Pratiques diagnostiques et thérapeutiques dans la prévention et le traitement de l'ostéoporose et adhésion des patients

Marie Bergeron

▶ **To cite this version:**

Marie Bergeron. Pratiques diagnostiques et thérapeutiques dans la prévention et le traitement de l'ostéoporose et adhésion des patients. Santé. Université de Lyon, 2018. Français. NNT : 2018LYSE1334 . tel-02089992

HAL Id: tel-02089992
https://theses.hal.science/tel-02089992

Submitted on 4 Apr 2019

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

N°d'ordre NNT : 2018LYSE1334

THESE de DOCTORAT DE L'UNIVERSITE DE LYON
opérée au sein de
l'Université Claude Bernard Lyon 1

Ecole Doctorale 205
Ecole Doctorale Interdisciplinaire Sciences-Santé

Spécialité de doctorat : Epidémiologie, Santé Publique, Recherche sur les services de santé
Discipline : Biologie, médecine et santé

Soutenue publiquement le 21/12/2018, par :
Marie Bergeron, épouse Viprey

Pratiques diagnostiques et thérapeutiques dans la prévention et le traitement de l'ostéoporose et adhésion des patients

---

Devant le jury composé de :

DUCLOS, Antoine, PU-PH, Hospices Civils de Lyon, Président
BREUIL, Véronique, PU-PH, CHU de Nice, Rapporteur
BOYER, Laurent, PU-PH, Assistance Publique des Hôpitaux de Marseille, Rapporteur
GRAMMATICO-GUILLON, Leslie, MCU-PU, CHU de Tours, Examinatrice
SCHOTT, Anne-Marie, PU-PH, Hospices Civils de Lyon, Directrice de thèse
CHAPURLAT, Roland, PU-PH, Hospices Civils de Lyon, Co-directeur de thèse

Remerciements

Professeur Véronique Breuil et Professeur Laurent Boyer, vous me faîtes l'honneur d'avoir accepté de juger ce travail. Je tiens à vous en remercier.

Docteur Leslie Grammatico-Guillon, je vous remercie d'avoir accepté de faire partie de mon jury de doctorat, j'en suis très honorée.

Professeur Antoine Duclos, je te remercie d'avoir accepté de participer à mon jury de doctorat, ainsi que pour ton soutien et ta confiance.

Monsieur le Professeur Roland Chapurlat, je vous remercie d'avoir accepté de co-diriger cette thèse. C'est un honneur de pouvoir bénéficier de votre expertise et de vos conseils avisés.

Madame la Professeure Anne-Marie Schott, je ne vous remercierai jamais assez pour votre soutien, votre présence et vos encouragements durant ces quatre dernières années. Je vous en suis extrêmement reconnaissante. J'ai appris énormément grâce à vous, tant sur le plan humain que scientifique. Je suis très heureuse d'avoir saisi l'opportunité de ce poste il y a quatre ans et j'espère que nos années de collaboration seront encore nombