fractures using results from a randomized clinical trial and a simulated usual care group in Canada (39). Their intervention was found to dominate an active control group and usual care. However, despite reporting that the intervention was implemented with a 24-month follow-up period, treatment and BMD testing rates over only a 6-month period were used to conduct the economic analysis. Thus, it is possible that the 24-month intervention will incur higher FLS costs and possibly lead to a less cost-saving scenario. Two Australian cost-effectiveness studies have reported on the economic impact of high-intensity FLSs compared to usual care (patients' mean age of 66-67 years), with follow-up periods of 2-4 years (21, 40). With short time horizons (5 and 10 years), their base case ICERs were of Australian dollar (AUD) \$17,291 and \$31,749 per QALY gained. Cooper et al. simulated a 20-year time horizon, which led to an ICER lower than AUD \$10,000 per QALY gained (21), similarly to our results. Yong et al. published a cost-effectiveness study of a FLS with a moderate level of intervention (identification, education and referral) compared to usual care in a Canadian setting (lifetime horizon). Interestingly, when adding an investigation component to the FLS, their base case ICER dropped from \$19,132 to \$5,720 per QALY gained (41). This aligns with our results in terms of intensity of intervention, where more compliance or access to care increased the benefits of the intervention. A recent systematic review of the literature reported that FLS interventions were either cost-effective or cost-saving regardless of the country or level of intervention (20).

A strength of this study is that most of the model parameters come from one population instead of building a model drawing from multiple sources in the literature, hence decreasing the variability of estimates. Using these data, we were also able to validate the simulated usual care cohort with our LF trajectory group, which both yielded close results; the overall costs estimates had a difference of less than 100\$ and yielded the same utility estimates. Moreover, many parameters were conservative. The probabilities of DXA screening and treatment initiation used to model the usual care group were derived from studies of Canadian populations published between 2008 and 2011, and other evidence suggests that these numbers could be lower (<30%) (42). The re-fracture risk was the same regardless of the first or second re-fracture in transition probabilities, while it is known that re-fracture risk increases with age and fracture history (6). Although osteoporosis treatment efficacy was only applied to treated and persistent patients, it was assumed that patients could be persistent to treatment up to 4 years after baseline in the FLS. However, it was found that half of discontinuing patients would re-initiate treatment during the year following discontinuation (13). Also, potential efficacy of treatment in non-persistent patients at two years in the FLS was not considered, while there may have been patients persistent to treatment over a long period of time and prevented subsequent fragility fractures not accounted for. Finally, no reduction of mortality was assumed from treatment (43). These factors could all have led to more benefit from the intervention, resulting in a greater economic impact.

Several limitations apply to this study. Data derived from the LB-FLS cohort is not randomized evidence and the usual care group was simulated. It is also conducted from one provincial health system in Canada, which can limit the external validity of the results. This study only reported on healthcare costs and not loss of productivity or societal costs to run the economic analysis, which could have favored the intervention by preventing societal costs that are a consequence of subsequent fractures. Furthermore, because of the controlled environment, it is possible that the intervention will be less intensive in a real-life scenario, thus decreasing its benefit over time. However, this might also decrease the costs per patients and lead to a similar cost-utility ratio. A first fracture event was assumed for our simulated cohort but the data was derived from a cohort with treatment failure (~20%) and previous fracture history (~30%). However, the rates of treatment initiation and two-year persistence to treatment did not significantly differ according to these factors. Regarding persistence and adherence to treatment, not knowing the reasons for non-persistence and/or non-adherence is another limitation. With the primary objective of evaluating

the economic impact of belonging to a trajectory group of follow-up care inside a high-intensity FLS compared to usual care, two-year cycles were used in the model, which can be considered unusual. Given the chronic nature of osteoporosis and its substantial impact on morbidity, it was deemed important to consider the entire length of the intervention (24 months) to predict the trajectory groups. To model trajectories of care over a year instead of two years would not have helped capture the long-term effectiveness of the FLS program. Besides, it was possible to derive data for this cycle length. The model did not account for adverse events related to osteoporosis treatment since a systematic review published by the National Institute of Health Research found that pooled results of risedronate/alendronate against placebo trials had no significant difference in terms of adverse events (44). Finally, inpatients were not recruited in the LB-FLS, which might explain the younger cohort with a low proportion of hip fractures. To account for this, a sensitivity analysis with a higher proportion of hip fractures was performed.

5.5.7 Conclusions

This study aimed to assess the cost-utility of a high-intensity FLS according to patients' trajectory of follow-up compliance over time compared to a simulated usual care. Using the LB-FLS's clinical data complemented with published evidence, the entire FLS was found to be cost-effective, specifically in patients with a high and intermediate pattern of follow-up participation. As populations targeted by these programs already sustained a fragility fracture, it is important to understand the behaviours that can undermine access to care in order to ensure that the intervention is beneficial in preventing subsequent fractures and, consequently, sparing additional societal health expenses.

5.5.8 References

1. Cauley JA. Public health impact of osteoporosis. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2013;68(10):1243-51.
2. National Institutes of Health (2001) NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy, March 7-29, 2000: highlights of the conference. *South Med J.*94(6):569-73.
3. Haentjens P, Magaziner J, Colon-Emeric CS, Vanderschueren D, Milisen K, Velkeniers B, et al. Meta-analysis: excess mortality after hip fracture among older women and men. *Ann Intern Med.* 2010;152(6):380-90.
4. Ioannidis G, Papaioannou A, Hopman WM, Akhtar-Danesh N, Anastassiades T, Pickard L, et al. Relation between fractures and mortality: results from the Canadian Multicentre Osteoporosis Study. *CMAJ.* 2009;181(5):265-71.
5. Saito T, Sterbenz JM, Malay S, Zhong L, MacEachern MP, Chung KC. Effectiveness of anti-osteoporotic drugs to prevent secondary fragility fractures: systematic review and meta-analysis. *Osteoporos Int.* 2017;28(12):3289-300.
6. Ahmed LA, Center JR, Bjornerem A, Bluic D, Joakimsen RM, Jorgensen L, et al. Progressively increasing fracture risk with advancing age after initial incident fragility fracture: the Tromso study. *J Bone Miner Res.* 2013;28(10):2214-21.
7. Papaioannou A, Morin S, Cheung AM, Atkinson S, Brown JP, Feldman S, et al. 2010 clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada: summary. *CMAJ.* 2010;182(17):1864-73.
8. Walters S, Khan T, Ong T, Sahota O. Fracture liaison services: improving outcomes for patients with osteoporosis. *Clin Interv Aging.* 2017;12:117-27.
9. Wu C-H, Tu S-T, Chang Y-F, Chan D-C, Chien J-T, Lin C-H, et al. Fracture liaison services improve outcomes of patients with osteoporosis-related fractures: A systematic literature review and meta-analysis. *Bone.* 2018;111:92-100.
10. Ganda K, Puech M, Chen JS, Speerin R, Bleasel J, Center JR, et al. Models of care for the secondary prevention of osteoporotic fractures: a systematic review and meta-analysis. *Osteoporos Int.* 2013;24(2):393-406.
11. Senay A, Perreault S, Delisle J, Morin SN, Raynauld JP, Banica A, et al. Rationale, study design, and descriptive data of the Lucky Bone Fracture Liaison Service. *Arch Osteoporos.* 2019;14(1):19.
12. Senay A, Perreault S, Delisle J, Morin SN, Fernandes JC. Performance of a Fracture Liaison Service in an Orthopaedic Setting: A Report of Key Indicators and Improvement of Longitudinal Outcomes. *J Bone Joint Surg Am.* 2019.
13. Senay A, Fernandes JC, Delisle J, Morin SN, Perreault S. Persistence and compliance to osteoporosis therapy in a fracture liaison service: a prospective cohort study. *Arch Osteoporos.* 2019;14(1):87.

14. Bessette L, Ste-Marie LG, Jean S, Davison KS, Beaulieu M, Baranci M, et al. The care gap in diagnosis and treatment of women with a fragility fracture. *Osteoporos Int.* 2008;19(1):79-86.
15. Réseau Québécois de Recherche sur les Médicaments (RQRM). reMed : Data Registry for Prescribed Medications / Banque de données sur les médicaments d'ordonnance. Available from: www.rqrm.ca/plateformes/optimisation-de-l-usage/64-4-remed-data-registry-for-prescribed-medications-banque-de-donnees-sur-les-medicaments-d-ordonnance.html. Accessed 5 June 2018.
16. Nagin D. *Group-based Modeling of Development*. Cambridge, MA: Harvard University Press; 2005.
17. Nagin D. Analyzing developmental trajectories: A semiparametric, group-based approach 1999; 4:[139-57 pp.].
18. Senay A, Fernandes JC, Delisle J, Morin SN, Perreault S. PMS51 TRAJECTORIES OF FOLLOW-UP COMPLIANCE AND THEIR PREDICTORS IN A FRACTURE LIAISON SERVICE. *Value Health.* 2019;22:S702-S3.
19. Neumann PJ, Cohen JT, Weinstein MC. Updating cost-effectiveness--the curious resilience of the \$50,000-per-QALY threshold. *N Engl J Med.* 2014;371(9):796-7.
20. Wu CH, Kao IJ, Hung WC, Lin SC, Liu HC, Hsieh MH, et al. Economic impact and cost-effectiveness of fracture liaison services: a systematic review of the literature. *Osteoporos Int.* 2018;29(6):1227-42.
21. Cooper MS, Palmer AJ, Seibel MJ. Cost-effectiveness of the Concord Minimal Trauma Fracture Liaison service, a prospective, controlled fracture prevention study. *Osteoporos Int.* 2012;23(1):97-107.
22. Hernlund E, Svedbom A, Ivergard M, Compston J, Cooper C, Stenmark J, et al. Osteoporosis in the European Union: medical management, epidemiology and economic burden. A report prepared in collaboration with the International Osteoporosis Foundation (IOF) and the European Federation of Pharmaceutical Industry Associations (EFPIA). *Arch Osteoporos.* 2013;8:136.
23. Ensrud KE, Barrett-Connor EL, Schwartz A, Santora AC, Bauer DC, Suryawanshi S, 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):1259-69.
24. Fraser LA, Ioannidis G, Adachi JD, Pickard L, Kaiser SM, Prior J, et al. Fragility fractures and the osteoporosis care gap in women: the Canadian Multicentre Osteoporosis Study. *Osteoporos Int.* 2011;22(3):789-96.
25. Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Portrait de l'usage des bisphosphonates et du dénosumab chez les personnes de 50 ans ou plus souffrant d'ostéoporose couvertes par le régime public d'assurance médicaments. Portrait d'usage rédigé par Éric Tremblay. Québec, Qc : INESSS. 2014. p. 99p.

26. Quebec Statistics Institute. Mortality rates according to age groups and gender, 2014-2018. 2019. Available from: <http://www.stat.gouv.qc.ca/statistiques/population-demographie/deces-mortalite/303.htm>. Accessed 1 June 2019.
27. Balasubramanian A, Zhang J, Chen L, Wenkert D, Daigle SG, Grauer A, et al. Risk of subsequent fracture after prior fracture among older women. 2019;30(1):79-92.
28. Hansen L, Petersen KD, Eriksen SA, Langdahl BL, Eiken PA, Brixen K, et al. Subsequent fracture rates in a nationwide population-based cohort study with a 10-year perspective. *Osteoporos Int*. 2015;26(2):513-9.
29. Si L, Winzenberg TM, Palmer AJ. A systematic review of models used in cost-effectiveness analyses of preventing osteoporotic fractures. *Osteoporos Int*. 2014;25(1):51-60.
30. Peasgood T, Herrmann K, Kanis JA, Brazier JE. An updated systematic review of Health State Utility Values for osteoporosis related conditions. *Osteoporos Int*. 2009;20(6):853-68.
31. Hiligsmann M, Ethgen O, Richy F, Reginster JY. Utility values associated with osteoporotic fracture: a systematic review of the literature. *Calcif Tissue Int*. 2008;82(4):288-92.
32. Manuel des médecins spécialistes - Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ). Quebec, Canada. Available from: <http://www.ramq.gouv.qc.ca/fr/professionnels/medecins-specialistes/manuels/Pages/remuneration-acte.aspx>. Accessed 1 April 2018.
33. Manuel des médecins omnipraticiens - Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ). Quebec, Canada. Available from: <http://www.ramq.gouv.qc.ca/fr/professionnels/medecins-omnipraticiens/manuels/Pages/remuneration-acte.aspx>. Accessed 1 April 2018.
34. Sunyecz JA. The use of calcium and vitamin D in the management of osteoporosis. *Ther Clin Risk Manag*. 2008;4(4):827-36.
35. The Ontario Case Costing Initiative (OCCI). Ministry of Health and Long Term Care. Ontario, CA. 2018.
36. Bessette L, Jean S, Lapointe-Garant MP, Belzile EL, Davison KS, Ste-Marie LG, et al. Direct medical costs attributable to peripheral fractures in Canadian post-menopausal women. *Osteoporos Int*. 2012;23(6):1757-68.
37. Institut National d'Excellence en Santé et Services Sociaux (INESSS). Guide de soumission d'une demande à l'INESSS. Direction du médicament. Québec, CA. 2018:17 p.
38. CADTH methods and guidelines. Guidelines for the economic evaluation of health technologies: Canada.2017. Available from: https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/guidelines_for_the_economic_evaluation_of_health_technologies_canada_4th_ed.pdf. Accessed 13 May 2019.
39. Majumdar SR, Lier DA, McAlister FA, Johnson JA, Rowe BH, Beaupre LA. Cost-Effectiveness of Osteoporosis Interventions to Improve Quality of Care After Upper Extremity Fracture: Results From a Randomized Trial (C-STOP Trial). *J Bone Miner Res*. 2019.
40. Yates CJ, Chauchard MA, Liew D, Bucknill A, Wark JD. Bridging the osteoporosis treatment gap: performance and cost-effectiveness of a fracture liaison service. *J Clin Densitom*. 2015;18(2):150-6.

41. Yong JH, Masucci L, Hoch JS, Sujic R, Beaton D. Cost-effectiveness of a fracture liaison service--a real-world evaluation after 6 years of service provision. *Osteoporos Int.* 2016;27(1):231-40.
42. Cui Y, Lix LM, Yang S, Morin SN, Leslie WD. A population-based study of postfracture care in Manitoba, Canada 2000/2001–2014/2015. *Osteoporos Int.* 2019;30(10):2119-27.
43. Bolland MJ, Grey AB, Gamble GD, Reid IR. Effect of osteoporosis treatment on mortality: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(3):1174-81.
44. Davis S, Martyn-St James M, Sanderson J, Stevens J, Goka E, Rawdin A, et al. A systematic review and economic evaluation of bisphosphonates for the prevention of fragility fractures. *Health Technol Assess.* 2016;20(78):1-406.

5.5.9 Tables

Table 1. Model parameters

Parameters	Estimate (SE)[†]	Distribution	Source
Simulated cohort			
Mean age	63	fixed	LB-FLS
Initial fracture site distributions			LB-FLS
Hip	0.038 (0.008)	Beta	
Humerus	0.133 (0.015)	Beta	
Wrist	0.387 (0.021)	Beta	
Other*	0.442 (0.021)	Beta	
FLS trajectories distributions			LB-FLS
HF	0.484 (0.021)	Beta	
IF	0.281 (0.019)	Beta	
LF	0.235 (0.018)	Beta	
Probabilities			
Probability of treatment – usual care	0.350 (0.042)	Beta	(24)
Probability of treatment – FLS [‡]			LB-FLS
HF	0.878 (0.027)	Beta	
IF	0.797 (0.052)	Beta	
LF	0.686 (0.065)	Beta	
FLS	0.822 (0.024)	Beta	
Probability of DXA – usual care [€]	0.280 (0.016)	Beta	(14)
Probability of DXA – FLS			LB-FLS
HF	0.966 (0.013)	Beta	
IF	0.968 (0.018)	Beta	
LF	0.598 (0.043)	Beta	
FLS	0.859 (0.017)	Beta	
Probability of persistence over two years – usual care	0.399 (0.001)	Beta	(25)
Probability of persistence over two years – FLS			LB-FLS
HF	0.669 (0.039)	Beta	
IF	0.428 (0.071)	Beta	
IF	0.298 (0.078)	Beta	
LF	0.556 (0.032)	Beta	
FLS			
Relative risk (95% CI) of fracture reduction with treatment [‡]	0.59 (0.49-0.73)	Lognormal	(5) (23)
Residual effect from treatment after discontinuation [£]	3 cycles	Fixed	
Probability of re-fracture - two years			(27)
Hip			(28)
Hip	0.090 (0.001)	Beta	
Humerus	0.030 (0.0005)	Beta	
Wrist	0.029 (0.0005)	Beta	

Humerus			
Hip	0.054 (0.001)	Beta	
Humerus	0.059 (0.001)	Beta	
Wrist	0.044 (0.001)	Beta	
Wrist			
Hip	0.046 (0.001)	Beta	
Humerus	0.033 (0.001)	Beta	
Wrist	0.060 (0.001)	Beta	
Other			
Hip	0.101 (0.001)	Beta	
Humerus	0.059 (0.0005)	Beta	
Wrist	0.064 (0.0005)	Beta	
Probability of death			(26)
General population	Varies with time	Beta	(4)
Adjusted HR (95% CI) after hip fracture	3.52 (1.54-8.03)	Lognormal	
Costs⁷			
FLS costs – mean for two years			LB-FLS
HF	446.15 (2.32)	Gamma	
IF	376.80 (3.24)	Gamma	
LF	304.51 (3.02)	Gamma	
FLS	388.68 (3.12)	Gamma	
DXA exam - FLS	91.64	Fixed	LB-FLS
Physician fee for service for treatment of fractures (inpatient/outpatient) – mean for two years			LB-FLS
Hip	634.41 (213.78)	Gamma	
Humerus	256.91 (83.86)	Gamma	
Wrist	204.92 (40.61)	Gamma	
Other	242.53 (38.81)	Gamma	
Osteoporosis drugs dispensations ⁸			LB-FLS
Persistent	21.60 (0.13) / month	Gamma	
Non-persistent	Less 50%	Fixed	
Acute care hospital costs (\pm SD)			(35)
Hip	14,951 \pm 17,514	Gamma	(36)
Humerus	10,472 \pm 14,332	Gamma	
Wrist	6,262 \pm 8,570	Gamma	
	(0.31 probability)	Beta	
Utilities (95% CI)			
Age groups			(29)
60-69	0.78 (0.74-0.81)	Beta	(30)
70-79	0.74 (0.70-0.78)	Beta	(31)
\geq 80	0.73 (0.67-0.78)	Beta	
Fracture multipliers			
Hip first year	0.70 (0.64-0.77)	Beta	
Hip subsequently	0.80 (0.68-0.96)	Beta	

Wrist	0.96 (0.86-1.00)	Beta	
Other (includes humerus)	0.91 (0.88-0.94)	Beta	
Discount rate for costs and QALYs	1.5%	Fixed	(37)

Abbreviations: (CI) confidence interval, (DXA) dual-energy x-ray absorptiometry, (FLS) Fracture Liaison Service, (HF) high followers, (HR) hazard ratio, (IF) intermediate followers, (LB) Lucky Bone™, (LF) low followers, (QALY) quality-adjusted life years, (SD) standard deviation, (SE) standard error.

Canadian costs can be converted to US dollars by multiplying by 0.769.

*Mostly ankle and forearm fractures.

†Standard error, except when stated otherwise.

‡Prescribed treatment in FLS and drug dispensed in the 3 months following baseline

€6-8mo FU, assumed that will be similar after two years from the fracture

μMaintained for two cycles in treated and persistent patients.

£Assume two cycles of persistence and three cycles for residual effect of treatment.

γExpressed in 2018 Canadian dollars.

βApplicable for the first two cycles in treated patients.

Table 2. Results of cost-utility analyses according to each follow-up compliance trajectory group and the entire FLS compared to usual care, including the number of subsequent fragility fractures incurred.

	Average costs	Average QALYs	Incremental costs	Incremental QALYs	ICURs	Average % subsequent Hip FF	Average % subsequent FF	Incremental % subsequent Hip FF	Incremental % subsequent FF
Usual care	\$13,139	13.89		Reference		0.136	0.335		Reference
By trajectory group									
Low followers									
Compared to UC	\$13,554	13.89	\$415	0.01	\$74,000	0.134	0.331	0.002	0.004
As comparator*	\$13,220	13.89	Ref.	Ref.	Ref.	0.134	0.331	Ref.	Ref.
Intermediate followers									
Compared to UC	\$13,530	13.91	\$391	0.02	\$22,000	0.131	0.322	0.005	0.013
Compared to LF	\$13,530	13.91	\$309	0.01	\$25,500	0.131	0.322	0.003	0.009
High followers									
Compared to UC	\$13,286	13.93	\$147	0.04	\$3,600	0.123	0.306	0.013	0.029
Compared to LF	\$13,286	13.93	\$65	0.03	\$1,900	0.123	0.306	0.011	0.025
All trajectory groups (FLS)									
Compared to UC	\$13,381	13.92	\$242	0.03	\$8,500	0.127	0.315	0.009	0.020
Compared to LF	\$13,381	13.92	\$161	0.02	\$7,000	0.127	0.315	0.007	0.016

Abbreviations: (Comp.) comparator, (FF) fragility fracture, (FLS) fracture liaison service, (ICUR) incremental cost-utility ratio, (LF) low followers, (QALY) quality-adjusted life years, (Ref.) reference, (UC) usual care.

Canadian costs can be converted to US dollars by multiplying by 0.769.

All estimates were rounded. Differences and ratios were calculated using all decimals (not shown).

*Validation of the simulated usual care reference group for comparison: using the LF trajectory group excluding FLS costs (using DXA probability of usual care) as the reference group.

Table 3. Deterministic sensitivity analyses

Intervention vs UC	Difference – incremental cost (\$)	Difference - QALY	ICUR (\$/QALY)	Interpretation	Difference ICUR from base case (\$/QALY)
HF vs UC					
Base case	147	0.04	3,600	C-E	
Hip fracture initial proportion of 10%	141	0.04	3,800	C-E	+200
OP therapy costs					
+100%	631	0.04	15,400	C-E	+11,800
+200%	1,114	0.04	27,200	C-E	+23,600
RR of re-fracture of 0.7	386	0.03	13,200	C-E	+23,700
Remove 25% of FLS costs	35	0.04	860	C-E	-2,760
Time horizon					
10 years	-278	-0.01	27,800	C-E	+24,200
20 years	-57	0.04	-	Dominant	-
30 years	128	0.04	3,200	C-E	-400
Discount rate					
0%	195	0.05	4,100	C-E	+500
3%	108	0.035	3,100	C-E	-550
5%	68	0.03	2,400	C-E	-1,200
IF vs UC					
Base case	391	0.02	22,000	C-E	
Hip fracture initial proportion of 10%	388	0.02	24,100	C-E	+2,100
OP therapy costs					
+100%	711	0.02	40,000	C-E	+18,000
+200%	1,032	0.02	58,100	Not C-E	+36,100
RR of re-fracture of 0.7	493	0.01	38,600	C-E	+16,600
Remove 25% of FLS costs	296	0.02	16,700	C-E	-5,300
Time horizon					
10 years	199	-0.01	-	Dominated	-
20 years	301	0.02	15,050	C-E	-6,950
30 years	382	0.02	19,100	C-E	-2,900
Discount rate					
0%	415	0.02	20,300	C-E	-1,800
3%	371	0.015	24,100	C-E	+2,100
5%	350	0.01	27,700	C-E	+5,800
LF vs UC					
Base case	415	0.01	74,000	Not C-E	
Hip fracture initial proportion of 10%	414	0.005	81,500	Not C-E	+7,500

OP therapy costs					
+100%	613	0.006	109,500	Not C-E	+35,500
+200%	812	0.006	144,900	Not C-E	+70,900
RR of re-fracture of 0.7					
Remove 25% of FLS costs	339	0.006	60,500	Not C-E	-13,600
Time horizon					
10 years	354	-0.001	-	Dominated	-
20 years	386	0.01	38,600	C-E	-35,400
30 years	412	0.005	82,400	Not C-E	+8,400
Discount rate					
0%	425	0.006	65,900	Not C-E	-8,200
3%	406	0.005	83,700	Not C-E	+9,700
5%	397	0.004	99,600	Not C-E	+25,600
FLS vs UC					
Base case	242	0.03	8,500	C-E	
Hip fracture initial proportion of 10%	237	0.03	9,200	C-E	+700
OP therapy costs					
+100%	633	0.03	22,200	C-E	+13,700
+200%	1,023	0.03	36,000	C-E	+27,450
RR of re-fracture of 0.7					
Remove 25% of FLS costs	145	0.03	5,100	C-E	-3,400
Time horizon					
10 years	-60	-0.01	6,000	C-E	-2,500
20 years	99	0.03	3,300	C-E	-5,200
30 years	229	0.03	7,600	C-E	-900
Discount rate					
0%	277	0.03	8,500	C-E	-100
3%	213	0.025	8,700	C-E	+160
5%	184	0.02	9,100	C-E	+600

Abbreviations: (C-E) cost-effective, (FLS) Fracture Liaison Service, (HF) high followers, (ICUR) incremental cost-utility ratio, (IF) intermediate followers, (LF) low followers, (OP) osteoporosis, (QALY) quality-adjusted life years, (RR) relative risk, (UC) usual care.

Canadian costs can be converted to US dollars by multiplying by 0.769.

All estimates were rounded. Differences and ratios were calculated using all decimals (not shown).

5.5.10 Figures

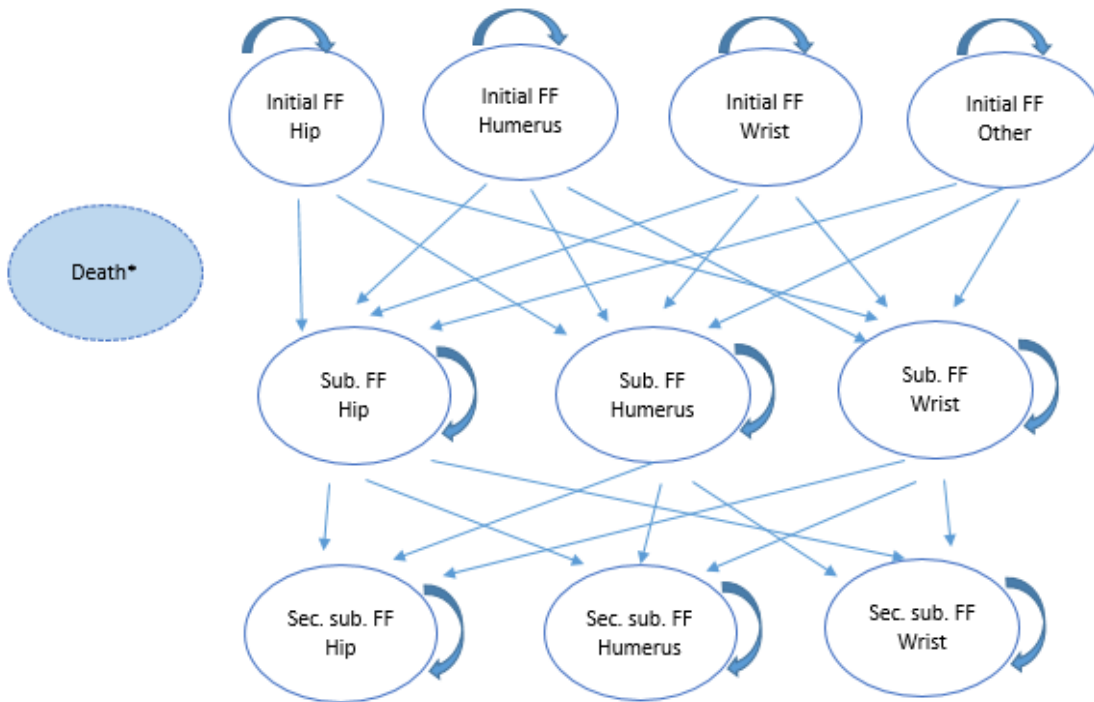


Figure 1. Markov model. All patients enter the incident fragility fracture health states and transition according to probabilities shown in Table 1. A patient can either transition to a subsequent fracture state, death state or stay in its initial health state. A second subsequent fragility fracture state was allowed. The incident fragility fracture refers to the first fragility fracture event in time. Abbreviations: (FF) fragility fracture, (Sec.) second, (Sub.) subsequent.

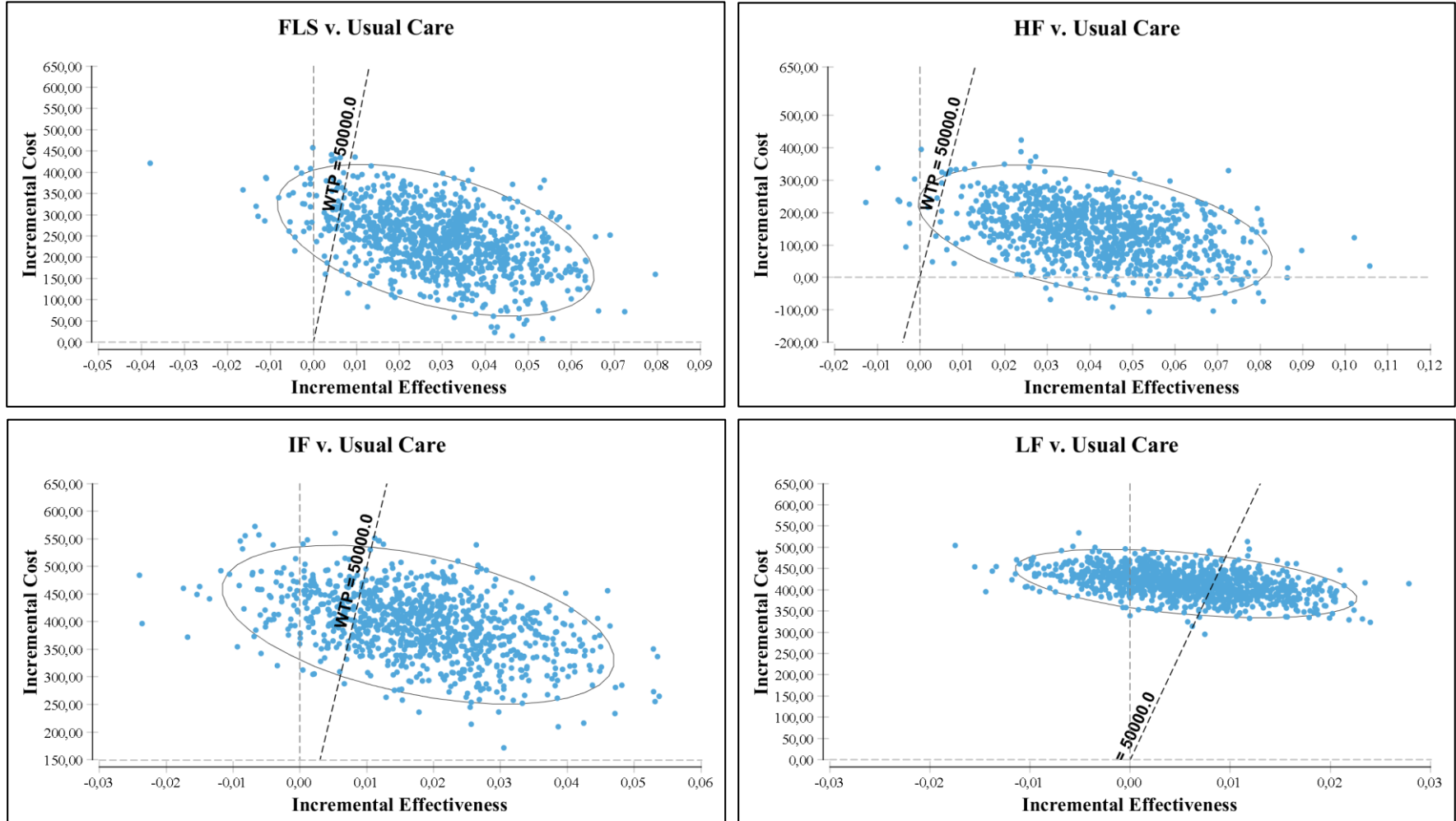


Figure 2. Monte-Carlo simulation probabilistic sensitivity analysis for the entire FLS and the three trajectory groups of follow-up compliance compared to usual care. Abbreviations: (FLS) Fracture Liaison Service, (HF) high followers, (IF) intermediate followers, (LF) low followers, (WTP) willingness to pay.

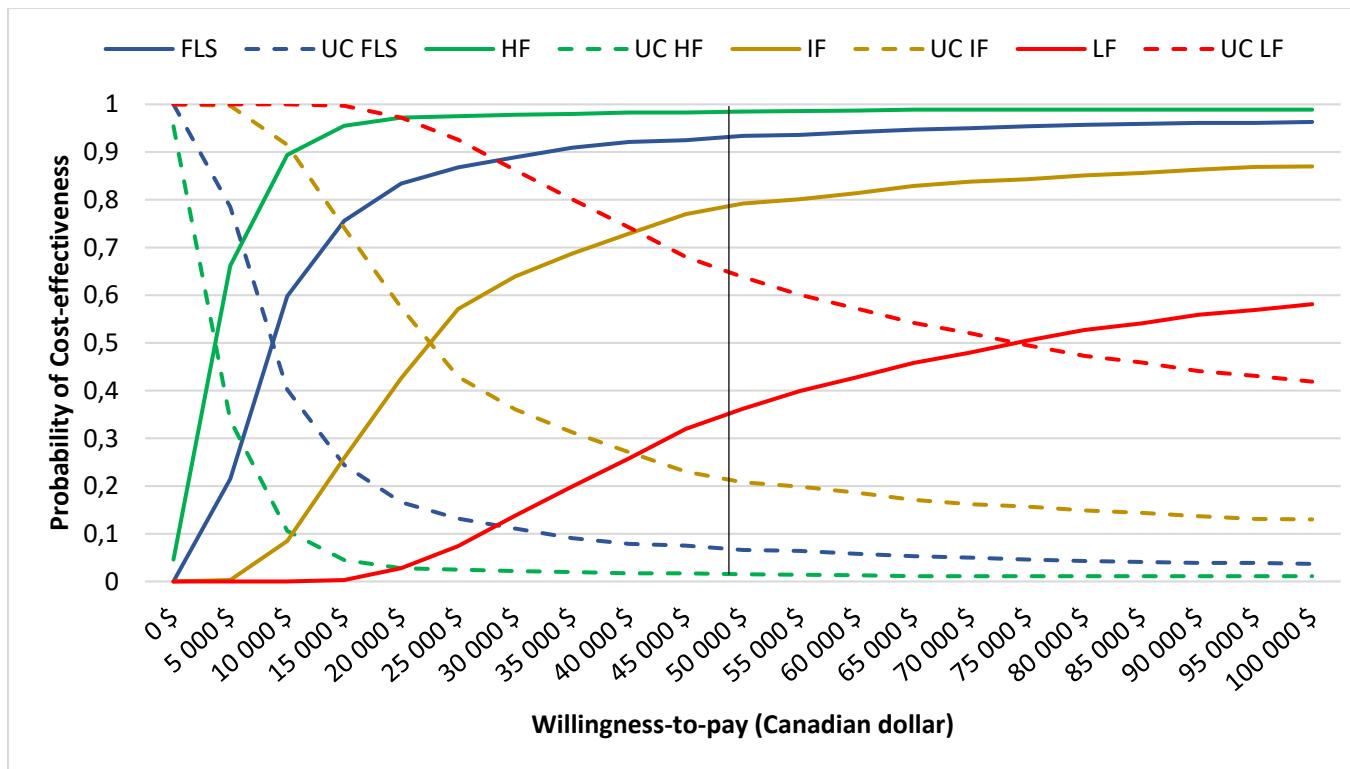


Figure 3. Acceptability curves of the entire FLS and the three trajectory groups of follow-up compliance compared to usual care. Vertical line delimitates the \$50,000 per QALY gained societal willingness-to-pay ratio. Abbreviations: (FLS) Fracture Liaison Service, (HF) high followers, (IF) intermediate followers, (LF) low followers, (UC) usual care.

5.5.11 Supplementary Material

Table S1. Distribution of Monte-Carlo simulation probabilistic sensitivity analysis according to the cost-effectiveness category.

	FLS vs UC (%)	High followers vs UC (%)	Intermediate followers vs UC (%)	Low followers vs UC (%)
ICUR<50,000	93.4	93.9	79.2	36.2
ICUR>50,000	3.7	0.7	14.3	41.8
Dominant	0.0	4.6	0.0	0.0
Dominated	2.9	0.8	6.5	22.0

Abbreviations: (FLS) Fracture Liaison Service, (ICUR) incremental cost-utility ratio, (UC) usual care.

CHAPITRE 6 : DISCUSSION

6.1 RÉCAPITULATIF DES RÉSULTATS

Le programme d'intervention développé, implanté, complété et étudié dans le cadre de cette thèse avait pour but ultime de proposer un modèle québécois pour pallier à l'écart dans les soins dans le cas de l'ostéoporose fracturaire. Ce programme, un FLS nommé Lucky Bone™, est multidisciplinaire et offre une prise en charge personnalisée en identifiant des cas de fracture de fragilisation, en les investiguant pour la fragilité osseuse et en les initiant à un traitement préventif si absence de contre-indication. Finalement, tous les patients étaient intégrés à un suivi systématique de niveau d'intervention élevé sur une période de deux ans. L'utilisation de données cliniques, incluant des biomarqueurs, combinées à des données administratives, l'étude des trajectoires de soins et la modélisation économique de ces trajectoires sont des éléments novateurs de ce projet.

Avec l'objectif d'établir que notre cohorte de patients avait des caractéristiques similaires à une population d'individus avec une ostéoporose fracturaire dans un but de transférabilité, nous avons d'abord rapporté les caractéristiques des participants de la cohorte selon le sexe. En effet, plusieurs caractéristiques sont différentes selon le sexe chez des patients atteints de fragilité osseuse. Les résultats les plus importants de cette partie descriptive se déclinent sous quatre points. Premièrement, l'âge moyen de 63 ans et la grande proportion de fractures indexes de l'avant-bras (> 40%) montrent qu'il s'agit d'une cohorte jeune représentative d'une manifestation précoce de l'ostéoporose en comparaison à plusieurs études dont l'âge moyen des cohortes est plus élevé (65 ans et plus) et qu'une plus forte proportion de fractures de la hanche est présente. Cette observation découle du critère d'inclusion de l'âge (40 ans et plus) et du recrutement limité aux cliniques externes d'orthopédie, alors que les fractures de hanche sont davantage hospitalisées. Deuxièmement, l'évaluation du risque fracturaire au moyen de la DMO indiquait que la proportion des sujets ayant une ostéopénie était de plus de 60% selon le score T fémoral et de plus de 40% selon le score T vertébral de mesure de la DMO. Le risque de fracture prédit par l'outil FRAX pour les fractures majeures était faible (< 10%) chez plus de 48% des participants, alors que ce risque prédit à la hanche était faible (< 3%) chez > 65% des participants. Ces résultats soutiennent la présomption de l'indépendance du diagnostic d'ostéoporose au moyen de la DMO et le risque de fracture de fragilisation. Les différences significatives entre les femmes et les hommes sont les

suivantes : les hommes ont une consommation d'alcool plus élevée (≥ 16 verres par semaine : 15.8% chez les hommes, 6.9% chez les femmes), davantage de comorbidités avec 61.8% des hommes ayant un score de Charlson de ≥ 1 par rapport à 49.3% chez les femmes, et un plus grand nombre de comédications (médiane de 7 pour les hommes vs 5 pour les femmes). Finalement, l'écart dans les soins pour l'ostéoporose fracturaire est reflété par le fait que près de 90% des participants ont accès à un médecin de famille et que moins de 30% des sujets ayant un antécédent de fracture de fragilisation ont reçu une prescription pour un traitement anti-ostéoporotique avant d'intégrer l'intervention.

6.1.1 Indicateurs de performance de l'intervention

En prenant en considération les recommandations de l'IOF et d'Ostéoporose Canada concernant des indicateurs clés de performance (ICPs) pour les FLSs, la première étape dans la mesure de l'impact du programme d'intervention fut de rapporter ces indicateurs clés recommandés par les instances de référence. Les résultats indiquent que plus de 85% des sujets ont été investigués et ont reçu une prescription pour un traitement anti-ostéoporotique suite à leur inclusion dans le FLS. Seulement trois études ont été répertoriées de la littérature sur un FLS avec un niveau d'intervention similaire à celui de notre intervention (173, 175, 183). Ces dernières ont rapporté des taux d'investigation pour la DMO variant entre 84% et 98% et des taux d'initiation de traitement de 72% et 97% dans le temps. Nos résultats, ainsi que les leurs, supportent l'hypothèse qu'un niveau d'intensité d'intervention élevé et un accès continu à des soins dans le temps mène à des ICPs élevés. Toutefois, aucune des études ne compare ces résultats à ceux d'un groupe de contrôle.

En regard à la récurrence de fractures de fragilisation, nous avons obtenu un taux de 2.6 par 100 personnes-années. Avec une approche de calcul actuarielle, nous obtenons un taux global de refracture de 4.8% sur deux ans. Selon les études populationnelles sur les taux incidents de première fracture de fragilisation, des taux variant de 0.5 à 3 par 100 personnes-années sont rapportés, alors que les taux incidents de fractures subséquentes sont de l'ordre de 4 à 10 par personnes-années (18, 19, 21, 24). Le seul FLS similaire au nôtre pour lequel un résultat de récurrence de fracture de fragilisation a été rapporté avait un taux cumulatif de fractures subséquentes de 7-8% sur deux ans (211). Cette différence entre notre taux de récurrence de

fractures de fragilisation et celui de Nakayama et coll. pourrait être attribuée à la différence d'âge entre les deux populations, la leur étant plus âgée.

Concernant l'évaluation du changement longitudinal des biomarqueurs osseux, une diminution significative des valeurs sériques du CTX-1 et de l'ostéocalcine entre les niveaux de base et de chaque temps de suivi a été mesurée au moyen des modèles à effets mixtes. Les pourcentages de changement obtenus par rapport au niveau de base indiquent que le seuil ciblé de > 35% a été atteint pour le CTX-1. Dans le but de s'assurer que la diminution de ce marqueur n'était pas imputable à la réparation de la fracture, nous avons subséquemment mesuré la différence de changement dans les valeurs sériques du CTX-1 entre les patients ayant initié un traitement prévenant la résorption osseuse et ceux n'ayant pas initié de traitement selon les données administratives de services pharmaceutiques (objectif secondaire du troisième volet). Nous avons constaté qu'il y avait une différence importante entre ces deux groupes, dont le pourcentage de changement était beaucoup plus élevé chez les individus ayant initié la thérapie prescrite en comparaison aux non-traités (6 mois : 50.6% vs 13.5%, valeur $p = 0.003$; 12 mois : 49.4% vs 19.7%, valeur $p = 0.082$) (284).

Finalement, nous avons noté une légère augmentation des scores de qualité de vie durant le suivi, que nous n'avons pas interprété comme cliniquement significative. À la demande des réviseurs du Journal of Bone & Joint Surgery, il a été souligné qu'il serait possible d'interpréter le fait que nous avons observé un maintien de la qualité de vie comme une réussite de l'intervention. Cette interprétation découlait de l'association entre l'ostéoporose et les fractures de fragilisation et une diminution de la qualité de vie (64, 66). En outre, une amélioration de la capacité fonctionnelle aux sites de fracture a été obtenue de l'évolution des scores moyens des questionnaires DASH, LEM et Oswestry durant le suivi. Toutefois, il n'est pas possible d'inférer que ce résultat est attribuable à l'intervention seule, car il pourrait également s'agir de la période de guérison pour les fractures majeures. Néanmoins, nos résultats sont similaires à ceux de McAlister et coll. (207). Cet ECR (C-STOP) conduit en Alberta avait pour but de comparer des individus d'une cohorte (de 50 ans et plus présentant une fracture de fragilisation des extrémités supérieures) selon l'exposition à une intervention de type éducationnelle comme contrôle dont la coordination était assurée par une infirmière. L'issue primaire de cette étude est le niveau d'adhésion (> 80% des doses prescrites prises) à 12 mois suivants la fracture indexe. Les auteurs ont également comparé la qualité de vie (au moyen du SF-12) et la capacité fonctionnelle (au moyen du DASH) à T0, 12 et 24 mois entre

les sujets ayant une adhésion optimale au traitement et les sujets ayant une adhésion sous-optimale. Malgré que leur conclusion souligne l'absence de différence significative entre les groupes pour ces paramètres, lors de l'évaluation des données rapportées dans l'article, une amélioration des scores SF-12 et DASH dans le temps semble observable, particulièrement pour la capacité fonctionnelle (score médian de 36-50 à T0 qui change à 4.6-6.8 à 12 et 24 mois). Il n'est cependant pas possible de déterminer si ce changement temporel est significatif puisqu'ils n'ont pas testé cette association.

6.1.2 Usage des médicaments pour l'ostéoporose

Le second volet de cette étude visait à évaluer la persistance et l'adhésion aux traitements anti-ostéoporotiques, ainsi que leurs déterminants. Les résultats de ce second volet de recherche montrent que, parmi ceux ayant obtenu une dispensation pour un traitement prescrit dans le trois mois suivants T0, plus de 55% étaient toujours persistant au traitement deux ans plus tard. De plus, près de 60% de ces patients avaient un niveau d'adhésion au-dessus du seuil de 80%.

Les taux de persistance et le niveau d'adhésion obtenus sont supérieurs à ceux rapportés par des études populationnelles nord-américaines récentes chez des patients ayant été exposés à une pratique clinique usuelle. En effet, les taux de persistance pour une période de deux ans varient de 26% à 35% et les niveaux d'adhésion (MPR \geq 80%) entre 26% à 52% (9, 142).

À notre connaissance, au moyen de données administratives, seul un ECR prospectif de 102 patients (femmes et hommes de 45 ans et plus) a rapporté un taux de persistance (période de grâce de 90 jours) et un niveau d'adhésion (MPR \geq 80%) pour un FLS avec une haute intensité d'intervention et un suivi systématique (208). Leurs taux de persistance au traitement à un an et deux ans étaient respectivement de 82% et de 64%. Ces résultats sont similaires à nos analyses de sensibilité avec une période de grâce de 90 jours pour mesurer le taux de persistance au traitement sur deux ans (59.4%). Leur proportion de sujets avec un MPR \geq 80% à deux ans est de 49%. Ce niveau d'adhésion plus faible comparé à nos résultats peut être expliqué par les différences entre les méthodes de mesure pour ce paramètre. Un ECR conduit au Canada chez un groupe de sujets avec des fractures des extrémités supérieures (femmes et hommes de 50 ans et plus) s'est intéressé à l'adhésion aux traitements pour l'ostéoporose sur deux ans de suivi (207). Les sujets étaient randomisés à deux groupes d'intervention, soit par la sensibilisation du patient et une communication au médecin, soit par l'intervention d'une infirmière pour la coordination du service.

Les sujets étaient considérés comme adhérant à leur médication s'ils avaient utilisé plus de 80% des comprimés prescrits. L'adhésion était vérifiée au moyen du témoignage des patients et des données de dispensation en pharmacie. Le niveau d'adhésion à un an était de près de 79% et de 53-67% à deux ans selon l'intervention. Une revue systématique accompagnée d'une méta-analyse a rapporté une moyenne non pondérée de 57% de niveau d'adhésion aux médicaments pour l'ostéoporose avec une différence des risques absolue de 22% (IC 95% [13%-35%]) en faveur du groupe avec une intervention. Par contre, plusieurs éléments peuvent expliquer le niveau d'hétérogénéité des évidences ($I^2=75.8$), dont les temps de suivi variaient de trois à 48 mois, tous les types de devis d'étude étaient inclus dans la méta-analyse, et il y avait différentes façons de mesurer le niveau d'adhésion, allant du témoignage du patient aux données pharmaceutiques (156).

En ce qui a trait à l'initiation de traitement, près de 90% des sujets ayant des données de couverture d'assurance-médicaments selon la RAMQ et ReMed ont reçu une prescription pour un agent anti-ostéoporotique pour une période de deux ans de suivi, et 93% de ces sujets ont obtenu une dispensation du médicament en pharmacie communautaire.

Une étude sur un FLS de type A s'est intéressée à ce paramètre, mais scindé en 1) prescription et en 2) dispensation telle que nous l'avons fait. En trois mois, 71% des patients ont reçu une prescription pour un agent anti-ostéoporotique par l'entremise du FLS et 82% de ces individus ont obtenu une dispensation du traitement en pharmacie (175). En outre, bien qu'il soit possible de se procurer des suppléments de calcium et de vitamine D en pharmacie communautaire sans passer par une ordonnance et le pharmacien, ces suppléments étaient prescrits de facto aux participants du FLS. Le fait que près de 94% de nos sujets ont obtenu une dispensation de suppléments de calcium et de vitamine D découlant d'une prescription était alors révélateur de l'impact de notre intervention.

Compte tenu de l'amélioration de la persistance et de l'adhésion, il était important d'évaluer les prédicteurs de la non-persistance et de la non-adhésion chez notre sous-cohorte suivie dans notre FLS. Après avoir ajusté pour plusieurs facteurs potentiellement confondants, nous avons identifié l'âge, soit d'avoir 59 ans et moins (HR 2.03, IC 95% [1.19-3.48]) ou 80 ans et plus (HR 2.55, IC 95% [1.15-5.66]) par rapport à ceux âgés entre 60 et 69 ans, le tabagisme (HR 2.59, IC 95% [1.66-4.06]), un score de risque de fracture majeure du FRAX de $\leq 10\%$ comparé à 11-19% (HR 1.85, IC

95% [1.11-3.13]), et le manquement d'une visite de suivi (HR 1.93, IC 95% [1.20-3.11]) comme des déterminants de la non-persistance.

Un score T de DMO vertébrale normale par rapport à ostéoporotique (OR 2.56, IC 95% [1.02-6.67]), le tabagisme (OR 4.89, IC 95% [2.09-11.42]) et le manquement à une visite de suivi (OR 2.89, IC 95% [1.41-5.91]) étaient des déterminants significatifs de la non-adhésion.

Du côté de la revue des évidences, une revue systématique récemment publiée (2018) a identifié neuf études observationnelles supportant que le tabagisme courant est un facteur associé à une adhésion sous-optimale aux médicaments pour l'ostéoporose (151). L'une de ces études utilisait des données administratives pharmaceutiques pour mesurer l'adhésion définie comme la persistance au traitement, soit en considérant la durée des prescriptions sur la période de l'étude en allouant une période de grâce équivalant à la moitié du temps des prescriptions. Chez une cohorte de près de 800 femmes australiennes avec un antécédent de fracture de fragilisation et ayant initié un bisphosphonate, le tabagisme était significativement associé à la non-adhésion (persistance) au traitement (HR de 1.82, IC 95% [1.26-2.64]) (285). Une DMO élevée implique un moins grand risque fracturaire, ce qui pourrait rendre les contraintes de temps et de coûts reliées aux traitements plus lourds dans la balance du risque/bénéfice. L'interprétation du risque fracturaire au moyen de la DMO pourrait avoir cet impact de perception du risque diminué, nonobstant un premier événement de fracture reliée à une fragilité osseuse. La relation entre une basse DMO et une plus grande propension à initier un traitement pour l'ostéoporose a précédemment été rapportée : avoir une DMO basse - HR 5.62 (IC 95% [2.59-12.2]) (286). Par contre, à notre connaissance, une seule étude sur les FLSs a mesuré les déterminants de la persistance et de l'adhésion aux médicaments pour l'ostéoporose (208). Cet ECR prospectif australien de 102 patients suivis sur une période de deux ans a rapporté que, mis à part l'âge croissant et le fait d'être caucasien (intervalles de confiance larges), aucun déterminant n'était un prédicteur significatif de la persistance et de l'adhésion au traitement.

Il est possible que les prédicteurs de la non-persistance et de la non-adhésion identifiés dans le cadre de cette étude ne soient pas reliés directement à l'intervention puisqu'il n'y avait pas de groupe de contrôle. Un résultat important qui découle nécessairement du FLS est l'augmentation significative du risque de non-persistance et de non-adhésion chez les patients qui ont manqué au moins une visite durant le suivi par rapport à ceux qui étaient présents à toutes les visites de suivi.

Toutefois, le risque de biais de l'utilisateur sain (*healthy-user bias*) n'est pas à négliger, car il pourrait expliquer ce résultat. C'est pour cette raison que nous avons subséquemment comparé ces groupes de patients pour des caractéristiques à T0 (section 5.3.11, Tableau S1). Les patients ayant manqué au moins une visite de suivi étaient plus vieux (âge moyen de 66.7 versus 62.8 ans), ils avaient aussi une estimation du risque fracturaire de dix ans plus élevé selon l'outil FRAX (score médian pour les fractures majeures de 13% versus 10.5%, score médian de fracture de la hanche de 2.1% versus 1.5%), et un index de Charlson plus élevé (61.2% versus 44.4% des sujets avaient un index de ≥ 1). Ce dernier indiquait que les patients ayant manqué au moins une visite de suivi avaient davantage de comorbidités en comparaison à ceux qui se sont présentés à toutes les visites de suivi. En excluant les retraits de l'étude et les pertes au suivi ($\approx 20\%$), l'index de Charlson devenait similaire entre les deux groupes et les risques de non-persistance (HR ajusté 1.83 (IC 95% [1.11-3.02])) et de non-adhésion (OR ajusté 2.93 (IC 95% [1.38-6.21])) chez les individus ayant manqué au moins une visite de suivi persistaient, ce en ajustant pour l'âge et les scores FRAX. Conséquemment, nos résultats suggèrent que l'intervention avec un suivi systématique et une meilleure rétention des patients durant le suivi contribuerait à une meilleure persistance et adhésion au traitement. Il n'est cependant pas possible de complètement éliminer la possibilité de l'existence de biais dans notre étude. Cet état de fait doit être vérifié dans un cadre d'essai clinique randomisé et contrôlé. D'autres études ont suggéré qu'un accès rapproché à des soins continus sur une période de deux ans et de meilleurs rapports avec un professionnel de la santé pourraient aider à optimiser l'usage des médicaments en ostéoporose ainsi que d'autres maladies chroniques (287, 288).

L'objectif secondaire de ce volet visait à évaluer si l'adhésion aux agents prévenant la résorption osseuse avait un impact sur le niveau sérique du CTX durant le suivi. Les diminutions importantes des niveaux sériques du CTX-1 observées chez les sujets exposés à l'alendronate ou au risédronate (50.6% à 6 mois et 49.4% à 12 mois) supportent les résultats précédemment publiés sur le sujet (116, 120, 289). En fait, le CTX-1 semble être un bon indicateur de l'initiation d'un traitement prévenant la résorption osseuse étant donné la diminution significative de $> 35\%$ chez les individus exposés à l'alendronate ou au risédronate. Il s'agit également d'un moyen rapide et relativement peu cher de suivre l'usage d'un agent prévenant la résorption osseuse. Toutefois, compte tenu de la variabilité dans les résultats, il sera difficile d'entrevoir la possibilité d'utiliser ce marqueur comme indicateur du niveau d'adhésion chez le patient.

6.1.3 Les trajectoires de soins pour le suivi systématique de l'intervention

Les trajectoires de soins consistent en une nouvelle orientation en intervention médicale et en pharmacoépidémiologie. Leur utilisation dans un contexte d'intervention en ostéoporose forme une autre composante novatrice de cette thèse, ainsi que pour la recherche sur l'utilisation des soins et l'optimisation des services de santé. En effet, à notre connaissance, ce projet est le premier à utiliser les trajectoires par *group-based* afin d'identifier des sous-groupes de patients qui se différencient par leurs caractéristiques communes, soit l'utilisation des soins disponibles par la présence aux visites médicales durant le suivi systématique. La technique de trajectoires par *group-based* est relativement nouvelle en recherche pharmacoépidémiologique (290-293). Ce sont surtout des chercheurs en criminologie, en psychologie et en sociologie qui représentent des piliers de la modélisation par trajectoires (218, 273, 294). En plus de permettre de distinguer de façon qualitative et quantitative des schèmes hétérogènes de développement longitudinal avec des mesures cliniques répétées dans le temps, cette méthodologie a pour avantage d'aider à comprendre les raisons de perte au suivi (218). Il serait ainsi possible d'identifier des pistes de stratégies pour cibler les individus qui peuvent le plus bénéficier de l'intervention et d'assurer aussi de meilleurs rapports coût-efficacité.

En considérant que le nombre de visites médicales est un déterminant de la persistance et de l'adhésion, nous avons considéré les trajectoires de soins comme une façon de mieux comprendre l'impact du suivi. Trois groupes de trajectoires distinctes de présence aux visites cliniques durant le suivi ont été prédits selon des utilisations des soins : une utilisation élevée (48.4%), une utilisation intermédiaire (28.1%) et une utilisation faible (23.5%). Subséquemment, près de la moitié des patients avaient une trajectoire d'utilisation des soins d'intermédiaire à faible (un peu plus de 50%) durant le suivi, et ce, lorsqu'exposés à une intervention de haute intensité.

Dans le but de pouvoir identifier les caractéristiques qui différencient les individus qui appartiennent à chaque groupe de trajectoire de soins, nous avons identifié les prédicteurs d'appartenance à chaque groupe au moyen des caractéristiques des patients. Les individus avec une ostéopénie selon la DMO fémorale avaient plus de chance d'appartenir au groupe de trajectoire d'utilisation élevée en comparaison à la trajectoire d'utilisation faible (OR ajusté 2.85, IC 95% [1.60-5.06]). Ce résultat illustre que le DMO est un facteur qui affecte la prise de décision et le comportement des patients vis-à-vis de l'accès aux soins, malgré que l'événement fracturaire index

soit lui-même suffisant pour rendre ces soins nécessaires. En effet, une première fracture de fragilisation est un important prédicteur de refracture (295). Par contre, les scores de risque fracturaire du FRAX ne différaient pas significativement entre les groupes de trajectoires. Ceci suggère que la mesure de la DMO a encore un poids clinique important dans la décision du patient de se conformer aux soins recommandés. Pourtant, le risque de fractures de fragilisation est indépendant de la densité osseuse (51). Une étude qualitative portant sur des issues centrées sur le patient (296), soit en collectant de l'information sur les besoins, préférences et croyances des patients, pourrait éclairer les chercheurs sur cette observation récurrente.

La polypharmacie, soit l'usage de plus de cinq médicaments, est un prédicteur significatif d'appartenir aux groupes de trajectoires d'utilisation élevée (OR ajusté 2.26, IC 95% [1.39-3.66]) et intermédiaire (OR ajusté 2.14, IC 95% [1.19-3.86]) par rapport au groupe de trajectoire d'utilisation faible. Ce résultat peut être expliqué par le fait que ces patients qui ont de multiples conditions de santé à contrôler soient plus enclins à avoir des visites cliniques planifiées et soient plus conscients de la nécessité de se soigner et donc à utiliser les ressources de santé mises à leur disposition. Un autre résultat intéressant souligne que les patients référés à un spécialiste au début de l'intervention ont plus de chance d'appartenir au groupe de trajectoire d'utilisation intermédiaire (OR ajusté 1.98, IC 95% [1.01-3.89]). Ceci expliquerait la pente descendante de cette trajectoire observée qualitativement à la Figure 2 de la section 5.4.10 puisque les patients auraient une tendance temporelle à diminuer leurs visites dans le FLS pour transiger vers le suivi effectué par le spécialiste. De ce fait, ces patients sont probablement pris en charge de façon adéquate, malgré que les soins ne soient pas prodigués par le FLS.

6.1.4 Analyse de coût-utilité des trajectoires de soins

Nous avons initialement planifié une étude coût-conséquence. Toutefois, la variabilité dans l'usage des services et des coûts nous a amené à réfléchir à la possibilité que les patients empruntent des trajectoires différentes comme décrit dans la section ci-dessus. De fait, la présence des trois trajectoires distinctes nous a incité à construire un modèle économique basé sur ces dernières. Ensuite, nous avons évalué le rapport coût-utilité de ces groupes de trajectoires par rapport à la pratique clinique usuelle.

Pour une cohorte simulée de 1000 individus fracturaires avec une trajectoire d'utilisation des soins élevée ou intermédiaire, 13 à 29 fractures seraient évitées, 20 à 40 AVAQs seraient gagnées, ce

pour des ICURs de 3,600\$ et 22,000\$ par AVAQ gagnée par rapport à la pratique clinique usuelle. Avec plus de 75% de la cohorte appartenant à ces deux types de trajectoires de soins, l'impact global de l'intervention en évaluation économique mène à un ICUR de moins de 9,000\$ par AVAQ gagnée. Les analyses de sensibilité probabilistes montrent la robustesse de ces résultats avec > 75% des simulations qui sont coût-efficaces, à l'exception de la trajectoire d'utilisation des soins faible. Ces résultats réitèrent la nécessité d'investiguer et d'approfondir les connaissances sur les comportements des patients vis-à-vis de l'usage des soins de façon temporelle pour les évaluations économiques.

Le paramètre qui fait varier l'estimation de base de façon plus importante est l'augmentation des coûts pour les médicaments anti-ostéoporotiques. Cette analyse de sensibilité a pour but de prendre en compte l'impact des traitements injectables qui sont beaucoup plus chers. Il est toutefois possible que plus de bénéfices soient réalisés par l'ajout de traitements injectables, et ce, malgré l'augmentation des coûts puisque leur usage a été associé à de meilleurs taux de persistance et niveaux d'adhésion chez les patients ostéoporotiques (9). Par contre, ce bénéfice pourrait être contrebalancé par l'effet « *rebound* » de retour du risque fracturaire lorsqu'un patient cesse un traitement injectable, particulièrement pour le dénosumab (129). Le second paramètre qui fait augmenter les ICURs est celui d'utiliser une diminution du risque de refracture faible (30%), ce qui est directement lié au bon usage des médicaments anti-ostéoporotiques, d'où l'importance de concentrer les stratégies de prévention sur l'amélioration de ces paramètres. Une variabilité dans les résultats des trajectoires a été observée lorsque les horizons temporels étaient raccourcis à 10, 20 ou 30 ans, ce qui pourrait être relié à de très petites différences incrémentales dans les bénéfices encourus.

Trois études économiques en santé ont évalué l'impact d'intervention de haute intensité en prévention secondaire des fractures de fragilisation (240, 297, 298). Aucune de ces études n'a utilisé une modélisation basée sur des groupes de trajectoires. Une première étude canadienne utilisait un modèle de Markov pour produire une analyse coût-utilité avec un horizon temporel couvrant la vie entière pour des fractures des extrémités supérieures (240). Les données sélectionnées pour les intrants du modèle venaient d'un ECR pour l'intervention et d'une cohorte simulée comme groupe de pratique clinique usuelle. En fait, cette intervention était dominante par rapport à un groupe à contrôle actif (économie de 333,000\$, sept AVAQs gagnées, neuf fractures d'évitées pour 1000 patients) et le groupe de pratique clinique usuelle (économie de 564,000\$, 14

AVAQs gagnées, 18 fractures d'évitées pour 1000 patients). Ils ont toutefois utilisé des données d'efficacité d'investigation pour la DMO et d'initiation de traitement sur une période de suivi de six mois, malgré la mention d'une intervention sur une période de 24 mois. Il est donc possible que le ICUR obtenu soit moins favorable avec l'intervention de 24 mois, qui pourrait être plus coûteuse. Deux autres études ont été conduites en Australie chez des cohortes de patients plus vieux (âge moyen de 66-67 ans) et des périodes de suivi de deux à quatre ans (297, 298). Ils ont obtenu des ICURs de près de 17,000\$ et de 32,000\$ par AVAQ gagnée pour des horizons temporels de cinq et dix ans respectivement. En modélisant un horizon temporel de 20 ans pour l'une de ces études, le ICUR descendait à 10,000\$ par AVAQ gagnée, ce qui est similaire à notre étude (297). Une étude canadienne récente a évalué le rapport coût-efficacité d'une intervention de prévention secondaire des fractures de fragilisation à intensité modérée (identification, information et référence) en comparaison à la pratique clinique usuelle (242). Pour un horizon temporel couvrant la vie entière, ils ont obtenu un ICUR de près de 19,000\$ par AVAQ gagnée, qui a diminué à moins de 6,000\$ par AVAQ gagnée lorsqu'une composante d'investigation pour la fragilité osseuse était ajoutée. Ceci correspond à nos observations qui relatent que plus une intervention est à un niveau d'intensité élevé, meilleurs en sont les bénéfices découlés. Finalement, une revue systématique de la littérature a rapporté que les FLSs sont soit coût-efficaces ou dominants par rapport à la pratique clinique usuelle, et ce, peu importe le pays ou le niveau d'intervention (233). Cependant, le problème de variabilité dans les interventions et les méthodologies utilisées pour les études de performance reste problématique quant à la validité de cette conclusion.

6.2 FORCES ET FAIBLESSES

6.2.1 Forces

À notre connaissance, très peu d'études évaluatives portant sur des interventions de terrain impliquant une collecte prospective de données cliniques ont procédé au jumelage de ces données avec des données administratives. Pour cette étude, un très grand nombre de variables, et donc de confondants potentiels, ont été mesurées et considérées dans les analyses. Ce programme se distingue également par l'exploration d'issues importantes, mais peu rapportées dans la littérature telles que l'évolution de biomarqueurs osseux, la qualité de vie et la capacité fonctionnelle des patients. L'identification de groupes de trajectoires de soins est également une composante

novatrice dans ce domaine. Les trajectoires de soins représentent de nouvelles avenues d'investigation pour aider à comprendre les comportements humains vis-à-vis des soins afin d'optimiser la pratique clinique et l'élaboration ou l'implantation de services en santé.

L'accès à des données administratives nous permettait non seulement de capturer de l'information non-accessible en contexte clinique, tel que des données d'usage du médicament pour les patients qui manquaient un rendez-vous de suivi, mais également de mesurer certains paramètres autrement que par le témoignage du patient. Nous savons que ces données sont parfois sujettes à des biais de rappel, de désirabilité sociale ou d'un effet de Hawthorne (299-301). Nous avons pu mesurer le taux de persistance et le niveau d'adhésion aux agents anti-ostéoporotiques au moyen de méthodes connues depuis plusieurs années et qui sont validées avec des données de services pharmaceutiques. Le renouvellement des prescriptions est un bon indicateur de la persistance au traitement (208). Toutefois, les données administratives de services pharmaceutiques ne permettent pas de nous assurer que le médicament a bien été consommé par le patient.

Nous avons également pu identifier les fractures de fragilisation subséquentes au moyen d'un algorithme pour les codes diagnostiques des services médicaux des bases de données administratives. Les études épidémiologiques de validation de l'utilisation de codes diagnostique et de procédures médicales pour l'identification des fractures ont rapporté une sensibilité et une validité prédictive positive > 80% pour la plupart des sites de fracture, mais certains sites étaient moins valides. Par exemple, les genoux ont une valeur prédictive positive de près de 60% ou les vertèbres ont une sensibilité autour de 50% (215, 216). Toutefois, les sites les plus récurrents et considérés comme majeurs en ostéoporose avaient de bons paramètres de validité, ce qui diminue le risque de sous-estimation du nombre de fractures et donc de biais d'information.

Du côté de l'analyse économique de l'impact des trajectoires d'adhésion aux visites du suivi systématique, un avantage de notre modélisation est que la source principale de sélection des intrants est le FLS lui-même, au lieu d'utiliser plusieurs sources de la littérature qui augmentent la variabilité de l'estimation. C'est également grâce à ces données que nous avons été en mesure de valider la cohorte contrôle simulée, soit grâce au groupe de trajectoire de d'utilisation des soins faible, pour lequel les données d'efficacité étaient similaires à la pratique clinique usuelle. Nous sommes demeurés conservateurs dans la sélection de plusieurs paramètres qui auraient pu contribuer à obtenir un rapport coût-utilité plus efficace notamment en conservant le même taux de

refracture pour le second événement de fracture subséquente (19). De plus, bien que nous sachions qu'une forte proportion des patients non persistants au traitement le réinitie dans l'année subséquente, nous n'avons pas considéré ce paramètre dans le modèle (302). Enfin, aucun effet de réduction de mortalité du traitement n'a été pris en compte (84).

Ce FLS, de par son niveau d'intervention élevé et son suivi systématique longitudinal, permettait aux participants d'avoir un accès privilégié et continu à des soins dédiés à réduire l'écart thérapeutique en ostéoporose. Ce programme coordonné par des professionnels de la santé pourrait être implanté dans notre système québécois pour faciliter l'accès à des soins appropriés pour les fractures de fragilisation.

6.2.2 Faiblesses

La principale faiblesse de ce programme de recherche réside dans le fait que la cohorte ne bénéficiait pas d'un groupe de contrôle/non-exposé à l'intervention pour évaluer l'efficacité de celle-ci. Il n'était donc pas possible d'évaluer l'efficacité en temps réel de l'intervention. Cette décision avait été prise en fonction des contraintes budgétaires de l'étude, mais également dans un but éthique. Dans d'autres termes, il est connu qu'une fracture de fragilisation augmente le risque de morbidité et de mortalité, et que des traitements efficaces sont disponibles, il n'est donc pas éthique de ne pas intervenir chez les patients qui feraient partie du groupe de contrôle. Nous avons tenté de pallier à cette limite méthodologique importante en utilisant des méthodes statistiques avancées et novatrices selon les objectifs de recherche incluant les modèles à effets mixtes (MEMs), l'imputation multiple et les trajectoires par *group-based*.

Une autre limite de l'étude est la perte au suivi et les données manquantes. Par contre, > 69% et 57% des participants se sont présentés à 2/5 et 3/5 visites de suivi systématique, respectivement, au courant de l'étude. Par ailleurs, afin de contrer cette problématique, plusieurs méthodologies ont été utilisées, soit les MEMs pour les données répétées qui sont des modèles robustes pour les données manquantes, ainsi que l'imputation multiple (262, 265, 266). Le MEM permettait de conserver toutes les données disponibles dans le temps dans les analyses statistiques, tout en prenant en compte la variabilité inter et intra-individuelle. L'imputation multiple utilisée pour les objectifs d'identification des prédicteurs (persistance/adhésion et groupes de trajectoires) est une méthode sophistiquée qui nous a permis d'ajuster pour toutes les variables potentiellement confondantes que nous avons à notre disposition.

Pour le second volet du programme de recherche, nous avons sélectionné les patients ayant initié un traitement dans les trois mois suivants T0 pour l'analyse de l'usage des médicaments pour l'ostéoporose, ce qui diminue la taille de l'échantillon. La rationnelle derrière ce critère de sélection était que nous voulions mesurer la persistance et l'adhésion jusqu'à deux ans suite à l'initiation. Il était donc nécessaire de s'assurer qu'il y avait suffisamment de données administratives disponibles pour ce faire. Nous voulions également mesurer l'impact de l'intervention initiale et qu'il n'y ait pas de contamination par la visite à un spécialiste, des résultats de tests ou une visite subséquente dans le FLS. Il est fort probable que la sélection restrictive des patients pour faire partie de l'analyse de l'objectif secondaire d'évaluation de l'impact de l'usage de traitements prévenant la résorption osseuse sur le changement de valeurs sériques du CTX-1 dans le temps ait entraîné un manque de puissance statistique et contribué à la variabilité de ces résultats. Une plus grande cohorte serait nécessaire pour permettre une inférence statistique plausible.

L'analyse économique ne considérait que les coûts du système de soins de santé québécois, soit en fonction des variables accessibles. Nous n'avons donc pas modélisé l'impact économique en termes de coûts sociétaux. Il est permis de penser que d'avoir considéré ces coûts aurait pu favoriser notre intervention, par exemple, par la diminution des fractures subséquentes et donc des coûts de services de réadaptation. Suite à la prise en considération des résultats d'une revue systématique dans laquelle aucune différence significative pour l'avènement d'effets indésirables entre des patients sous risédronate/alendronate versus placebo n'a été notée, nous n'avons pas considéré les effets indésirables reliés aux agents prévenant la résorption osseuse (303).

L'utilisation de codes diagnostiques CIM-9 et CIM-10 pour identifier des comorbidités peut présenter un risque d'un point de vue de validité interne puisque la sensibilité des codes pour certaines conditions de santé n'est pas très élevée (249, 250), ce qui peut entraîner une sous-estimation des vrais malades. En contrepartie, ces résultats obtenus de données de services médicaux et d'hospitalisations ont été croisés avec les résultats dérivés des données cliniques colligées à T0 au moyen de témoignages des patients et des dossiers médicaux. Ceci a permis d'observer des proportions similaires entre les estimés afin de diminuer la possibilité de biais d'information.

La **validité externe** de ce programme de recherche peut être compromise. Les patients ayant été recrutés en clinique externe d'orthopédie, pas sur les étages en milieu hospitalier ni à l'urgence, la

cohorte n'est pas représentative du bassin habituel de fractures de fragilisation, dont les fractures de hanche et la moyenne d'âge sont plus élevées. Le recrutement de patients âgés de 40 à 49 ans contribue également à nous différencier des autres cohortes fracturaires, puisque les lignes directrices indiquent que le risque ostéoporotique est à surveiller chez les individus de 50 ans et plus. Considérant l'hypothèse qu'une partie des fractures encourues chez les individus de 40 à 49 ans est liée à l'ostéoporose, nous avons décidé d'inclure ces patients dans l'étude. En termes de généralisation des résultats, cette étude a été conduite dans une région urbaine précise de l'île de Montréal au Québec. Particulièrement pour l'étude économique, il est possible que nos résultats ne soient pas transposables à des populations provenant d'autres régions géographiques, tout spécialement à cause des différences au niveau des systèmes de santé. Toutefois, le groupe de trajectoire d'utilisation des soins faible était en corrélation étroite avec les données de soins en pratique clinique usuelle. Selon les données de littérature, il est reconnu que lorsque les patients ont dépassé la période critique des six à 12 premiers mois, ces derniers vont maintenir leur comportement. Malgré la chronicité de la maladie d'ostéoporose, le suivi a été limité à deux ans, ce qui limite l'extrapolation des bénéfices de l'intervention. Enfin, il s'agit d'une intervention très spécifique à haute intensité et avec un suivi systématique longitudinal, ce qui fait que malgré la volonté d'utiliser des issues standards, nous contribuons à la variabilité de l'ensemble des évidences en recherche sur les FLSs.

6.3 PERSPECTIVES DE RECHERCHE

De par la principale lacune de ce programme de recherche, soit le manque d'un groupe de contrôle ou non exposé à l'intervention, un devis acceptable pour évaluer l'efficacité de ce FLS serait l'essai clinique randomisé à composante pragmatique (304). Ce devis permettrait de contrôler pour un biais de confusion de par la randomisation dans les groupes d'intervention et de contrôle. La pratique clinique usuelle est difficile à reproduire en tant que groupe de contrôle puisque tous les sujets sont rencontrés pour valider leur éligibilité à l'étude et que le fait de ne pas notifier à un patient qu'il est atteint d'une potentielle fragilité osseuse n'est pas une pratique éthique et acceptable. De plus, en n'attribuant pas un sujet à une forme d'intervention, ce dernier sait automatiquement à quel groupe il est assigné et le simple aveugle est exclu, ce qui entraîne un risque de biais de sélection. Une intervention de type D, soit l'identification et la sensibilisation du

patient, pourrait être utilisée comme groupe de contrôle (155). Ainsi, le patient serait exposé à une forme d'intervention et il serait disposé à entreprendre des démarches auprès de son médecin pour investiguer sa fragilité osseuse. En outre, les études sur ce type d'intervention n'ont pas rapporté d'avantage significatif de cette stratégie par rapport à la pratique clinique usuelle (153).

Le devis d'ECR pragmatique permettrait également d'obtenir une meilleure validité externe qu'avec un ECR simple étant donné que la sélection des participants est moins exhaustive puisqu'il est permis d'inclure des patients âgés avec de nombreuses comorbidités afin de mesurer la performance de l'intervention en pratique clinique. Ce devis permet d'utiliser une analyse en intention de traiter et d'extrapoler les résultats à l'environnement de l'étude avec une intervention plus flexible que dans un ECR conventionnel. Il faudrait cependant prendre des mesures pour éviter la contamination des expositions par le croisement des patients en clinique et prendre en compte que le double aveugle ne serait pas possible. Cependant, comme le groupe de contrôle est rencontré une seule fois dans ce scénario hypothétique d'étude, ces risques de biais sont diminués. De plus, en élargissant l'étude à plusieurs centres, il est possible de minimiser le risque de contamination, tout en n'omettant pas de faire une analyse par grappe pour contrôler pour la variabilité entre les centres.

Un ECR multicentrique aiderait également à obtenir la taille d'échantillon considérable nécessaire afin de pouvoir mesurer l'impact de l'intervention sur le taux de refracture. Le recrutement serait facilité par la sélection des participants potentiels élargie aux étages en milieu hospitalier, ainsi qu'au département de l'urgence. Enfin, il serait possible d'élaborer cet ECR pragmatique avec plus de deux bras d'exposition afin de mesurer différents niveaux d'intervention pour déterminer lequel est le plus optimal en termes de bénéfices thérapeutiques, mais également de coûts, et ce, en mesurant des issues de manière standard selon les recommandations émises par l'IOF et Ostéoporose Canada (224, 225).

Nonobstant le scénario d'étude idéal décrit et malgré une grande variabilité entre les études, l'ensemble des évidences sur les FLSs est substantiel. L'état des connaissances semble même approcher la saturation en offrant une conclusion principale, celle que les interventions de prévention secondaire des fractures de fragilisation en amont du type C tel que réalisé par Ganda et coll. présentent des avantages thérapeutiques en comparaison à la pratique clinique usuelle (155). Par conséquent, plusieurs chercheurs et cliniciens se penchent sur l'implantation de FLSs à

l'échelle du système de santé. La mesure de la performance de ces initiatives à large échelle sur le continent nord-américain a mené à des indicateurs de performance supérieurs à la pratique clinique usuelle, mais faibles (190, 196). Ces FLSs n'offrent pas d'accès à des soins continus et favorisent la référence au médecin de famille. Il semble donc important de revenir à l'ECR pragmatique idéal afin de déterminer quel niveau d'intervention est à privilégier pour obtenir un maximum de bénéfices, cliniques et économiques, en situation de pratique clinique réelle.

Un autre élément à apporter concernant les perspectives de recherche future est l'utilisation de la modélisation des trajectoires dans un contexte d'implantation de services en santé, en pharmacoépidémiologie et en pharmacoéconomie. Cette dernière approche statistique a permis d'apporter une composante novatrice, soit celle de pouvoir étudier, qualitativement ou quantitativement, les composantes qui différencient certains individus d'un groupe par rapport à une caractéristique longitudinale. Ceci permet de caractériser les comportements et l'impact temporel de certaines variables importantes telles que l'utilisation des soins. Nous avons également décidé de transposer cet acquis méthodologique en modèle économique en santé afin d'évaluer l'impact de ces trajectoires sur le rapport coût-utilité de l'intervention par rapport à la pratique clinique usuelle. Ces résultats nous amènent à envisager des recherches qualitatives pour étudier les comportements des patients vis-à-vis de l'accès et de l'usage des soins disponibles dans le temps. L'utilisation d'issues centrées sur le patient permettrait une participation active de ce dernier dans le processus d'optimisation des soins. Ce type d'étude pourrait également permettre d'approfondir les connaissances sur la dynamique de l'équipe multidisciplinaire dans un FLS, qui est menée la plupart de temps par une infirmière coordonnatrice. Dans cette perspective, la collaboration avec le médecin de famille et le pharmacien communautaire doit aussi être explorée.

6.4 CONCLUSION

L'ensemble des données rassemblées dans le cadre de cette thèse a permis de mesurer l'impact d'un service de prévention secondaire des fractures reliées à l'ostéoporose. Ce programme a permis d'investiguer et de traiter une grande proportion d'individus, il a aussi permis à plus de la moitié des individus traités dans les trois mois suivant l'évaluation clinique initiale d'être sous traitement et d'avoir une bonne adhésion au traitement après deux ans de suivi. Toutes ces issues étaient supérieures à celles mesurées dans la population générale avec une pratique clinique usuelle

canadienne. En plus de mener à la moitié des participants à suivre une trajectoire d'utilisation des soins par une adhésion au suivi élevée, le rapport coût-utilité de l'intervention par rapport à la pratique clinique usuelle était de moins de 9,000\$ par AVAQ gagnée.

À la lumière de ces résultats, nous recommandons d'évaluer l'efficacité réelle de ce programme, et ce, en fonction de divers niveaux d'intensité d'intervention, au moyen d'un ECR pragmatique. Nos données corroborent les résultats d'autres études sur l'efficacité des FLSs et l'heure est à l'implantation de ces services dans les systèmes de santé à travers le monde. Les résultats de cette recherche suggèrent également que l'efficacité de ces programmes passera par un objectif d'amélioration de l'usage des agents anti-ostéoporotique. Un usage optimal de ces médicaments pourrait être favorisé par un niveau d'intervention plus élevé et un accès continu à des soins dédiés. Il convient également d'administrer les recommandations d'usage par rapport aux habitudes de vie dans un contexte de prévention secondaire des fractures de fragilisation afin de réduire le fardeau lié à la récurrence de ces fractures.

Une avenue de recherche intéressante en lien avec ce projet est l'évaluation de l'intelligence artificielle pour le suivi systématique de la clientèle à haut risque de re fracture et de décès, et ce, en termes d'issues de soins de santé et de coûts.

BIBLIOGRAPHIE

1. National Institutes of Health (2001) NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy, March 7-29, 2000: highlights of the conference. *South Med J*.94(6):569-73.
2. Cauley JA. Public health impact of osteoporosis. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2013;68(10):1243-51.
3. Make the first break the last with fracture liaison services. *Osteoporosis Canada*.2013. Available from: <https://fls.osteoporosis.ca/>. Accessed 1 March 2019.
4. Armas LA, Recker RR. Pathophysiology of osteoporosis: new mechanistic insights. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2012;41(3):475-86.
5. Bessette L, Ste-Marie LG, Jean S, Davison KS, Beaulieu M, Baranci M, et al. The care gap in diagnosis and treatment of women with a fragility fracture. *Osteoporos Int*. 2008;19(1):79-86.
6. Mundi S, Pindiprolu B, Simunovic N, Bhandari M. Similar mortality rates in hip fracture patients over the past 31 years. *Acta Orthop*. 2014;85(1):54-9.
7. Miller RR, Ballew SH, Shardell MD, Hicks GE, Hawkes WG, Resnick B, et al. Repeat falls and the recovery of social participation in the year post-hip fracture. *Age Ageing*. 2009;38(5):570-5.
8. Hopkins RB, Burke N, Von Keyserlingk C, Leslie WD, Morin SN, Adachi JD, et al. The current economic burden of illness of osteoporosis in Canada. *Osteoporos Int*. 2016;27(10):3023-32.
9. Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Portrait de l'usage des bisphosphonates et du dénosumab chez les personnes de 50 ans ou plus souffrant d'ostéoporose couvertes par le régime public d'assurance médicaments. Portrait d'usage rédigé par Éric Tremblay. Québec, Qc : INESSS. 2014. p. 99p.
10. Statistics Canada. Table 17-10-0005-01 Population estimates on July 1st, by age and sex. 2019.
11. Wu CH, Chen CH, Chen PH, Yang JJ, Chang PC, Huang TC, et al. Identifying characteristics of an effective fracture liaison service: systematic literature review. *Osteoporos Int*. 2018;29(5):1023-47.
12. Hernlund E, Svedbom A, Ivergard M, Compston J, Cooper C, Stenmark J, et al. Osteoporosis in the European Union: medical management, epidemiology and economic burden. A report prepared in collaboration with the International Osteoporosis Foundation (IOF) and the European Federation of Pharmaceutical Industry Associations (EFPIA). *Arch Osteoporos*. 2013;8:136.
13. Cosman F, de Beur SJ, LeBoff MS, Lewiecki EM, Tanner B, Randall S, et al. Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2014;25(10):2359-81.
14. Brown JP, Josse RG. 2002 clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada. *CMAJ*. 2002;167(10 Suppl):S1-34.
15. Wright NC, Looker AC, Saag KG, Curtis JR, Delzell ES, Randall S, et al. The recent prevalence of osteoporosis and low bone mass in the United States based on bone mineral density at the femoral neck or lumbar spine. *J Bone Miner Res*. 2014;29(11):2520-6.
16. Curtis EM, Moon RJ, Harvey NC, Cooper C. The impact of fragility fracture and approaches to osteoporosis risk assessment worldwide. *International journal of orthopaedic and trauma nursing*. 2017;26:7-17.

17. Curtis EM, van der Velde R, Moon RJ, van den Bergh JP, Geusens P, de Vries F, et al. Epidemiology of fractures in the United Kingdom 1988-2012: Variation with age, sex, geography, ethnicity and socioeconomic status. *Bone*. 2016;87:19-26.
18. van der Velde RY, Wyers CE, Curtis EM, Geusens P, van den Bergh JPW, de Vries F, et al. Secular trends in fracture incidence in the UK between 1990 and 2012. *Osteoporos Int*. 2016;27(11):3197-206.
19. Ahmed LA, Center JR, Bjornerem A, Bluic D, Joakimsen RM, Jorgensen L, et al. Progressively increasing fracture risk with advancing age after initial incident fragility fracture: the Tromso study. *J Bone Miner Res*. 2013;28(10):2214-21.
20. Hodsman AB, Leslie WD, Tsang JF, Gamble GD. 10-year probability of recurrent fractures following wrist and other osteoporotic fractures in a large clinical cohort: an analysis from the Manitoba Bone Density Program. *Arch Intern Med*. 2008;168(20):2261-7.
21. Bynum JP, Bell JE, Cantu RV, Wang Q, McDonough CM, Carmichael D, et al. Second fractures among older adults in the year following hip, shoulder, or wrist fracture. *Osteoporos Int*. 2016;27(7):2207-15.
22. Balasubramanian A, Zhang J, Chen L, Wenkert D, Daigle SG, Grauer A, et al. Risk of subsequent fracture after prior fracture among older women. 2019;30(1):79-92.
23. Hansen L, Petersen KD, Eriksen SA, Langdahl BL, Eiken PA, Brixen K, et al. Subsequent fracture rates in a nationwide population-based cohort study with a 10-year perspective. *Osteoporos Int*. 2015;26(2):513-9.
24. Center JR, Bliuc D, Nguyen TV, Eisman JA. Risk of subsequent fracture after low-trauma fracture in men and women. *JAMA*. 2007;297(4):387-94.
25. Bliuc D, Nguyen ND, Milch VE, Nguyen TV, Eisman JA, Center JR. Mortality risk associated with low-trauma osteoporotic fracture and subsequent fracture in men and women. *JAMA*. 2009;301(5):513-21.
26. Johnell O, Kanis JA, Oden A, Sernbo I, Redlund-Johnell I, Petterson C, et al. Fracture risk following an osteoporotic fracture. *Osteoporos Int*. 2004;15(3):175-9.
27. Miller PD, Siris ES, Barrett-Connor E, Faulkner KG, Wehren LE, Abbott TA, et al. Prediction of fracture risk in postmenopausal white women with peripheral bone densitometry: evidence from the National Osteoporosis Risk Assessment. *J Bone Miner Res*. 2002;17(12):2222-30.
28. Colon-Emeric C, Kuchibhatla M, Pieper C, Hawkes W, Fredman L, Magaziner J, et al. The contribution of hip fracture to risk of subsequent fractures: data from two longitudinal studies. *Osteoporos Int*. 2003;14(11):879-83.
29. Haentjens P, Magaziner J, Colon-Emeric CS, Vanderschueren D, Milisen K, Velkeniers B, et al. Meta-analysis: excess mortality after hip fracture among older women and men. *Ann Intern Med*. 2010;152(6):380-90.
30. Morin S, Lix LM, Azimae M, Metge C, Caetano P, Leslie WD. Mortality rates after incident non-traumatic fractures in older men and women. *Osteoporos Int*. 2011;22(9):2439-48.
31. Ioannidis G, Papaioannou A, Hopman WM, Akhtar-Danesh N, Anastassiades T, Pickard L, et al. Relation between fractures and mortality: results from the Canadian Multicentre Osteoporosis Study. *CMAJ*. 2009;181(5):265-71.
32. Kreiger N, Tenenhouse A, Joseph L, Mackenzie T, Poliquin S, Brown JP, et al. Research Notes: The Canadian Multicentre Osteoporosis Study (CaMos): Background, Rationale, Methods. *Canadian Journal on Aging / La Revue canadienne du vieillissement*. 1999;18(3):376-87.

33. O'Connell MB, Borchert JS. Osteoporosis and Osteomalacia. In: DiPiro JT, Talbert RL, Yee GC, Matzke GR, Wells BG, Posey LM, editors. *Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach*, 10e. New York, NY: McGraw-Hill Education; 2017.
34. Curtis EM, Moon RJ, Dennison EM, Harvey NC, Cooper C. Recent advances in the pathogenesis and treatment of osteoporosis. *Clin Med (Lond)*. 2015;15 Suppl 6:s92-6.
35. Brown JP, Albert C, Nassar BA, Adachi JD, Cole D, Davison KS, et al. Bone turnover markers in the management of postmenopausal osteoporosis. *Clin Biochem*. 2009;42(10-11):929-42.
36. Hightower L. Osteoporosis: pediatric disease with geriatric consequences. *Orthopedic nursing*. 2000;19(5):59-62.
37. Schettler AE, Gustafson EM. Osteoporosis prevention starts in adolescence. *Journal of the American Academy of Nurse Practitioners*. 2004;16(7):274-82.
38. Weitzmann MN, Ofotokun I. Physiological and pathophysiological bone turnover - role of the immune system. *Nat Rev Endocrinol*. 2016;12(9):518-32.
39. Diab DL, Watts NB. Secondary osteoporosis: differential diagnosis and workup. *Clin Obstet Gynecol*. 2013;56(4):686-93.
40. Das S, Crockett JC. Osteoporosis - a current view of pharmacological prevention and treatment. *Drug Des Devel Ther*. 2013;7:435-48.
41. Sinnesael M, Boonen S, Claessens F, Gielen E, Vanderschueren D. Testosterone and the male skeleton: a dual mode of action. *Journal of osteoporosis*. 2011;2011:240328.
42. Seeman E. Osteoporosis in men: epidemiology, pathophysiology, and treatment possibilities. *Am J Med*. 1993;95(5A):22S-8S.
43. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Report of a WHO Study Group. *World Health Organ Tech Rep Ser*. 1994;843:1-129.
44. Kanis JA, Melton LJ, 3rd, Christiansen C, Johnston CC, Khaltsev N. The diagnosis of osteoporosis. *J Bone Miner Res*. 1994;9(8):1137-41.
45. Pisani P, Renna MD, Conversano F, Casciaro E, Di Paola M, Quarta E, et al. Major osteoporotic fragility fractures: Risk factor updates and societal impact. *World journal of orthopedics*. 2016;7(3):171-81.
46. Griffith JF, Kumta SM, Huang Y. Hard arteries, weak bones. *Skeletal Radiol*. 2011;40(5):517-21.
47. Looker AC, Beck TJ, Orwoll ES. Does body size account for gender differences in femur bone density and geometry? *J Bone Miner Res*. 2001;16(7):1291-9.
48. Adams JE. Quantitative computed tomography. *Eur J Radiol*. 2009;71(3):415-24.
49. Farhat GN, Cauley JA. The link between osteoporosis and cardiovascular disease. *Clin Cases Miner Bone Metab*. 2008;5(1):19-34.
50. Malgo F, Appelman-Dijkstra NM, Termaat MF, van der Heide HJ, Schipper IB, Rabelink TJ, et al. High prevalence of secondary factors for bone fragility in patients with a recent fracture independently of BMD. *Arch Osteoporos*. 2016;11:12.
51. Papaioannou A, Morin S, Cheung AM, Atkinson S, Brown JP, Feldman S, et al. 2010 clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada: summary. *CMAJ*. 2010;182(17):1864-73.
52. Lems WF, Raterman HG, van den Bergh JPW, Bijlsma HWJ, Valk NK, Zillikens MC, et al. Osteopenia: a diagnostic and therapeutic challenge. *Curr*. 2011;9(3):167-72.

53. Lentle B, Cheung AM, Hanley DA, Leslie WD, Lyons D, Papaioannou A, et al. Osteoporosis Canada 2010 guidelines for the assessment of fracture risk. *Can Assoc Radiol J.* 2011;62(4):243-50.
54. Leslie WD, Lix LM, Johansson H, Oden A, McCloskey E, Kanis JA. Independent clinical validation of a Canadian FRAX tool: fracture prediction and model calibration. *J Bone Miner Res.* 2010;25(11):2350-8.
55. Kanis JA, Hans D, Cooper C, Baim S, Bilezikian JP, Binkley N, et al. Interpretation and use of FRAX in clinical practice. *Osteoporos Int.* 2011;22(9):2395-411.
56. O'Connor KM. Evaluation and Treatment of Osteoporosis. *Med Clin North Am.* 2016;100(4):807-26.
57. Management of osteoporosis in postmenopausal women: 2010 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause.* 2010;17(1):25-54; quiz 5-6.
58. Beattie KA, Ioannidis G, MacDermid JC, Grewal R, Papaioannou A, Adachi JD, et al. Appropriate osteoporosis treatment by family physicians in response to FRAX vs CAROC reporting: results from a randomized controlled trial. *J Clin Densitom.* 2014;17(4):458-65.
59. Harvey N, McCloskey E. International Osteoporosis Foundation. Gaps and Solutions in Bone Health. A Global Framework for Improvement. 2016. Available from: <https://www.iofbonehealth.org/thematic-report-2016>. Accessed 1 January 2018.
60. Vellucci R, Terenzi R, Kanis JA, Kress HG, Mediati RD, Reginster JY, et al. Understanding osteoporotic pain and its pharmacological treatment. *Osteoporos Int.* 2018;29(7):1477-91.
61. Al-Sari UA, Tobias J, Clark E. Health-related quality of life in older people with osteoporotic vertebral fractures: a systematic review and meta-analysis. *Osteoporos Int.* 2016;27(10):2891-900.
62. Gandek B, Ware JE, Aaronson NK, Apolone G, Bjorner JB, Brazier JE, et al. Cross-Validation of Item Selection and Scoring for the SF-12 Health Survey in Nine Countries: Results from the IQOLA Project. *J Clin Epidemiol.* 1998;51(11):1171-8.
63. Johansson L, Svensson HK, Karlsson J, Olsson LE, Mellström D, Lorentzon M, et al. Decreased physical health-related quality of life—a persisting state for older women with clinical vertebral fracture. *Osteoporos Int.* 2019;30(10):1961-71.
64. Hopman WM, Berger C, Joseph L, Morin SN, Towheed T, Anastassiades T, et al. Longitudinal assessment of health-related quality of life in osteoporosis: data from the population-based Canadian Multicentre Osteoporosis Study. 2019;30(8):1635-44.
65. Ware JE, Jr., Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med Care.* 1992;30(6):473-83.
66. Tarride JE, Burke N, Leslie WD, Morin SN, Adachi JD, Papaioannou A, et al. Loss of health related quality of life following low-trauma fractures in the elderly. *BMC Geriatr.* 2016;16:84.
67. Adachi JD, Adami S, Gehlbach S, Anderson FA, Jr., Boonen S, Chapurlat RD, et al. Impact of prevalent fractures on quality of life: baseline results from the global longitudinal study of osteoporosis in women. *Mayo Clin Proc.* 2010;85(9):806-13.
68. Sambrook PN, Silverman SL, Cauley JA, Recknor C, Olson M, Su G, et al. Health-related quality of life and treatment of postmenopausal osteoporosis: results from the HORIZON-PFT. *Bone.* 2011;48(6):1298-304.
69. Papaioannou A, Kennedy CC, Ioannidis G, Sawka A, Hopman WM, Pickard L, et al. The impact of incident fractures on health-related quality of life: 5 years of data from the Canadian Multicentre Osteoporosis Study. *Osteoporos Int.* 2009;20(5):703-14.

70. 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):465-75.
71. Tarride JE, Hopkins RB, Leslie WD, Morin S, Adachi JD, Papaioannou A, et al. The burden of illness of osteoporosis in Canada. *Osteoporos Int.* 2012;23(11):2591-600.
72. Maraka S, Kennel KA. Bisphosphonates for the prevention and treatment of osteoporosis. *BMJ.* 2015;351:h3783.
73. Zhou J, Ma X, Wang T, Zhai S. Comparative efficacy of bisphosphonates in short-term fracture prevention for primary osteoporosis: a systematic review with network meta-analyses. *Osteoporos Int.* 2016;27(11):3289-300.
74. Saito T, Sterbenz JM, Malay S, Zhong L, MacEachern MP, Chung KC. Effectiveness of anti-osteoporotic drugs to prevent secondary fragility fractures: systematic review and meta-analysis. *Osteoporos Int.* 2017;28(12):3289-300.
75. Sanderson J, Martyn-St James M, Stevens J, Goka E, Wong R, Campbell F, et al. Clinical effectiveness of bisphosphonates for the prevention of fragility fractures: A systematic review and network meta-analysis. *Bone.* 2016;89:52-8.
76. Ensrud KE, Crandall CJ. Bisphosphonates for Postmenopausal Osteoporosis. *JAMA.* 2019;[Epub ahead of print].
77. Rasmusson L, Abtahi J. Bisphosphonate associated osteonecrosis of the jaw: an update on pathophysiology, risk factors, and treatment. *International journal of dentistry.* 2014;2014:471035.
78. Wells GA, Cranney A, Peterson J, Boucher M, Shea B, Robinson V, et al. Alendronate for the primary and secondary prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008(1):Cd001155.
79. Wells G, Cranney A, Peterson J, Boucher M, Shea B, Robinson V, et al. Risedronate for the primary and secondary prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008(1):Cd004523.
80. Britton C, Walsh J. Paget disease of bone - an update. *Aust Fam Physician.* 2012;41(3):100-3.
81. Lyles KW, Colon-Emeric CS, Magaziner JS, Adachi JD, Pieper CF, Mautalen C, et al. Zoledronic acid and clinical fractures and mortality after hip fracture. *N Engl J Med.* 2007;357(18):1799-809.
82. O'Malley P. A once-a-year intravenous treatment of osteoporosis in postmenopausal women: implications for the clinical nurse specialist. *Clin Nurse Spec.* 2008;22(4):169-71.
83. Régie de l'assurance maladie du Québec. Médicaments d'exception. Gouvernement du Québec. . Available from: <http://www.ramq.gouv.qc.ca/fr/professionnels/pharmaciens/medicaments/medicaments-patient-exception/Pages/medicaments-exception.aspx>. Accessed 20 May 2019.
84. Bolland MJ, Grey AB, Gamble GD, Reid IR. Effect of osteoporosis treatment on mortality: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(3):1174-81.
85. Center JR, Bliuc D, Nguyen ND, Nguyen TV, Eisman JA. Osteoporosis medication and reduced mortality risk in elderly women and men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(4):1006-14.
86. van Geel T, Bliuc D, Geusens PPM, Center JR, Dinant GJ, Tran T, et al. Reduced mortality and subsequent fracture risk associated with oral bisphosphonate recommendation in a fracture liaison service setting: A prospective cohort study. *PLoS One.* 2018;13(6):e0198006.

87. Brozek W, Reichardt B, Zwerina J, Dimai HP, Klaushofer K, Zwettler E. Antiresorptive therapy and risk of mortality and refracture in osteoporosis-related hip fracture: a nationwide study. *Osteoporos Int.* 2016;27(1):387-96.
88. Bondo L, Eiken P, Abrahamsen B. Analysis of the association between bisphosphonate treatment survival in Danish hip fracture patients-a nationwide register-based open cohort study. *Osteoporos Int.* 2013;24(1):245-52.
89. Leslie WD. Bisphosphonates and lower mortality risk: when it sounds to be good to be true *Osteoporos Int.* 2019;30(12):2365-7.
90. Colon-Emeric CS, Mesenbrink P, Lyles KW, Pieper CF, Boonen S, Delmas P, et al. Potential mediators of the mortality reduction with zoledronic acid after hip fracture. *J Bone Miner Res.* 2010;25(1):91-7.
91. Bliuc D, Tran T, van Geel T, Adachi JD, Berger C, van den Bergh J, et al. Reduced Bone Loss Is Associated With Reduced Mortality Risk in Subjects Exposed to Nitrogen Bisphosphonates: A Mediation Analysis. *J Bone Miner Res.* 2019;34(11):2001-11.
92. Cummings SR, Lui LY, Eastell R, Allen IE. Association Between Drug Treatments for Patients With Osteoporosis and Overall Mortality Rates: A Meta-analysis. *JAMA internal medicine.* 2019;[Epub ahead of print].
93. Lewiecki EM. Monoclonal antibodies for the treatment of osteoporosis. *Expert Opin Biol Ther.* 2013;13(2):183-96.
94. Palacios S, Kalouche-Khalil L, Rizzoli R, Zapalowski C, Resch H, Adachi JD, et al. Treatment with denosumab reduces secondary fracture risk in women with postmenopausal osteoporosis. *Climacteric.* 2015;18(6):805-12.
95. Narayanan P. Denosumab: A comprehensive review. *South Asian journal of cancer.* 2013;2(4):272-7.
96. Maeda SS, Lazaretti-Castro M. An overview on the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2014;58(2):162-71.
97. Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, Prince R, Gaich GA, Reginster JY, et al. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med.* 2001;344(19):1434-41.
98. Ettinger B, Black DM, Mitlak BH, Knickerbocker RK, Nickelsen T, Genant HK, 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):637-45.
99. Avis de conformité - Médicaments. Gouvernement du Canada. Available from: <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/avis-conformite.html>. Accessed 5 June 2019.
100. Product monograph, Evenity, romosozumab injection. Amgen Canada. 2019. Available from: https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00051819.PDF. Accessed 2 October 2019.
101. Formulaire d'autorisation préalable pour remboursement. Traitement contre l'ostéoporose : Evenity (romosozumab).2019. Available from: http://page.telushealth.com/rs/655-URY-133/images/paform_eventity_fr.pdf. Accessed 2 October 2019.
102. Nelson HD, Humphrey LL, Nygren P, Teutsch SM, Allan JD. Postmenopausal hormone replacement therapy: scientific review. *JAMA.* 2002;288(7):872-81.
103. Marjoribanks J, Farquhar C, Roberts H, Lethaby A, Lee J. Long-term hormone therapy for perimenopausal and postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;1:Cd004143.

104. Wells GA, Cranney A, Peterson J, Boucher M, Shea B, Robinson V, et al. Etidronate for the primary and secondary prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008(1):Cd003376.
105. Cosman F, Crittenden DB, Adachi JD, Binkley N, Czerwinski E, Ferrari S, et al. Romosozumab Treatment in Postmenopausal Women with Osteoporosis. *N Engl J Med.* 2016;375(16):1532-43.
106. Meunier PJ, Roux C, Seeman E, Ortolani S, Badurski JE, Spector TD, et al. The effects of strontium ranelate on the risk of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med.* 2004;350(5):459-68.
107. Reginster JY, Seeman E, De Vernejoul MC, Adami S, Compston J, Phenekos C, et al. Strontium ranelate reduces the risk of nonvertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis: Treatment of Peripheral Osteoporosis (TROPOS) study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(5):2816-22.
108. Shane E, Burr D, Abrahamsen B, Adler RA, Brown TD, Cheung AM, et al. Atypical subtrochanteric and diaphyseal femoral fractures: second report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res.* 2014;29(1):1-23.
109. Shane E, Burr D, Ebeling PR, Abrahamsen B, Adler RA, Brown TD, et al. Atypical subtrochanteric and diaphyseal femoral fractures: report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res.* 2010;25(11):2267-94.
110. Park-Wyllie LY, Mamdani MM, Juurlink DN, Hawker GA, Gunraj N, Austin PC, et al. Bisphosphonate use and the risk of subtrochanteric or femoral shaft fractures in older women. *Jama.* 2011;305(8):783-9.
111. Lo JC, Grimsrud CD, Ott SM, Chandra M, Hui RL, Ettinger B. Atypical femur fracture incidence in women increases with duration of bisphosphonate exposure. *Osteoporos Int.* 2019;30(12):2515-20.
112. Adler RA, El-Hajj Fuleihan G, Bauer DC, Camacho PM, Clarke BL, Clines GA, et al. Managing Osteoporosis in Patients on Long-Term Bisphosphonate Treatment: Report of a Task Force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res.* 2016;31(1):16-35.
113. Sunyecz JA. The use of calcium and vitamin D in the management of osteoporosis. *Ther Clin Risk Manag.* 2008;4(4):827-36.
114. Prentice RL, Pettinger MB, Jackson RD, Wactawski-Wende J, Lacroix AZ, Anderson GL, et al. Health risks and benefits from calcium and vitamin D supplementation: Women's Health Initiative clinical trial and cohort study. *Osteoporos Int.* 2013;24(2):567-80.
115. Ingle BM, Hay SM, Bottjer HM, Eastell R. Changes in bone mass and bone turnover following distal forearm fracture. *Osteoporos Int.* 1999;10(5):399-407.
116. Burch J, Rice S, Yang H, Neilson A, Stirk L, Francis R, et al. Systematic review of the use of bone turnover markers for monitoring the response to osteoporosis treatment: the secondary prevention of fractures, and primary prevention of fractures in high-risk groups. *Health Technol Assess.* 2014;18(11):1-180.
117. Wheeler G, Elshahaly M, Tuck SP, Datta HK, van Laar JM. The clinical utility of bone marker measurements in osteoporosis. *J Transl Med.* 2013;11:201.
118. Duque G. Osteoporosis in older persons: current pharmacotherapy and future directions. *Expert Opin Pharmacother.* 2013;14(14):1949-58.
119. Vasikaran S, Cooper C, Eastell R, Griesmacher A, Morris HA, Trenti T, et al. International Osteoporosis Foundation and International Federation of Clinical Chemistry and

- Laboratory Medicine position on bone marker standards in osteoporosis. *Clin Chem Lab Med.* 2011;49(8):1271-4.
120. Vasikaran S, Eastell R, Bruyere O, Foldes AJ, Garnero P, Griesmacher A, et al. Markers of bone turnover for the prediction of fracture risk and monitoring of osteoporosis treatment: a need for international reference standards. *Osteoporos Int.* 2011;22(2):391-420.
 121. Naylor KE, Jacques RM, Paggiosi M, Gossiel F, Peel NF, McCloskey EV, et al. Response of bone turnover markers to three oral bisphosphonate therapies in postmenopausal osteoporosis: the TRIO study. *Osteoporos Int.* 2016;27(1):21-31.
 122. Diez-Perez A, Naylor KE, Abrahamsen B, Agnusdei D, Brandi ML, Cooper C, et al. International Osteoporosis Foundation and European Calcified Tissue Society Working Group. Recommendations for the screening of adherence to oral bisphosphonates. *Osteoporos Int.* 2017;28(3):767-74.
 123. Silverman SL, Nasser K, Nattrass S, Drinkwater B. Impact of bone turnover markers and/or educational information on persistence to oral bisphosphonate therapy: a community setting-based trial. *Osteoporos Int.* 2012;23(3):1069-74.
 124. Boonen S, Ferrari S, Miller PD, Eriksen EF, Sambrook PN, Compston J, et al. Postmenopausal osteoporosis treatment with antiresorptives: effects of discontinuation or long-term continuation on bone turnover and fracture risk--a perspective. *J Bone Miner Res.* 2012;27(5):963-74.
 125. Eastell R, Hannon RA, Wenderoth D, Rodriguez-Moreno J, Sawicki A. Effect of stopping risedronate after long-term treatment on bone turnover. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(11):3367-73.
 126. Black DM, Schwartz AV, Ensrud KE, Cauley JA, Levis S, Quandt SA, 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):2927-38.
 127. Black DM, Reid IR, Cauley JA, Cosman F, Leung PC, Lakatos P, et al. The effect of 6 versus 9 years of zoledronic acid treatment in osteoporosis: a randomized second extension to the HORIZON-Pivotal Fracture Trial (PFT). *J Bone Miner Res.* 2015;30(5):934-44.
 128. Bone HG, Bolognese MA, Yuen CK, Kendler DL, Miller PD, Yang YC, et al. Effects of denosumab treatment and discontinuation on bone mineral density and bone turnover markers in postmenopausal women with low bone mass. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(4):972-80.
 129. Cummings SR, Ferrari S, Eastell R, Gilchrist N, Jensen JB, McClung M, et al. Vertebral Fractures After Discontinuation of Denosumab: A Post Hoc Analysis of the Randomized Placebo-Controlled FREEDOM Trial and Its Extension. *J Bone Miner Res.* 2018;33(2):190-8.
 130. Leslie WD, Giangregorio LM, Yogendran M, Azimae M, Morin S, Metge C, et al. A population-based analysis of the post-fracture care gap 1996-2008: the situation is not improving. *Osteoporos Int.* 2012;23(5):1623-9.
 131. 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.
 132. Fraser LA, Ioannidis G, Adachi JD, Pickard L, Kaiser SM, Prior J, et al. Fragility fractures and the osteoporosis care gap in women: the Canadian Multicentre Osteoporosis Study. *Osteoporos Int.* 2011;22(3):789-96.

133. Papaioannou A, Kennedy CC, Ioannidis G, Gao Y, Sawka AM, Goltzman D, et al. The osteoporosis care gap in men with fragility fractures: the Canadian Multicentre Osteoporosis Study. *Osteoporos Int.* 2008;19(4):581-7.
134. Sattari M, Cauley JA, Garvan C, Johnson KC, LaMonte MJ, Li W, et al. Osteoporosis in the Women's Health Initiative: Another Treatment Gap? *Am J Med.* 2017;130(8):937-48.
135. Khosla S, Cauley JA, Compston J, Kiel DP, Rosen C, Saag KG, et al. Addressing the Crisis in the Treatment of Osteoporosis: A Path Forward. *J Bone Miner Res.* 2017;32(3):424-30.
136. Cui Y, Lix LM, Yang S, Morin SN, Leslie WD. A population-based study of postfracture care in Manitoba, Canada 2000/2001–2014/2015. *Osteoporos Int.* 2019;30(10):2119-27.
137. Cramer JA, Roy A, Burrell A, Fairchild CJ, Fuldeore MJ, Ollendorf DA, et al. Medication compliance and persistence: terminology and definitions. *Value Health.* 2008;11(1):44-7.
138. Silverman S, Gold DT. Compliance and persistence with osteoporosis medications: a critical review of the literature. *Rev Endocr Metab Disord.* 2010;11(4):275-80.
139. Modi A, Sajjan S, Gandhi S. Challenges in implementing and maintaining osteoporosis therapy. *Int J Womens Health.* 2014;6:759-69.
140. Invernizzi M, Cisari C, Carda SJAC, Research E. The potential impact of new effervescent alendronate formulation on compliance and persistence in osteoporosis treatment. 2015;27(2):107-13.
141. 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(3):887-94.
142. Durden E, Pinto L, Lopez-Gonzalez L, Juneau P, Barron R. Two-year persistence and compliance with osteoporosis therapies among postmenopausal women in a commercially insured population in the United States. *Arch Osteoporos.* 2017;12(1):22.
143. Tomkova S, Telepkova D, Vanuga P, Killinger Z, Sulkova I, Celec P, et al. Therapeutic adherence to osteoporosis treatment. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2014;52(8):663-8.
144. Blouin J, Dragomir A, Fredette M, Ste-Marie LG, Fernandes JC, Perreault S. Comparison of direct health care costs related to the pharmacological treatment of osteoporosis and to the management of osteoporotic fractures among compliant and noncompliant users of alendronate and risedronate: a population-based study. *Osteoporos Int.* 2009;20(9):1571-81.
145. Cadarette SM, Burden AM. Measuring and improving adherence to osteoporosis pharmacotherapy. *Curr Opin Rheumatol.* 2010;22(4):397-403.
146. 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):856-61.
147. Blouin J, Dragomir A, Moride Y, Ste-Marie LG, Fernandes JC, Perreault S. Impact of noncompliance with alendronate and risedronate on the incidence of nonvertebral osteoporotic fractures in elderly women. *Br J Clin Pharmacol.* 2008;66(1):117-27.
148. Weycker D, Macarios D, Edelsberg J, Oster G. Compliance with osteoporosis drug therapy and risk of fracture. *Osteoporos Int.* 2007;18(3):271-7.
149. Penning-van Beest FJ, Erkens JA, Olson M, Herings RM. Loss of treatment benefit due to low compliance with bisphosphonate therapy. *Osteoporos Int.* 2008;19(4):511-7.
150. Soong YK, Tsai KS, Huang HY, Yang RS, Chen JF, Wu PC, et al. Risk of refracture associated with compliance and persistence with bisphosphonate therapy in Taiwan. *Osteoporos Int.* 2013;24(2):511-21.

151. Yeam CT, Chia S, Tan HCC, Kwan YH, Fong W, Seng JJB. A systematic review of factors affecting medication adherence among patients with osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2018;29(12):2623-37.
152. Chandran M, Cheen M, Ying H, Lau TC, Tan M. Dropping the Ball and Falling Off the Care Wagon. Factors Correlating With Nonadherence to Secondary Fracture Prevention Programs. *J Clin Densitom.* 2016;19(1):117-24.
153. Nayak S, Greenspan SL. How Can We Improve Osteoporosis Care? A Systematic Review and Meta-Analysis of the Efficacy of Quality Improvement Strategies for Osteoporosis. *J Bone Miner Res.* 2018.
154. Cadarette SM, Solomon DH, Katz JN, Patrick AR, Brookhart MA. Adherence to osteoporosis drugs and fracture prevention: no evidence of healthy adherer bias in a frail cohort of seniors. *Osteoporos Int.* 2011;22(3):943-54.
155. Ganda K, Puech M, Chen JS, Speerin R, Bleasel J, Center JR, et al. Models of care for the secondary prevention of osteoporotic fractures: a systematic review and meta-analysis. *Osteoporos Int.* 2013;24(2):393-406.
156. Wu C-H, Tu S-T, Chang Y-F, Chan D-C, Chien J-T, Lin C-H, et al. Fracture liaison services improve outcomes of patients with osteoporosis-related fractures: A systematic literature review and meta-analysis. *Bone.* 2018;111:92-100.
157. Marsh D, Akesson K, Beaton DE, Bogoch ER, Boonen S, Brandi ML, et al. Coordinator-based systems for secondary prevention in fragility fracture patients. *Osteoporos Int.* 2011;22(7):2051-65.
158. Sale JE, Beaton D, Posen J, Elliot-Gibson V, Bogoch E. Systematic review on interventions to improve osteoporosis investigation and treatment in fragility fracture patients. *Osteoporos Int.* 2011;22(7):2067-82.
159. Aizer J, Bolster MB. Fracture liaison services: promoting enhanced bone health care. *Curr Rheumatol Rep.* 2014;16(11):455.
160. Miller AN, Lake AF, Emory CL. Establishing a fracture liaison service: an orthopaedic approach. *J Bone Joint Surg Am.* 2015;97(8):675-81.
161. Noordin S, Allana S, Masri BA. Establishing a hospital based fracture liaison service to prevent secondary insufficiency fractures. *Int J Surg.* 2018;54(Pt B):328-32.
162. Walters S, Khan T, Ong T, Sahota O. Fracture liaison services: improving outcomes for patients with osteoporosis. *Clin Interv Aging.* 2017;12:117-27.
163. Osuna PM, Ruppe MD, Tabatabai LS. Fracture Liaison Services: Multidisciplinary Approaches to Secondary Fracture Prevention. *Endocr Pract.* 2017;23(2):199-206.
164. Jaleel A, Saag KG, Danila MI. Improving drug adherence in osteoporosis: an update on more recent studies. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2018;10(7):141-9.
165. Briot K. Fracture Liaison Services. *Curr Opin Rheumatol.* 2017;29(4):416-21.
166. Curtis JR, Silverman SL. Commentary: the five Ws of a Fracture Liaison Service: why, who, what, where, and how? In osteoporosis, we reap what we sow. *Curr Osteoporos Rep.* 2013;11(4):365-8.
167. Akesson K, Marsh D, Mitchell PJ, McLellan AR, Stenmark J, Pierroz DD, et al. Capture the Fracture: a Best Practice Framework and global campaign to break the fragility fracture cycle. *Osteoporos Int.* 2013;24(8):2135-52.
168. Eisman JA, Bogoch ER, Dell R, Harrington JT, McKinney RE, Jr., McLellan A, et al. Making the first fracture the last fracture: ASBMR task force report on secondary fracture prevention. *J Bone Miner Res.* 2012;27(10):2039-46.

169. Tosi LL, Gliklich R, Kannan K, Koval KJ. The American Orthopaedic Association's "own the bone" initiative to prevent secondary fractures. *J Bone Joint Surg Am.* 2008;90(1):163-73.
170. Wells G, Shea B, O'Connell J. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for Assessing The Quality of Nonrandomised Studies in Meta-analyses. Ottawa Health Research Institute Web site. 2014;7.
171. Higgins JPT, Altman DG, Gøtzsche PC, Jüni P, Moher D, Oxman AD, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ.* 2011;343:d5928.
172. Hayden JA, Cote P, Bombardier C. Evaluation of the quality of prognosis studies in systematic reviews. *Ann Intern Med.* 2006;144(6):427-37.
173. Pflimlin A, Gournay A, Delabriere I, Chantelot C, Puisieux F, Cortet B, et al. Secondary prevention of osteoporotic fractures: evaluation of the Lille University Hospital's Fracture Liaison Service between January 2016 and January 2018. *Osteoporos Int.* 2019.
174. Eekman DA, van Helden SH, Huisman AM, Verhaar HJ, Bultink IE, Geusens PP, et al. Optimizing fracture prevention: the fracture liaison service, an observational study. *Osteoporos Int.* 2014;25(2):701-9.
175. Naranjo A, Ojeda-Bruno S, Bilbao-Cantarero A, Quevedo-Abeledo JC, Diaz-Gonzalez BV, Rodriguez-Lozano C. Two-year adherence to treatment and associated factors in a fracture liaison service in Spain. *Osteoporos Int.* 2015;26(11):2579-85.
176. Dehamchia-Rehailia N, Ursu D, Henry-Desailly I, Fardellone P, Paccou J. Secondary prevention of osteoporotic fractures: evaluation of the Amiens University Hospital's fracture liaison service between January 2010 and December 2011. *Osteoporos Int.* 2014;25(10):2409-16.
177. Senay A, Delisle J, Banica A, Laflamme GY, Leduc S, Mac-Thiong J-M, et al. Barriers to the identification of fragility fractures for secondary fracture prevention in an orthopaedic clinic-based fracture liaison service: A prospective cohort study. *Curr Orthop Pract.* 2018;Publish Ahead of Print.
178. Inderjeeth CA, Raymond WD, Briggs AM, Geelhoed E, Oldham D, Mountain D. Implementation of the Western Australian Osteoporosis Model of Care: a fracture liaison service utilising emergency department information systems to identify patients with fragility fracture to improve current practice and reduce re-fracture rates: a 12-month analysis. *Osteoporos Int.* 2018;29(8):1759-70.
179. Makras P, Panagoulia M, Mari A, Rizou S, Lyritis GP. Evaluation of the first fracture liaison service in the Greek healthcare setting. *Arch Osteoporos.* 2017;12(1):3.
180. Beaton DE, Dyer S, Jiang D, Sujic R, Slater M, Sale JE, et al. Factors influencing the pharmacological management of osteoporosis after fragility fracture: results from the Ontario Osteoporosis Strategy's fracture clinic screening program. *Osteoporos Int.* 2014;25(1):289-96.
181. Greenspan SL, Singer A, Vujevich K, Marchand B, Thompson DA, Hsu YJ, et al. Implementing a fracture liaison service open model of care utilizing a cloud-based tool. *Osteoporos Int.* 2018;29(4):953-60.
182. Aubry-Rozier B, Stoll D, Gonzalez Rodriguez E, Hans D, Prudent V, Seuret A, et al. Impact of a fracture liaison service on patient management after an osteoporotic fracture: the CHUV FLS. *Swiss Med Wkly.* 2018;148:w14579.
183. Chandran M, Tan MZ, Cheen M, Tan SB, Leong M, Lau TC. Secondary prevention of osteoporotic fractures--an "OPTIMAL" model of care from Singapore. *Osteoporos Int.* 2013;24(11):2809-17.

184. Majumdar SR, McAlister FA, Johnson JA, Rowe BH, Bellerose D, Hassan I, et al. Comparing Strategies Targeting Osteoporosis to Prevent Fractures After an Upper Extremity Fracture (C-STOP Trial): A Randomized Controlled Trial. *J Bone Miner Res.* 2018;33(12):2114-21.
185. Beaton DE, Vidmar M, Pitzul KB, Sujic R, Rotondi NK, Bogoch ER, et al. Addition of a fracture risk assessment to a coordinator's role improved treatment rates within 6 months of screening in a fragility fracture screening program. *Osteoporos Int.* 2017;28(3):863-9.
186. Bogoch ER, Elliot-Gibson V, Beaton D, Sale J, Josse RG. Fracture Prevention in the Orthopaedic Environment: Outcomes of a Coordinator-Based Fracture Liaison Service. *Journal of Bone & Joint Surgery - American Volume.* 2017;99(10):820-31.
187. Axelsson KF, Jacobsson R, Lund D, Lorentzon M. Effectiveness of a minimal resource fracture liaison service. *Osteoporos Int.* 2016;27(11):3165-75.
188. Luc M, Corriveau H, Boire G, Filiatrault J, Beaulieu M-C, Dagenais P, et al. Implementing a fracture follow-up liaison service: perspective of key stakeholders. 2019.
189. Shipman KE, Stammers J, Doyle A, Gittoes N. Delivering a quality-assured fracture liaison service in a UK teaching hospital-is it achievable? *Osteoporos Int.* 2016.
190. Beaton DE, Mamdani M, Zheng H, Jaglal S, Cadarette SM, Bogoch ER, et al. Improvements in osteoporosis testing and care are found following the wide scale implementation of the Ontario Fracture Clinic Screening Program: An interrupted time series analysis. *Medicine (Baltimore).* 2017;96(48):e9012.
191. Fraser S, Wong PK. Secondary fracture prevention needs to happen in the country too: The first two and a half years of the Coffs Fracture Prevention Clinic. *Aust J Rural Health.* 2017;25(1):28-33.
192. Dunn P, Webb D, Oleginski TP. Geisinger high-risk osteoporosis clinic (HiROC): 2013-2015 FLS performance analysis. *Osteoporos Int.* 2018;29(2):451-7.
193. Oleginski TP, Maloney-Saxon G, Matzko CK, Mackiewicz K, Kirchner HL, Bengier A, et al. High-risk osteoporosis clinic (HiROC): improving osteoporosis and postfracture care with an organized, programmatic approach. *Osteoporos Int.* 2015;26(2):801-10.
194. Van der Kallen J, Giles M, Cooper K, Gill K, Parker V, Tembo A, et al. A fracture prevention service reduces further fractures two years after incident minimal trauma fracture. *Int J Rheum Dis.* 2014;17(2):195-203.
195. Boudou L, Gerbay B, Chopin F, Ollagnier E, Collet P, Thomas T. Management of osteoporosis in fracture liaison service associated with long-term adherence to treatment. *Osteoporos Int.* 2011;22(7):2099-106.
196. Dirschl DR, Rustom H. Practice Patterns and Performance in U.S. Fracture Liaison Programs: An Analysis of >32,000 Patients from the Own the Bone Program. *J Bone Joint Surg Am.* 2018;100(8):680-5.
197. Seuffert P, Sagebien CA, McDonnell M, O'Hara DA. Evaluation of osteoporosis risk and initiation of a nurse practitioner intervention program in an orthopedic practice. *Arch Osteoporos.* 2016;11:10.
198. Roux S, Gaboury I, Gionet-Landry N, Garant MP, Beaulieu MC, Carrier N, et al. Using a sequential explanatory mixed method to evaluate the therapeutic window of opportunity for initiating osteoporosis treatment following fragility fractures. *Osteoporos Int.* 2018;29(4):961-71.
199. Forbes CA, Deshpande S, Sorio-Vilela F, Kutikova L, Duffy S, Gouni-Berthold I, et al. A systematic literature review comparing methods for the measurement of patient persistence and adherence. *Curr Med Res Opin.* 2018;34(9):1613-25.

200. 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):2369-77.
201. Choudhry NK, Shrank WH, Levin RL, Lee JL, Jan SA, Brookhart MA, et al. Measuring concurrent adherence to multiple related medications. *Am J Manag Care.* 2009;15(7):457-64.
202. Nau DP. Proportion of Days Covered (PDC) as a Preferred Method of Measuring Medication Adherence. Pharmacy Quality Alliance. 2012.
203. Raebel MA, Schmittiel J, Karter AJ, Konieczny JL, Steiner JF. Standardizing terminology and definitions of medication adherence and persistence in research employing electronic databases. *Med Care.* 2013;51(8 Suppl 3):S11-S21.
204. Campbell PJ. Adherence: An Important Metric to Assess Pharmacist Value in Quality Care. *Journal of managed care & specialty pharmacy.* 2019;25(10):1044-5.
205. Hutchins DS, Zeber JE, Roberts CS, Williams AF, Manias E, Peterson AM. Initial Medication Adherence-Review and Recommendations for Good Practices in Outcomes Research: An ISPOR Medication Adherence and Persistence Special Interest Group Report. *Value Health.* 2015;18(5):690-9.
206. White HJ, Bettiol SS, Perera R, Roberts NW, Javaid MK, Farmer AJ. A systematic review assessing the effectiveness of interventions to improve persistence with anti-resorptive therapy in women at high risk of clinical fracture. *Fam Pract.* 2010;27(6):593-603.
207. McAlister FA, Ye C, Beaupre LA, Rowe BH, Johnson JA, Bellerose D, et al. Adherence to osteoporosis therapy after an upper extremity fracture: a pre-specified substudy of the C-STOP randomized controlled trial. *Osteoporos Int.* 2019;30(1):127-34.
208. Ganda K, Schaffer A, Pearson S, Seibel MJ. Compliance and persistence to oral bisphosphonate therapy following initiation within a secondary fracture prevention program: a randomised controlled trial of specialist vs. non-specialist management. *Osteoporos Int.* 2014;25(4):1345-55.
209. van den Berg P, van Haard PMM, van der Veer E, Geusens PP, van den Bergh JP, Schweitzer DH. A dedicated Fracture Liaison Service telephone program and use of bone turnover markers for evaluating 1-year persistence with oral bisphosphonates. *Osteoporos Int.* 2018;29(4):813-24.
210. Lih A, Nandapalan H, Kim M, Yap C, Lee P, Ganda K, et al. Targeted intervention reduces refracture rates in patients with incident non-vertebral osteoporotic fractures: a 4-year prospective controlled study. *Osteoporos Int.* 2011;22(3):849-58.
211. Nakayama A, Major G, Holliday E, Attia J, Bogduk N. Evidence of effectiveness of a fracture liaison service to reduce the re-fracture rate. *Osteoporos Int.* 2016;27(3):873-9.
212. Huntjens KM, van Geel TA, van den Bergh JP, van Helden S, Willems P, Winkens B, et al. Fracture liaison service: impact on subsequent nonvertebral fracture incidence and mortality. *J Bone Joint Surg Am.* 2014;96(4):e29.
213. Sujic R, Beaton DE, Mamdani M, Cadarette SM, Luo J, Jaglal S, et al. Five-year refracture rates of a province-wide fracture liaison service. *Osteoporos Int.* 2019;30(8):1671-7.
214. Lix LM, Azimae M, Osman BA, Caetano P, Morin S, Metge C, et al. Osteoporosis-related fracture case definitions for population-based administrative data. *BMC Public Health.* 2012;12:301.
215. 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):183-94.

216. Jean S, Candas B, Belzile E, Morin S, Bessette L, Dodin S, et al. Algorithms can be used to identify fragility fracture cases in physician-claims databases. *Osteoporos Int.* 2012;23(2):483-501.
217. O'Donnell S. Use of administrative data for national surveillance of osteoporosis and related fractures in Canada: results from a feasibility study. *Arch Osteoporos.* 2013;8:143.
218. Nagin DS, Odgers CL. Group-based trajectory modeling in clinical research. *Annu Rev Clin Psychol.* 2010;6:109-38.
219. Fassbender WJ, Godde M, Brandenburg VM, Usadel KH, Stumpf UC. Urinary bone resorption markers (deoxypyridinoline and C-terminal telopeptide of type I collagen) in healthy persons, postmenopausal osteoporosis and patients with type I diabetes. *Adv Med Sci.* 2009;54(1):1-6.
220. Lydick E, Zimmerman SI, Yawn B, Love B, Kleerekoper M, Ross P, et al. Development and validation of a discriminative quality of life questionnaire for osteoporosis (the OPTQoL). *J Bone Miner Res.* 1997;12(3):456-63.
221. Utah Department of Health. Utah Health Statut Survey: Interpreting the SF-12. 2001. Available from: http://health.utah.gov/oph/publications/2001hss/sf12/SF12_Interpreting.pdf. Accessed 15 June 2016.
222. Hudak PL, Amadio PC, Bombardier C, The Upper Extremity Collaborative Group. Development of an upper extremity outcome measure: the DASH (disabilities of the arm, shoulder and hand) [corrected]. *Am J Ind Med.* 1996;29.
223. EuroQol--a new facility for the measurement of health-related quality of life. *Health Policy.* 1990;16(3):199-208.
224. Fracture Liaison Service Database. Commissioner's report 2019. London, UK: Royal College of Physicians; 2019.
225. Osteoporosis Canada. Key indicators for Canadian FLSs: setting the foundation for reflective practice and improvement for FLSs. Make the First Break the Last.2018. Available from: <http://fls.osteoporosis.ca/indicator/>. Accessed on 23 May 2016.
226. Drummond MF, Sculpher MJ, Claxton K, Stoddart GL, Torrance GW. *Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes.* Oxford: Oxford: Oxford University Press; 2015.
227. CADTH methods and guidelines. Guidelines for the economic evaluation of health technologies: Canada.2017. Available from: https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/guidelines_for_the_economic_evaluation_of_health_technologies_canada_4th_ed.pdf. Accessed 13 May 2019.
228. Institut National d'Excellence en Santé et Services Sociaux (INESSS). Guide de soumission d'une demande à l'INESSS. Direction du médicament. Québec, CA. 2018:17 p.
229. Sonnenberg FA, Beck JR. Markov models in medical decision making: a practical guide. *Med Decis Making.* 1993;13(4):322-38.
230. Brazier J, Roberts J, Deverill M. The estimation of a preference-based measure of health from the SF-36. *J Health Econ.* 2002;21(2):271-92.
231. Attema AE, Brouwer WBF, Claxton K. Discounting in Economic Evaluations. *Pharmacoeconomics.* 2018;36(7):745-58.
232. Rudmik L, Drummond M. Health economic evaluation: important principles and methodology. *Laryngoscope.* 2013;123(6):1341-7.

233. Wu CH, Kao IJ, Hung WC, Lin SC, Liu HC, Hsieh MH, et al. Economic impact and cost-effectiveness of fracture liaison services: a systematic review of the literature. *Osteoporos Int.* 2018;29(6):1227-42.
234. Drummond's check-list for assessing economic evaluations. An Introduction to the Principles of Critical Appraisal of Health Economic Evaluation Studies. Available from: https://www.nlm.nih.gov/nichsr/edu/healthecon/drummond_list.html. Accessed 30 August 2019.
235. Solomon DH, Patrick AR, Schousboe J, Losina E. The potential economic benefits of improved postfracture care: a cost-effectiveness analysis of a fracture liaison service in the US health-care system. *J Bone Miner Res.* 2014;29(7):1667-74.
236. Majumdar SR, Johnson JA, Lier DA, Russell AS, Hanley DA, Blitz S, et al. Persistence, reproducibility, and cost-effectiveness of an intervention to improve the quality of osteoporosis care after a fracture of the wrist: results of a controlled trial. *Osteoporos Int.* 2007;18(3):261-70.
237. Majumdar SR, Lier DA, Beupre LA, Hanley DA, Maksymowych WP, Juby AG, et al. Osteoporosis case manager for patients with hip fractures: results of a cost-effectiveness analysis conducted alongside a randomized trial. *Arch Intern Med.* 2009;169(1):25-31.
238. Majumdar SR, Lier DA, Hanley DA, Juby AG, Beupre LA. Economic evaluation of a population-based osteoporosis intervention for outpatients with non-traumatic non-hip fractures: the "Catch a Break" 1i [type C] FLS. *Osteoporos Int.* 2017;28(6):1965-77.
239. Majumdar SR, Lier DA, Leslie WD. Cost-effectiveness of two inexpensive postfracture osteoporosis interventions: results of a randomized trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(5):1991-2000.
240. Majumdar SR, Lier DA, McAlister FA, Johnson JA, Rowe BH, Beupre LA. Cost-Effectiveness of Osteoporosis Interventions to Improve Quality of Care After Upper Extremity Fracture: Results From a Randomized Trial (C-STOP Trial). *J Bone Miner Res.* 2019.
241. Majumdar SR, Lier DA, Rowe BH, Russell AS, McAlister FA, Maksymowych WP, et al. Cost-effectiveness of a multifaceted intervention to improve quality of osteoporosis care after wrist fracture. *Osteoporos Int.* 2011;22(6):1799-808.
242. Yong JH, Masucci L, Hoch JS, Sujic R, Beaton D. Cost-effectiveness of a fracture liaison service--a real-world evaluation after 6 years of service provision. *Osteoporos Int.* 2016;27(1):231-40.
243. Javaid MK, Kyer C, Mitchell PJ, Chana J, Moss C, Edwards MH, et al. Effective secondary fracture prevention: implementation of a global benchmarking of clinical quality using the IOF Capture the Fracture(R) Best Practice Framework tool. *Osteoporos Int.* 2015;26(11):2573-8.
244. Manuel des médecins spécialistes - Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ). Quebec, Canada. Available from: <http://www.ramq.gouv.qc.ca/fr/professionnels/medecins-specialistes/manuels/Pages/remuneration-acte.aspx>. Accessed 1 April 2018.
245. Manuel des médecins omnipraticiens - Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ). Quebec, Canada. Available from: <http://www.ramq.gouv.qc.ca/fr/professionnels/medecins-omnipraticiens/manuels/Pages/remuneration-acte.aspx>. Accessed 1 April 2018.
246. Régie de l'assurance maladie du Québec (2017) Rapport annuel de gestion 2016–2017. p. 107-12.
247. Réseau Québécois de Recherche sur les Médicaments (RQRM). reMed : Data Registry for Prescribed Medications / Banque de données sur les médicaments d'ordonnance. Available

from: www.rqrm.ca/plateformes/optimisation-de-l-usage/64-4-remed-data-registry-for-prescribed-medications-banque-de-donnees-sur-les-medicaments-d-ordonnance.html.

Accessed 5 June 2018.

248. 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.
249. Wilchesky M, Tamblyn RM, Huang A. Validation of diagnostic codes within medical services claims. *J Clin Epidemiol*. 2004;57(2):131-41.
250. Blais C, Lambert L, Hamel D, Brown K, Rinfret S, Cartier R, et al. Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Évaluation des soins et surveillance des maladies cardiovasculaires : Pouvons-nous faire confiance aux données médico-administratives hospitalières ? Québec: INESSS; 2012.
251. Leslie WD, Lix LM, Yogendran MS. Validation of a case definition for osteoporosis disease surveillance. *Osteoporos Int*. 2011;22(1):37-46.
252. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis*. 1987;40(5):373-83.
253. Deyo RA, Cherkin DC, Ciol MA. Adapting a clinical comorbidity index for use with ICD-9-CM administrative databases. *J Clin Epidemiol*. 1992;45(6):613-9.
254. Sundararajan V, Henderson T, Perry C, Muggivan A, Quan H, Ghali WA. New ICD-10 version of the Charlson comorbidity index predicted in-hospital mortality. *J Clin Epidemiol*. 2004;57(12):1288-94.
255. Karlsson L, Lundkvist J, Psachoulia E, Intorcchia M, Strom O. Persistence with denosumab and persistence with oral bisphosphonates for the treatment of postmenopausal osteoporosis: a retrospective, observational study, and a meta-analysis. *Osteoporos Int*. 2015;26(10):2401-11.
256. Leslie WD, Sadatsafavi M, Lix LM, Azimae M, Morin S, Metge CJ, et al. Secular decreases in fracture rates 1986-2006 for Manitoba, Canada: a population-based analysis. *Osteoporos Int*. 2011;22(7):2137-43.
257. Curtis JR, Taylor AJ, Matthews RS, Ray MN, Becker DJ, Gary LC, et al. "Pathologic" fractures: should these be included in epidemiologic studies of osteoporotic fractures? *Osteoporos Int*. 2009;20(11):1969-72.
258. Gummesson C, Atroshi I, Ekdahl C. The disabilities of the arm, shoulder and hand (DASH) outcome questionnaire: longitudinal construct validity and measuring self-rated health change after surgery. *BMC Musculoskelet Disord*. 2003;4(1):11.
259. Haegg O. Oswestry Disability Index. In: Gebhart GF, Schmidt RF, editors. *Encyclopedia of Pain*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2013. p. 2559-62.
260. Goldhahn S, Kach K, Frei HC, Rudin M, Leimbacher M, Platz A. Cross-Cultural Adaptation and Validation of the Lower Extremity Measure Into German. *Geriatr Orthop Surg Rehabil*. 2015;6(4):282-8.
261. Hawker GA, Mian S, Kendzerska T, French M. Measures of adult pain: Visual Analog Scale for Pain (VAS Pain), Numeric Rating Scale for Pain (NRS Pain), McGill Pain Questionnaire (MPQ), Short-Form McGill Pain Questionnaire (SF-MPQ), Chronic Pain Grade Scale (CPGS), Short Form-36 Bodily Pain Scale (SF-36 BPS), and Measure of Intermittent and Constant Osteoarthritis Pain (ICOAP). *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011;63(S11):S240-S52.

262. Hox J. *Multilevel analysis. Techniques and Applications.* . Mahwah, New Jersey: Lawrence Erlbaum Associates, Publishers; 2002. 299 pages p.
263. Detry MA, Ma Y. Analyzing Repeated Measurements Using Mixed Models. *JAMA.* 2016;315(4):407-8.
264. Kwok OM, Underhill AT, Berry JW, Luo W, Elliott TR, Yoon M. Analyzing Longitudinal Data with Multilevel Models: An Example with Individuals Living with Lower Extremity Intra-articular Fractures. *Rehabil Psychol.* 2008;53(3):370-86.
265. Perkins NJ, Cole SR, Harel O, Tchetgen Tchetgen EJ, Sun B, Mitchell EM, et al. Principled Approaches to Missing Data in Epidemiologic Studies. *Am J Epidemiol.* 2018;187(3):568-75.
266. Harel O, Mitchell EM, Perkins NJ, Cole SR, Tchetgen Tchetgen EJ, Sun B, et al. Multiple Imputation for Incomplete Data in Epidemiologic Studies. *Am J Epidemiol.* 2018;187(3):576-84.
267. Kate Tilling ML, Neil Robertson, Helen Tremlett, Feng Zhu, Katharine Harding, Joel Oger and Yoav Ben-Shlomo. Modelling disease progression in relapsing–remitting onset multiple sclerosis using multilevel models applied to longitudinal data from two natural history cohorts and one treated cohort. *Health Technol Assess Rep.* 2016;20(81).
268. Jacqmin-Gadda H, Sibillot S, Proust C, Molina J-M, Thiébaud R. Robustness of the linear mixed model to misspecified error distribution. *Computational Statistics & Data Analysis.* 2007;51(10):5142-54.
269. Berglund PA. *An Introduction to Multiple Imputation of Complex Sample Data using SAS® v9.2.* Institute For Social Research-University of Michigan, Ann Arbor, Michigan. 2010;Paper 21.
270. Chris Smith SK. *Multiple Imputation: A Statistical Programming Story.* Cytel Inc, Cambridge, MA, DataCeutics Inc, Boyertown, PA. 2017;PharmaSUG - Paper SP01.
271. Liu B, Yu M, Graubard BI, Troiano RP, Schenker N. Multiple imputation of completely missing repeated measures data within person from a complex sample: application to accelerometer data in the National Health and Nutrition Examination Survey. *Stat Med.* 2016;35(28):5170-88.
272. Nagin D. Analyzing developmental trajectories: A semiparametric, group-based approach 1999; 4:[139-57 pp.].
273. Nagin D. *Group-based Modeling of Development.* Cambridge, MA: Harvard University Press; 2005.
274. Twisk J, Hoekstra T. Classifying developmental trajectories over time should be done with great caution: a comparison between methods. *J Clin Epidemiol.* 2012;65(10):1078-87.
275. Nagin DS, Tremblay RE. Analyzing developmental trajectories of distinct but related behaviors: a group-based method. *Psychol Methods.* 2001;6(1):18-34.
276. Powell GA, Luo YT, Verma A, Stephens DA, Buckeridge DL. Multivariate and Longitudinal Health System Indicators. *Stud Health Technol Inform.* 2017;235:266-70.
277. Bessette L, Jean S, Lapointe-Garant MP, Belzile EL, Davison KS, Ste-Marie LG, et al. Direct medical costs attributable to peripheral fractures in Canadian post-menopausal women. *Osteoporos Int.* 2012;23(6):1757-68.
278. The Ontario Case Costing Initiative (OCCI). Ministry of Health and Long Term Care. Ontario, CA. 2018.
279. Ensrud KE, Barrett-Connor EL, Schwartz A, Santora AC, Bauer DC, Suryawanshi S, 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):1259-69.
280. Quebec Statistics Institute. Mortality rates according to age groups and gender, 2014-2018. 2019. Available from: <http://www.stat.gouv.qc.ca/statistiques/population-demographie/deces-mortalite/303.htm>. Accessed 1 June 2019.
 281. Si L, Winzenberg TM, Palmer AJ. A systematic review of models used in cost-effectiveness analyses of preventing osteoporotic fractures. *Osteoporos Int.* 2014;25(1):51-60.
 282. Peasgood T, Herrmann K, Kanis JA, Brazier JE. An updated systematic review of Health State Utility Values for osteoporosis related conditions. *Osteoporos Int.* 2009;20(6):853-68.
 283. Hiligsmann M, Ethgen O, Richy F, Reginster JY. Utility values associated with osteoporotic fracture: a systematic review of the literature. *Calcif Tissue Int.* 2008;82(4):288-92.
 284. Senay A, Perreault S, Delisle J, Morin SN, Banica A, Laflamme Y, et al. PMS90 - A bone resorption marker to monitor drug profile in patients with osteoporotic fractures. *Value Health.* 2018;21:S303.
 285. Berecki-Gisolf J, Hockey R, Dobson A. Adherence to bisphosphonate treatment by elderly women. *Menopause.* 2008;15(5):984-90.
 286. Bessette L, Jean S, Davison KS, Roy S, Ste-Marie LG, Brown JP. Factors influencing the treatment of osteoporosis following fragility fracture. *Osteoporos Int.* 2009;20(11):1911-9.
 287. Brookhart MA, Patrick AR, Schneeweiss S, Avorn J, Dormuth C, Shrank W, et al. Physician follow-up and provider continuity are associated with long-term medication adherence: a study of the dynamics of statin use. *Arch Intern Med.* 2007;167(8):847-52.
 288. Gleeson T, Iversen MD, Avorn J, Brookhart AM, Katz JN, Losina E, et al. Interventions to improve adherence and persistence with osteoporosis medications: a systematic literature review. *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA.* 2009;20(12):2127-34.
 289. Vasikaran SD, Chubb SA. The use of biochemical markers of bone turnover in the clinical management of primary and secondary osteoporosis. *Endocrine.* 2016;52(2):222-5.
 290. Franklin JM, Shrank WH, Pakes J, Sanfelix-Gimeno G, Matlin OS, Brennan TA, et al. Group-based trajectory models: a new approach to classifying and predicting long-term medication adherence. *Med Care.* 2013;51(9):789-96.
 291. Lauffenburger JC, Franklin JM, Krumme AA, Shrank WH, Brennan TA, Matlin OS, et al. Longitudinal Patterns of Spending Enhance the Ability to Predict Costly Patients: A Novel Approach to Identify Patients for Cost Containment. *Med Care.* 2017;55(1):64-73.
 292. Franklin JM, Krumme AA, Shrank WH, Matlin OS, Brennan TA, Choudhry NK. Predicting adherence trajectory using initial patterns of medication filling. *Am J Manag Care.* 2015;21(9):e537-44.
 293. Franklin JM, Gopalakrishnan C, Krumme AA, Singh K, Rogers JR, Kimura J, et al. The relative benefits of claims and electronic health record data for predicting medication adherence trajectory. *Am Heart J.* 2018;197:153-62.
 294. Muthen B. *The SAGE Handbook of Quantitative Methodology for the Social Sciences.* 2004 2019/07/02. SAGE Publications, Inc. Available from: <https://methods.sagepub.com/book/the-sage-handbook-of-quantitative-methodology-for-the-social-sciences>. Accessed 5 February 2019.

295. Kanis JA, Johnell O, De Laet C, Johansson H, Oden A, Delmas P, et al. A meta-analysis of previous fracture and subsequent fracture risk. *Bone*. 2004;35(2):375-82.
296. Jayadevappa R. Patient-Centered Outcomes Research and Patient-Centered Care for Older Adults: A Perspective. *Gerontol Geriatr Med*. 2017;3:2333721417700759-.
297. Cooper MS, Palmer AJ, Seibel MJ. Cost-effectiveness of the Concord Minimal Trauma Fracture Liaison service, a prospective, controlled fracture prevention study. *Osteoporos Int*. 2012;23(1):97-107.
298. Yates CJ, Chauchard MA, Liew D, Bucknill A, Wark JD. Bridging the osteoporosis treatment gap: performance and cost-effectiveness of a fracture liaison service. *J Clin Densitom*. 2015;18(2):150-6.
299. Ding R, Zeger SL, Steinwachs DM, Ortmann MJ, McCarthy ML. The validity of self-reported primary adherence among Medicaid patients discharged from the emergency department with a prescription medication. *Ann Emerg Med*. 2013;62(3):225-34.
300. Peeters GM, Tett SE, Dobson AJ, Mishra GD. Validity of self-reported osteoporosis in mid-age and older women. *Osteoporos Int*. 2013;24(3):917-27.
301. Delgado-Rodriguez M, Llorca J. Bias. *J Epidemiol Community Health*. 2004;58(8):635-41.
302. Senay A, Fernandes JC, Delisle J, Morin SN, Perreault S. Persistence and compliance to osteoporosis therapy in a fracture liaison service: a prospective cohort study. *Arch Osteoporos*. 2019;14(1):87.
303. Davis S, Martyn-St James M, Sanderson J, Stevens J, Goka E, Rawdin A, et al. A systematic review and economic evaluation of bisphosphonates for the prevention of fragility fractures. *Health Technol Assess*. 2016;20(78):1-406.
304. Williams HC, Burden-Teh E, Nunn AJ. What is a pragmatic clinical trial? *J Invest Dermatol*. 2015;135(6):1-3.

ANNEXES

Annexe 1

STRATÉGIE DE RECHERCHE BIBLIOGRAPHIQUE

Concept	Description du concept	Énoncés de recherche
AB	Osteoporotic Fractures	Osteoporotic Fractures/ (Osteopor* ADJ2 fracture?).mp.
A	Osteoporosis	osteoporosis/ or osteoporosis, postmenopausal/ (Osteopor* OR Age-Related Bone Loss*).mp. (bone ADJ (turnover? OR remodel* OR density)).mp. bone density/
B	Fragility fractures or bone fracture	Fractures, Bone/ ((bone OR fragility OR hip OR vertebra* OR spine OR spinal OR wrist OR humerus OR humeral OR radius) ADJ fracture?).mp.
B.2	Prevalence of osteoporosis	Osteoporosis/ep [Epidemiology]
C	Aged (50 et plus)	adult/ or aged/ or "aged, 80 and over"/ or frail elderly/ or middle aged/ (aged OR senior? OR elder*).mp.
D1	Biomarkers	Osteocalcin/ ((bone) ADJ1 (marker? OR biomarker?)).mp. (osteocalcin OR telopeptide? OR CTCLP OR CTx).mp.
D2	Threshold, cut-off, significant change	(threshold? OR cutoff? OR cut-off? OR (cut ADJ off?) OR (least ADJ significant ADJ change?) OR (percent* ADJ2 reduc*)).mp.
E1	Pharmacotherapy	exp Bone Density Conservation Agents/ diphosphonates/ or alendronate/ or clodronic acid/ or etidronic acid/ denosumab/ teriparatide/ estrogen replacement therapy/ bone density conservation agents/ or vitamin d/ ((Antiresorptive OR Anti-resorptive OR Bone Resorption Inhibitor*) ADJ (Drug? OR agent? OR substance? OR medication? OR therap*)).mp.
E1.2	Supplements vitamin D3	Cholecalciferol/ OR Hydroxycholecalciferols/ OR Calcifediol/ OR (Cholecalciferol? OR Calciol OR Vitamin D3 OR Hydroxycholecalciferol? OR Hydroxyvitamin? D3 OR Hydroxyvitamin? D 3 OR Calcifediol).mp.

E2	Other therapies (excluding surgery)	Diet/ Accidental Falls/ Exercise/ exp Health Behavior/ exp Drinking Behavior/ ((non-pharma* OR other?) ADJ (treatment? OR intervention? OR therap*)).mp.
F1	Primary prevention	primary prevention/ or pre-exposure prophylaxis/ (primary ADJ (prevent* OR prophylaxis)).mp.
F2	Secondary prevention	Secondary Prevention/ (secondary ADJ (prevent* OR prophylaxis)).mp.
F3.1	Management	disease management/ guidelines as topic/ or practice guidelines as topic/ (management OR (diseases ADJ management) OR guideline? OR intervention?).mp.
F3.2	Fracture Liaison Service	((fracture ADJ liaison ADJ service?) OR (second* ADJ fracture? ADJ (prevent* OR program?))).mp.
F3.3	Patient education	Patient Education as Topic/ ((patient? OR health*) ADJ educa*).mp.
F4	Prediction	risk factors/ "Social Determinants of Health"/ ((risk ADJ factor?) OR (health* ADJ determinant?) OR predictor?).mp.
G	Pharmacoeconomics	exp Economics, Medical/ exp Health Care Costs/ Cost-Benefit Analysis/ Economics, Pharmaceutical/ ((health* ADJ2 economic*) OR pharmacoeconomic? OR pharmaco-economic? OR (medical ADJ2 economic*) OR (health* ADJ1 cost?) OR cost-benefit? OR cost-consequence? OR cost-effect* OR cost-utili*).mp.
H	Effectiveness Outcome	or patient compliance/ or medication adherence/ ((patient? OR medication OR drug) ADJ2 (complian* OR noncomplian* OR adherence? OR nonadherence? OR observan* OR nonobservan* OR persisten* OR nonpersisten*)).mp.

Annexe 2

TABLEAU DE LA RECENSION DES ÉCRITS SUR LES SERVICES DE LIAISON POUR FRACTURES SELON DES INDICATEURS DE PERFORMANCE.

PUBLICATIONS	ID	INVEST.	INIT. TX	RE-FX	PERS.	ADH.	PART. SUIVI
<p>Sujic et coll. Ost Int. Canada, 2019 (213)</p> <p>Devis : Cohorte, prospectif</p> <p>Population : femme/homme, 50 ans +, fracture de fragilisation</p> <p>Type : C</p> <p>Nb patients : 6543</p> <p>Temps de suivi : 60 mois</p> <p>Objectifs/méthodes : identification, évaluation, sensibilisation, référence, lettre au médecin traitant (Ontario Osteoporosis Strategy Fracture Screening Program, 37 sites). Suivis à 3 et 6 mois.</p>	-	-	-	1 an: 2% 2 ans : 4.2% 5 ans : 9.7%	-	-	-
<p>Inderjeeth et coll. Ost Int. Australie, 2018 (178)</p> <p>Devis : Cohorte, prospectif</p> <p>Population : femme/homme, 50 ans +, fracture de fragilisation</p> <p>Type : A</p> <p>Nb patients : intervention : 241 FLS, contrôle prospectif (P) : 137, contrôle rétrospectif (R) : 207</p> <p>Temps de suivi : 12 mois</p> <p>Objectifs/méthodes : Compare FLS à 2 groupes de contrôle (autre site hospitalier tertiaire et cohorte historique du même site). Fragile Bone Clinic : identification, investigation, initiation traitement, suivi à 3 et 12 mois (3 groupes ont le suivi).</p>	Interv. : 41.6%, contrôle P : 40.1%, contrôle R : 50.7%	Interv. : 78%, contrôle P : 51%, contrôle R : 37.4%	Interv. : 30%, contrôle P : 27.3%, contrôle R : 16.2%	Interv. : 8.1%, contrôle P : 17.3%, contrôle R : 8.3% OR ajusté interv. vs contrôle P : 0.40 (0.16-1.01) OR ajusté interv. vs contrôle R : 0.38 (0.18-0.79)	-	-	Interv. : 3 mois 78.4%, 12 mois 83.8%. Contrôle P : 3 mois 100%, 12 mois 81.8%. Contrôle R : 3 mois 100%, 12 mois 87.6%.

PUBLICATIONS	ID	INVEST.	INIT. TX	RE-FX	PERS.	ADH.	PART. SUIVI
<p>Luc et coll. Rheum. Intern. Canada, 2019 (188) Devis : Mixte, prospectif Population : femme/homme, 50 ans +, fracture de fragilisation Type : B Nb patients : 454 Temps de suivi : 18 mois Objectifs/méthodes : coordonnateur de FLS, identification en cliniques d'orthopédie et en urgence, référence à médecin traitant et service de prévention des chutes. Suivi téléphonique à 3, 6, 9, 12 et 18 mois. Pas d'initiation de traitement, mais recommandation de traitement. Indicateurs mesurés sont investigation, référence, initiation traitement et communication avec médecin traitant.</p>	-	74.7%	65.9%	-	-	-	-
<p>Majumdar et coll. JBMR. Canada, 2018 (184) Devis : ECR pragmatique, prospectif Population : femme/homme, 50 ans +, fracture de fragilisation des extrémités supérieures Type : A vs C Nb patients : Interv. (A) : 181, Contrôle actif (C) : 180 Temps de suivi : 6 mois Objectifs/méthodes : C-Stop trial : Intervention de basse intensité (appel, référence au médecin traitant) comparée à intervention de type <i>Case manager</i> (3i) (type C comparé à type A). Donne aussi questionnaires de qualité de vie et de capacité fonctionnelle et fait analyse <i>micro-costing</i>.</p>	-	A: 73% vs C: 62%	A: 48% vs C: 28%	-	-	-	-
<p>Lih et coll. Ost Int. Australie, 2011 (210) Devis : Essai clinique non-randomisé, prospectif</p>	-	-	-	Interv. : 4.1% vs Contrôle : 19.7%	-	-	-

PUBLICATIONS	ID	INVEST.	INIT. TX	RE-FX	PERS.	ADH.	PART. SUIVI
<p>Population : femme/homme, 45 ans +, fracture de fragilisation non vertébrale. Type : A Nb patients : 403 (Interv. : 246, Contrôle : 147) Temps de suivi : 48 mois Objectifs/méthodes : Minimal trauma fracture program. Ceux qui choisissent le médecin de famille pour leur suivi forment le groupe de contrôle. Investigation, initiation de traitement, suivi à 3 et 6 mois et chaque année.</p>							
Pflimlin et coll. Ost Int. France, 2019 (173)	44.9%	83.6%	94.9%	-	-	-	-
<p>Devis : observationnel, rétrospectif Population : femme/homme, 50 ans +, fracture de fragilisation récente Type : A Nb patients : 256 Temps de suivi : 24 mois Objectifs/méthodes : Interne : investigation, puis identification et traitement en rhumatologie. Visite à 6 et 12 mois. Externe : ne passe pas par rhumatologie (urgence).</p>							
Greenspan et coll. Ost. Int. États-Unis, 2018 (181)	-	Post: 92.9% vs Pré: 21.2%	Post: 54.1% vs Pré: 19.5%	-	-	-	-
<p>Devis : Pré-post, prospectif/rétrospectif Population : femme/homme, 50 ans +, fracture de fragilisation récente Type : A Nb patients : Pré : 344, post : 93 Temps de suivi : 6 mois Objectifs/méthodes : Comparer les soins pour les fractures de fragilisation avant et après l'implantation d'un FLS dans 3 sites hospitaliers. FLS qui effectue l'investigation pour la DMO, l'évaluation du niveau sérique de</p>							

PUBLICATIONS	ID	INVEST.	INIT. TX	RE-FX	PERS.	ADH.	PART. SUIVI
la vitamine D et du traitement + suppléments à l'aide d'un outil <i>cloud-based</i> .							
Dunn et coll. Ost. Int. États-Unis, 2018 (192) Devis : Observationnel, rétrospectif Population : Patients à haut risque de fracture de fragilisation Type : A Nb patients : externe : 456, interne : 1069 Temps de suivi : externe : 1an, interne : 6mo Objectifs/méthodes : HiROC. Identification des patients à haut risque de fracture selon le site de fracture initial, mesure du score FRAX, mesure de la DMO _{≤-2.5} et prise en charge. Externe : suivi à 3mo et 1 an. Vitamine D mesurée dans le sang et mesure de l'initiation de traitement.	-	-	Externe: 83.6%, Interne: 75.5%, vs MD: 13.8%	-	-	-	37.4% de perte au suivi, moyenne de 2.4 visites sur 6mo
Olenginski et coll. Ost. Int. États-Unis, 2015 (193) Devis : Étude pilote, prospectif Population : Patients à haut risque de fracture de fragilisation Type : A Nb patients : Externe :172, Interne : 769 Temps de suivi : Externe : 1an, Interne : 6mo Objectifs/méthodes : HiROC. Investigation, décision de traitement et sensibilisation, suivi de l'adhésion. Adhésion mesurée à 3mo (appel téléphonique), puis visite à 1 an et suivi dans le temps (annuel ou biannuel).	-	-	Externe: 89%, Interne: 47%	-	-	3 mois: 80.7% 12 mois: 67.7%	-
Aubry-Rozier et coll. Swiss Medical Weekly, Suisse, 2018 (182) Devis : Observationnel, prospectif Population : femme/homme, fracture de fragilisation Type : A	-	FLS : 72%, MD : 26.5%	FLS : 79%, MD : 38.8%	12 mois: FLS : 5.4%, MD : 5.1%	-	-	-
				60 mois: 15.1%			

PUBLICATIONS	ID	INVEST.	INIT. TX	RE-FX	PERS.	ADH.	PART. SUIVI
<p>Nb patients : 606 (FLS : 332, MD : 274) Temps de suivi : 12 et 60 mois Objectifs/méthodes : Identification lors de hospitalisation, investigation, initiation de traitement et suivi, FLS comparé à médecin (MD) traitant selon le choix du patient de rester avec le MD plutôt que l'intervention. Refracture évaluée à 60 mois.</p>							
Makras et coll. Ost. Int. Grèce, 2017 (179)	54.5%	-	68.5%	-	-	61.5%	66.4% de perte au suivi, 39 patients à 12mo
<p>Devis : Étude pilote, prospectif Population : femme/homme, 40 ans +, fracture de fragilisation Type : B Nb patients : 116 Temps de suivi : 1 et 12 mois Objectifs/méthodes : Intervention dans un centre, investigation pour la DMO, calcul du score FRAX, référence en rhumatologie, patient choisit le type de suivi (rhumatologie ou intervention avec infirmière).</p>							
Beaton et coll. Ost Int. Canada, 2017 (185)	-	Interv. : 90% vs Contrôle : 60%	Interv. : 30% vs Contrôle : 20%	-	-	-	-
<p>Devis : Étude populationnelle, prospectif Population : femme/homme, 50 ans +, fracture de fragilisation, non-exposés à traitement anti-ostéoporotique Type : B vs C Nb patients : Interv. : 225, Contrôle : 706 (appariement de base), 199 (appariement par score de propension) Temps de suivi : 6 mois Objectifs/méthodes : Ontario Fracture clinic. Intervention : BMD fast track program : évaluer, référer, sensibiliser et accès rapide à test DMO (type B) contre pratique clinique usuelle : référer, sensibiliser (type C). 35</p>							

PUBLICATIONS	ID	INVEST.	INIT. TX	RE-FX	PERS.	ADH.	PART. SUIVI
cliniques externes d'orthopédie avec un coordonnateur. Les groupes de contrôle font partie du programme sans l'investigation pour la DMO.							
Beaton et coll. Medicine (Baltimore), Canada, 2017 (190) Devis : Étude populationnelle, prospectif Population : femme/homme, 50 ans +, fracture de fragilisation, non exposé à traitement anti-ostéoporotique Type : C Nb patients : Interv. : 109,000, Contrôle : 38,000 Temps de suivi : 12 mois Objectifs/méthodes : Ontario fracture clinic program : 37 sites hospitaliers avec coordonnateur de programme. Groupe de contrôle est 23 hôpitaux sans intervention. Mesure des taux d'investigation de la DMO, d'initiation de traitement et de persistance avec données administratives de la province. Sensibilisation et référence. Évaluation pré-post intervention pour chaque groupe.	-	Interv. : 20.9% vs Contrôle: 14.9%	Interv.: 24% vs Contrôle: 18.5%	-	Interv.: 56.4% vs Contrôle: 54.2% (PDC avec seuil à 0.5)	-	-
Shipman et coll. Ost Int. Royaume-Uni, 2016 (189) Devis : Étude populationnelle, prospectif Population : femme/homme, 50 ans +, fracture de fragilisation Type : C Nb patients : 1773 Temps de suivi : 3 mois Objectifs/méthodes : Implantation dans un hôpital d'enseignement en interne et en externe. Calcul du score FRAX puis lettre de référence au médecin traitant. Suivi téléphonique à 4 et	-	30.1%	43.6%	-	78-79%	-	-

PUBLICATIONS	ID	INVEST.	INIT. TX	RE-FX	PERS.	ADH.	PART. SUIVI
12 mois (résultats à 3 mois présentés). Indicateurs de performance selon la National Osteoporosis Society.							
Seuffert et coll. Arch Ost. États-Unis, 2016 (197) Devis : Observationnel, prospectif Population : femme/homme, 50 ans +, fracture de fragilisation OU 65 ans + Type : B Nb patients : Interv. : 447, Contrôle : 347 Temps de suivi : 12 mois Objectifs/méthodes : Une clinique d'orthopédie recrute des patients ayant besoin d'un test de DMO selon 2 critères (femmes de 65 ans + ou homme/femme 50 ans + avec fracture de fragilisation). Deux groupes : un sans sensibilisation et autre avec sensibilisation. Puis, référence à médecin traitant ou endocrinologie. Évaluation du traitement et de l'adhésion chez patients avec DMO basse. Score FRAX mesuré. Suivi téléphonique à 12 mois. Patients du groupe d'intervention recrutés 1 an après ceux du groupe de contrôle.	-	-	Interv.: 42% vs Contrôle : 38.1%	-	-	-	30% refus
Nakayama et coll. Ost Int. Australie, 2016 (211) Devis : Cohorte, prospectif Population : femme/homme, 50 ans +, fracture de fragilisation (depuis 6 mois) Type : A Nb patients : Interv. : 515, Contrôle : 416 Temps de suivi : 36 mois Objectifs/méthodes : Comparer un hôpital avec un FLS à un hôpital sans FLS. FLS qui	-	-	-	Interv.: 12% vs Contrôle : 17%	-	-	-

PUBLICATIONS	ID	INVEST.	INIT. TX	RE-FX	PERS.	ADH.	PART. SUIVI
identifie, investigue et traite. Identification des patients à l'urgence avec un code CIM.							
Roux et coll. Ost Int, Canada, 2018 (198) Devis : ECR, prospectif Population : femme/homme, 50 ans +, fracture de fragilisation Type : B (INT), C (MIN) Nb patients : 1086 Temps de suivi : 48 mois Objectifs/méthodes : CHUS OPTIMUS. Calcule initiation de traitement de façon non cumulative sur 4 ans. Suivi par téléphone à 12, 24, 36 et 48 mois pour évaluer issues. MIN=sensibilisation+référence, INT=MIN+investigation avec DMO. Score FRAX mesuré.	-	-	INT : 24 mois : 73%, 48 mois : 78% MIN : 24 mois : 55%, 48 mois : 64%	3.4/100 pa (pas de différence entre les groupes)	40 mois : 71%	12 mois : 90%	-
McAlister et coll. Ost. Int. Canada, 2019 (207) Devis : ECR, prospectif Population : femme/homme, 50 ans +, fracture de fragilisation des extrémités supérieures Type : A vs C Nb patients : Interv. : 83, Contrôle : 48 Temps de suivi : 24 mois Objectifs/méthodes : C-Stop program. Adhésion rapportée par le patient et pharmacie (>80% doses prises) à 12 et 24 mois pour bisphosphonates oraux. Patients vus à 3 mois puis appelés à 12 et 24 mois. Mesure de la qualité de vie avec Sf-12 et capacité fonctionnelle avec DASH. Explorer les prédicteurs de l'adhésion.	-	-	-	-	-	12 mois: Interv./Contrôle: 79%, 24 mois: Interv. 67% vs Contrôle : 53%	-
Ganda et coll. Ost Int, Australie, 2014 (208) Devis : ECR, prospectif Population : femme/homme, 45 ans +, fracture de fragilisation	-	-	-	-	A: 64% vs B: 61%	A: 49% vs B: 47%	-

PUBLICATIONS	ID	INVEST.	INIT. TX	RE-FX	PERS.	ADH.	PART. SUIVI
Type : A Nb patients : groupe A: 49, groupe B: 53 Temps de suivi : 24 mois Objectifs/méthodes : Concord Hospital SFP program. Patients traités avec bisphosphonate oral avant randomisation (flip the coin). Visites à 3, 6, 12, 18, 24 mois pour groupe A, visite à 3 et 24 mois et suivi par référence à médecin traitant dans groupe B. Utilisation de uDPD comme biomarqueur en plus de DMO (T0 et 24 mois). Mesure de l'adhésion (MPR) et persistance (gap de 90 jours) avec données administratives. Mesurés à 12 et 24 mois.							
Huntjens et coll. JBJS, Pays-Bas, 2014 (212)	-	-	-	18 mois : HR 0.61 (0.42-0.90)	-	-	-
Devis : Observationnel, prospectif Population : femme/homme, 50 ans +, fracture de fragilisation non vertébrale Type : B Nb patients : Interv. : 1412, Contrôle : 1910 Temps de suivi : 24 mois Objectifs/méthodes : Un hôpital avec l'intervention d'une infirmière dédiée comparé à un hôpital avec soins standards (contrôle). Patients investigués pour DMO, puis recommandation de traitement chez patients avec ostéoporose selon la DMO. Identification des fractures non vertébrales subséquentes avec CIM-9 (pas d'algorithme décrit). Seulement une visite à T0.							
Eekman et coll. Ost Int. Pays-Bas, 2014 (174)	50.6%	-	90%	N=6 (2%)	88%	-	87.9% suivi complet
Devis : Observationnel, prospectif Population : femme/homme, 50 ans +, fracture de fragilisation Type : A Nb patients : 1116							

PUBLICATIONS	ID	INVEST.	INIT. TX	RE-FX	PERS.	ADH.	PART. SUIVI
<p>Temps de suivi : 12 mois Objectifs/méthodes : 4 hôpitaux avec cliniques externes d'orthopédie, différents départements s'occupent de l'intervention (rhumatologie, médecine interne, trauma). Test DMO fait, initiation de traitement chez patients avec score T -2 ou moins. Suivi chaque 3 mois par appel téléphonique ou visite à 12 mois. Sélection et suivi différents selon le site. Suivi de l'adhésion, des chutes et des fractures subséquentes.</p>							
Naranjo et coll. Ost Int, Espagne, 2015 (175) Devis : Observationnel, prospectif Population : femme/homme, 50 ans +, fracture de fragilisation Type : A Nb patients : 759 Temps de suivi : 24 mois Objectifs/méthodes : fracture de fragilisation identifiée avec CIM-9, initiation de traitement, suivis téléphoniques à 6, 12, 18 et 24 mois. Investigation par test sanguin, DMO et score FRAX. Adhésion rapportée par patient (4 indicateurs)	57.3%	-	72.3% (3 mois : 82%)	-	-	12 mois : 71.3% 24 mois : 73%	21-78%
Chandran et coll. Ost Int, Singapour, 2013 (183) Devis : Observationnel, rétrospectif Population : femme/homme, 50 ans +, fracture de fragilisation Type : A Nb patients : 287 Temps de suivi : 24 mois Objectifs/méthodes : modèle OPTIMAL : description de l'audit initial d'une partie des 1000 patients, <i>case-manager</i> vs géré par le	-	97.5%	97.4% (patients naïfs)	N=22 (7.7%)	-	12 mois : 83% 24 mois : 50%	-

PUBLICATIONS	ID	INVEST.	INIT. TX	RE-FX	PERS.	ADH.	PART. SUIVI
médecin traitant. Identification, investigation de la DMO et bilan sanguin, prévention des chutes, programme d'exercice, recommandations de traitement. 5 hôpitaux et des cliniques du Singapour. Suivi systématique avec au moins 3 rencontres et autres suivis au téléphone. Adhésion évaluée avec MPR \geq 80%.							
Van der Kallen et coll. J Rheumatic Dis, Australie, 2014 (194) Devis : Observationnel, prospectif Population : femme/homme, 50 ans +, fracture de fragilisation Type : A Nb patients : Interv. : 214, Contrôle : 220 Temps de suivi : varie de 12 à 40 mois, suivi moyen de 24 mois Objectifs/méthodes : Identification, investigation tests sanguins + référence pour test DMO, recommandation traitement dans FLS et suivi à 3, 6 et 12 mois par téléphone. Suivi à un minimum de 12 mois après T0 (Fracture prevention clinic)	-	-	Interv. : 81.3% vs Contrôle : 54.1%	Interv. : 5.1% vs Contrôle : 16.4%	-	-	-
Dehamchia-Rehailia et coll. Ost Int, France, 2014 (176) Devis : Observationnel, prospectif/rétrospectif Population : femme/homme, fracture de fragilisation Type : A Nb patients : 335 Temps de suivi : 12 et 18 mois Objectifs/méthodes : Performance d'un FLS avec un suivi minimal de 18 mois par questionnaire à 12 et 18 mois. Investigation pour DMO et bilan sanguin.	38%	-	75.5%	7%	12 mois : 74.1% 24 mois : 67.4%	18 mois : 94%	49.5%

PUBLICATIONS	ID	INVEST.	INIT. TX	RE-FX	PERS.	ADH.	PART. SUIVI
<p>Boudou et coll. Ost Int, France, 2011 (195) Devis : Cohorte, prospectif Population : Femmes post-ménopausées, fracture de fragilisation du poignet, humérus ou hanche Type : A Nb patients : 279 Temps de suivi : 24 mois Objectifs/méthodes : Identification, investigation de la DMO, bilan sanguin. Persistance rapportée par patient.</p>	-	-	90%	-	12 mois : 80% 24 mois : 68%	87%	55.6%
<p>Bogoch et coll. JBJS, Canada, 2017 (186) Devis : Observationnel, prospectif Population : femmes 40 ans +, hommes 50 ans +, fracture de fragilisation (poignet, hanche, humérus, vertèbre) Type : B Nb patients : 2191 Temps de suivi : NA Objectifs/méthodes : OECP : coordonnateur sensibilise, investigue et réfère les patients. Analyse des patients non traités en prévalence.</p>	-	Interne : 43%, Externe : 93%	Interne : 73% reçoivent prescription, 51% initient traitement Externe : 52% reçoivent prescription, 24% initient traitement	-	-	-	-
<p>Dirschl et Rustom, JBJS, USA, 2018 (196) Devis : Étude populationnelle, prospectif Population : femme/homme, 50 ans +, fracture de fragilisation Type : B Nb patients : 32,671 Temps de suivi : 0 Objectifs/méthodes : 147 centres Own the Bone intégrés à un registre, issue principale est la recommandation de traitement ainsi qu'association entre covariables et recommandation de traiter.</p>	-	-	72.8% reçoivent prescription, 12.1% initient, 60% ont une recommandation de traitement	-	-	-	-

PUBLICATIONS	ID	INVEST.	INIT. TX	RE-FX	PERS.	ADH.	PART. SUIVI
<p>Axelsson et coll. Ost Int, Suède, 2016 (187) Devis : Cohorte, prospectif/rétrospectif Population : femme/homme, 50 ans +, fracture de fragilisation (poignet, humérus, hanche, vertèbre, bassin) Type : B Nb patients : Interv. : 2616, contrôle : 2713 Temps de suivi : 0 à 24 mois (suivi moyen de 344 jours) Objectifs/méthodes : Minimal ressource FLS : Patient du FLS (2013-2014) comparés à cohorte historique (2011-2012). Identification des fractures subséquentes (vérifiées par rayon X). Identification par secrétaire qui demande test de DMO et calcule le score FRAX, référence à médecin traitant pour initier traitement avec recommandation du FLS.</p>	-	<p>Interv. : 39.6% vs Contrôle : 7.6%</p>	<p>Interv. : 31.8% vs Contrôle : 12.6%</p>	<p>Interv. : 8.4% vs Contrôle : 8.3%</p> <p>Chez traités : Interv. : 6.6% vs Contrôle : 8.8%</p>	-	-	-
<p>Fraser et coll. Aust J Rural Health, Australie, 2017 (191) Devis : Observationnel, prospectif Population : femme/homme, 50 ans +, fracture de fragilisation Type : A Nb patients : 166 Temps de suivi : 12 mois Objectifs/méthodes : Coffrs fracture prevention clinic : patients vus en rhumatologie et appel téléphonique à 12 mois. Identification, investigation et traitement par rhumatologie.</p>	-	-	82%	-	-	65%	-

PUBLICATIONS	ID	INVEST.	INIT. TX	RE-FX	PERS.	ADH.	PART. SUIVI
<p>Van den Berg et coll. Ost Int. Pays-Bas, 2017 (209)</p> <p>Devis : ECR, prospectif</p> <p>Population : femme post-ménopausée avec fracture de fragilisation et ostéoporose qui ont commencé l'alendronate, 50 ans +</p> <p>Type : A</p> <p>Nb patients : Interv. : 45, Contrôle : 48</p> <p>Temps de suivi : 12 mois</p> <p>Objectifs/méthodes : Suivi avec 3 appels téléphoniques : 1, 4 et 12 mois vs pas de suivi. CTX et PINP mesurés à T0, 3, 6, 9, 12 mois. Persistence mesurée avec données administratives. 30 femmes post-ménopausées avec ostéopénie utilisées comme groupe de référence pour biomarqueurs osseux ainsi que mesure du changement minimal significatif comme seuil.</p>	-	-	-	-	Interv. : 93% vs Contrôle : 88%	-	-
<p>Senay et coll. Curr Orthop Prac. Canada, 2018 (177)</p> <p>Devis : Cohorte, prospectif</p> <p>Population : femme/homme, 50 ans +, fracture de fragilisation</p> <p>Type : A</p> <p>Nb patients : 1011</p> <p>Temps de suivi : 0</p> <p>Objectifs/méthodes : But de rapporter les barrières à l'identification des fractures (premier i) dans FLS. Questionnaire pour les membres du personnel des cliniques sur la faisabilité de l'identification.</p>	62.2%	-	-	-	-	-	-
<p>Abréviations : (ADH.) adhésion au médicament, (BMD) bone mineral density, (CIM) classification internationale des maladies, (coll.) collaborateur, (CTX) télopeptide C terminal du collagène, (DMO) densité minérale osseuse, (ECR) essai clinique randomisé, (FLS) Service de Liaison pour Fractures, (FX) fracture, (HR) ratio des risques instantanés, (ID) identification, (INIT.) initiation, (interv.) intervention, (INVEST.) investigation, (MD) médecin, (MPR) medication possession ratio, (OR) ratio des rapports de cote, (pa) personnes-années, (PART.) participation, (PDC) proportion of days covered, (PERS.) persistance au médicament, (SFP) secondary fracture prevention, (TX) traitement, (T0) temps 0, (uDPD) désoxypyridinoline urinaire.</p>							

PUBLICATIONS	ID	INVEST.	INIT. TX	RE-FX	PERS.	ADH.	PART. SUIVI
---------------------	-----------	----------------	-----------------	--------------	--------------	-------------	--------------------

Note : « **Interne** » réfère à des patients identifiés lorsqu'hospitalisés, alors qu'« **externe** » réfère à des patients identifiés lorsqu'en consultation dans des cliniques externes.

Type d'intervention selon la classification de Ganda et coll. Osteoporos Int. 2013;24(2) :393-406 (155)

Annexe 3

LISTE DES VARIABLES DISPONIBLES PROVENANT DES BASES DE DONNÉES ADMINISTRATIVES DE LA RAMQ, DE MED-ECHO ET DE REMED

Liste des variables disponibles provenant des bases de données administratives de la Régie de l'Assurance Maladie du Québec (RAMQ) sur les services pharmaceutiques et les services médicaux

Décès RAMQ	
1	Numéro banalisé de l'individu
2	Date de décès (Année et mois)

Territoire CLSC de résidence	
1	Numéro banalisé de l'individu
2	Année
3	Région
4	Territoire CLSC
5	Code postal

Période d'admissibilité à l'assurance-médicaments (RAMQ)	
1	Numéro banalisé de l'individu
2	Code programme médicament
3	Code de plan
4	Date début admissibilité (Année et mois)
5	Date fin admissibilité (Année et mois)

Services pharmaceutiques	
1	Numéro banalisé de l'individu
2	Code programme médicament
3	Code de plan
4	Date du service
5	Code DIN
6	Classe AHFS
7	Code de dénomination commune
8	Code de forme
9	Code teneur
10	Code de nature d'expression d'ordonnance
11	Code de sélection médicament
12	Durée du traitement
13	Quantité du médicament

14	Coût brut
15	Contribution personne assurée
16	Classe du prescripteur
17	Numéro banalisé du prescripteur
18	Spécialité du prescripteur
19	Nombre de renouvellements résiduels

Services médicaux	
1	Numéro banalisé de l'individu
2	Classe du professionnel
3	Numéro banalisé du professionnel
4	Spécialité du professionnel
5	Code d'entente de facturation de la demande de paiement
6	Code de groupe d'actes
7	Code d'acte
8	Rôle dans l'exécution de l'acte
9	Date du service
10	Code de diagnostic
11	Type de l'établissement (codé à 3 positions)
12	Numéro banalisé du lieu de prestation de soins (établissement)
13	Code de localité banalisé du lieu de prestation de soins
14	Région du lieu de dispensation
15	Nombre d'actes
16	Montant facturé
17	Classe du professionnel référent
18	Numéro banalisé du professionnel référent
19	Spécialité du professionnel référent

Liste des variables disponibles provenant des bases de données administratives de MED-ECHO sur les hospitalisations au Québec

Séjours hospitaliers	
1	Numéro séquentiel banalisé séjour hospitalier
2	Numéro banalisé de l'individu
3	Numéro banalisé de l'établissement
4	Numéro banalisé de l'établissement RAMQ
5	Région sociosanitaire de l'établissement
6	Date d'admission
7	Date de départ
8	Type de soins
9	Date accident
10	Numéro séquentiel du système de classification

11	Code diagnostic cause accident
12	Code diagnostic lieu accident
13	Numéro banalisé de l'établissement MSSS provenance
14	Type lieu provenance
15	Date arrivée urgence
16	Nombre jours absence
17	Nombre jours séjour hospitalier
18	Numéro banalisé établissement MSSS destination
19	Type décès

Séjours hospitaliers - Diagnostics	
1	Numéro séquentiel banalisé séjour hospitalier
2	Numéro banalisé de l'individu
3	Type diagnostic
4	Numéro séquentiel diagnostic
5	Numéro séquentiel du système de classification
6	Code de diagnostic médical clinique
7	Code caractéristique diagnostique

Séjours hospitaliers - Services	
1	Numéro séquentiel banalisé séjour hospitalier
2	Numéro banalisé de l'individu
3	Numéro séjour du service hospitalier
4	Code de service
5	Classe dispensateur - Service
6	Code spécialité dispensateur lors du service
7	Nombre de jours dans service

Séjours hospitaliers - Interventions	
1	Numéro séquentiel banalisé séjour hospitalier
2	Numéro banalisé de l'individu
3	Numéro d'intervention
4	Date de l'intervention
5	Numéro séquentiel du système de classification
6	Code d'intervention santé
7	Code de l'attribut de situation d'intervention
8	Code de l'attribut du lieu d'intervention
9	Code de l'attribut d'étendue de l'intervention

Séjours hospitaliers – Soins intensifs	
1	Numéro séquentiel banalisé séjour hospitalier
2	Numéro banalisé de l'individu
3	Numéro de séjour soins intensifs
4	Code unité soins intensifs
5	Nombre jours aux soins intensifs

Liste des variables disponibles provenant des bases de données administratives de ReMed sur les services pharmaceutiques

Informations ReMed - Patient	
1	ID Patient
2	Date début ReMed
3	Date de retrait

Informations ReMed - Prescription	
1	ID Patient
2	Code de transaction
3	ID pharmacie
4	Date de service
5	Renouvellement
6	Numéro de l'ordonnance
7	Nombre de renouvellement
8	DIN
9	Quantité
10	Durée
11	Coût de l'ordonnance
12	Frais de services
13	Posologie
14	Payeur 1
15	Paiement 1
16	Payeur 2
17	Paiement 2
18	Fin de validité
19	ATC

Informations ReMed - Posologie	
1	Bisphosphonates
2	Bisphosphonates, combinaisons
3	Desonumab (Prolia)
4	Teriparatide (Forteo)
5	Vitamin D and analogues
6	Calcium
7	Calcium, combinaisons with vitamin D and/or other drugs

Annexe 4

APPROBATION DU COMITÉ D'ÉTHIQUE À LA RECHERCHE DU CENTRE INTÉGRÉ UNIVERSITAIRE DE SANTÉ ET DE SERVICES SOCIAUX (CIUSSS) DU NORD-DE-L'ÎLE-DE-MONTRÉAL



APPROBATION D'UN PROJET DE RECHERCHE

NO DE DOSSIER DU CÉR 2010-03-28; 2010-474

TITRE: «Évaluation systématique de l'ostéoporose fracturaire»

- *Formulaire de demande d'évaluation d'un projet de recherche*
- *Formulaire d'information et de consentement, version 3, en date du 29 mars 2010 et version 4, en date du 7 mai 2010*
- *Protocole, en date de février 2010, version 2 et version 3, en date de mai 2010, version 4, en date de juin 2010*
- *Formulaire de collecte de données*
- *Bilan sanguin*
- *Bilan Fortéo*
- *Questionnaires (SF-12 – échelle de douleur; Oswestry d'incapacité relié à la douleur lombaire; score de Constant; Dash; Womac; Lower Extremity Measure; Harris Hip Score; Formulaire de médicament d'exception (Aclasta); Formulaire d'inscription au programme en ligne (Aclasta); Formulaire de médicament d'exception (Forteo); Formulaire d'inscription au programme en ligne (Forteo); Suivi*

LIEU: Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux du Nord-de-l'Île-de-Montréal - Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal (HSCM), 5400 boul. Gouin Ouest, Montréal (Québec) H4J 1C5

CHERCHEUR(S): Julio Fernandes, M.D.; Dominique Rouleau, M.D.; Josée Delisle, BSc.N., Msc.; Michel Malo, M.D.; Pierre Beaumont, M.D.; Pierre Ranger, M.D.; Stéphane Leduc, M.D.; Sylvain Gagnon, M.D.; Sylvie Perreault, B.Pharm., Ph. D.; Georges-Yves Laflamme, M.D.; Alain Jodoin, M.D.; Gilles Maurais, M.D.; Stefan Parent, M.D.; Jean-Marc Mac-Thiong, M.D. et Andréa Senay, étudiante à la maîtrise.

PROVENANCE DES FONDS: Ajout : financement de subvention du RQRM 2017-2018

PROBLÉMATIQUE et OBJECTIF DE L'ÉTUDE: Développer un suivi systématique pour les patients avec ostéoporose fracturaire. Palier à l'écart thérapeutique qui existe en orthopédie.

TYPE DE RECHERCHE: projet pilote; évaluation systématique de l'ostéoporose

CONSÉQUENCES ÉTHIQUES: Liberté de participer : oui Consentement éclairé : oui
Confidentialité : oui Liberté d'en sortir sans contrainte : oui

FORMULAIRE DE CONSENTEMENT:

Requis : oui (version approuvée 13 juin 2010)
PROCOLE APPROUVÉ : oui Le 28 juin 2010

DATE DE L'ÉTUDE PAR LE COMITÉ : 25 mai 2010 (séance plénière)

- 12 juillet 2010 (modification au protocole, en date du 29 juin 2010)
- 22 juillet 2010 (modification au formulaire d'information et de consentement, version française, en date du 21 juillet 2010 et ajout d'un formulaire d'information et de consentement, version anglaise, en date du 21 juillet 2010)
- 15 mai 2011 (renouvellement accepté jusqu'au 15 mai 2012)
- 5 mars 2012 (Modification no 7 au protocole, en date de février 2012 et modification au formulaire d'information et de consentement, en date du 24 février 2012)
- 19 mars 2012 (Modification no 2 au formulaire d'information et de consentement, version anglaise, en date du 10 mars 2012)
- 15 mai 2012 (renouvellement accepté jusqu'au 15 mai 2013)
- 11 juin 2012 (Modification no 8 au protocole (ajout des annexes 15 et 16), en date de juin 2012 et modification no 8 au formulaire d'information et de consentement, en date du 11 juin 2012)
- 11 juin 2012 (Ajout, à la modification no 8 au formulaire d'information et de consentement, en date du 11 juin 2012)
- 9 juillet 2012 (Modification au formulaire d'information et de consentement version no 8, en date du 11 juin 2012.)

NO DE DOSSIER DU CÉR 2010-03-28; 2010-474

TITRE: « Évaluation systématique de l'ostéoporose fracturaire »

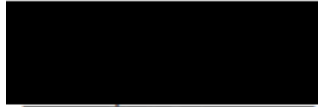
DATE DE L'ÉTUDE PAR LE COMITÉ : 25 mai 2010 (séance plénière) (suite)

- 27 août 2012 (Modification au formulaire d'information et de consentement, version anglaise, version 3, en date du 8 juillet 2012)
- 25 septembre 2013 (ajout d'une étudiante à la maîtrise au projet)
- 15 mai 2013 (renouvellement accepté jusqu'au 15 mai 2014)
- 15 mai 2014 (renouvellement accepté jusqu'au 15 mai 2015)
- 4 juin 2014 (Modification au protocole – version 9 datée d'avril 2014)
- 10 avril 2015 (renouvellement accepté du 15 mai 2015 jusqu'au 15 mai 2016)
- 4 mai 2016 (renouvellement accepté du 15 mai 2016 jusqu'au 15 mai 2017)
- 15 mai 2017 (renouvellement accepté du 15 mai 2017 au 15 mai 2018)
- 30 octobre 2017 (Modification au financement: ajout d'une subvention de fonctionnement 2017-2018 du Réseau Québécois de Recherche sur les Médicaments en date du 14 août 2017. Lettre adressée à la CAI pour la demande de modification pour ajouter l'objectif additionnel en date du 29 avril 2014. Document explicatif de l'ajout de l'objectif au projet de recherche (Initiative structurante 2) non daté)
- 16 juillet 2018 (renouvellement accepté rétroactivement au 15 mai 2018 jusqu'au 15 mai 2019)
- 15 juillet 2019 (renouvellement accepté rétroactivement au 15 mai 2019 jusqu'au 15 mai 2020)

MEMBRES DU COMITÉ D'ÉTHIQUE DE LA RECHERCHE DU CIUSSS DU NORD-DE-L'ÎLE-DE-MONTRÉAL

AVIS FAVORABLE :

Mme Élodie Petit, personne spécialisée en éthique, présidente
Mme Isabelle Larouche, scientifique non-médecin, vice-présidente
Me Marie Boivin, juriste
Mme Christine Grou, personne spécialisée en éthique
Dr Yvan Pelletier, scientifique médecin
Dr Marcio Stürmer, scientifique médecin
Dre Jadranka Spahija, scientifique non-médecin
Mme Henriette Bourassa, membre non affilié représentant la collectivité
Mme Isabelle Gauvreau, membre non affilié représentant la collectivité



Élodie Petit

N.B. : Le Comité d'éthique de la recherche du CIUSSS du Nord-de-l' Île-de-Montréal poursuit ses activités en accord avec *Les bonnes pratiques cliniques (Santé Canada)* et tous les règlements applicables

- La composition de ce comité d'éthique pour la recherche satisfait aux exigences pertinentes prévues dans le titre 5 de la partie C du *Règlement sur les aliments et drogues*;
- Le comité d'éthique pour la recherche exerce ses activités d'une manière conforme aux Bonnes pratiques cliniques;
- Le comité d'éthique de la recherche a examiné et approuvé le formulaire de consentement éclairé et le protocole pour l'essai qui sera mené par le chercheur qualifié susmentionné au lieu d'essai indiqué. L'approbation et les opinions du présent comité ont été consignées par écrit.
- FWA 00003146

Cette approbation est valable pour une période d'un an seulement. Une demande de renouvellement doit être faite après cette période.

Annexe 5

INDICE DE PRIX DU CONSOMMATEUR POUR L'EXPRESSION DES COÛTS – PROVINCE DU QUÉBEC

Type de soins	Année	Indice de prix du consommateur
Soins et services de santé (health care services) qui comprend les services médicaux et les hospitalisations	2005	110.9
	2006	115.1
	2007	118.3
	2008	122.0
	2009	126.9
	2010	131.2
	2011	135.0
	2012	138.2
	2013	142.2
	2014	147.1
	2015	151.8
	2016	155.1
	2017	158.5
2018	161.7	
Services pharmaceutiques (Prescribed medicines)	2005	101.3
	2006	100.8
	2007	101.8
	2008	102.4
	2009	102.0
	2010	103.4
	2011	102.8
	2012	103.2
	2013	102.9
	2014	101.8
	2015	100.9
	2016	100.1
	2017	98.5
2018	95.7	

Annexe 6

TAUX DE MORTALITÉ SELON LES TRANCHES D'ÂGE ET LE SEXE – INSTITUT DE LA STATISTIQUE DU QUÉBEC (2018)

Tranches d'âges	Taux de mortalité	
	Femmes	Hommes
60-64	0.0056	0.0082
65-69	0.0092	0.0131
70-74	0.0144	0.0202
75-79	0.0241	0.0350
80-84	0.0452	0.0620
85-90	0.0846	0.1108
95-94	0.1496	0.1969
95+	0.2796	0.3059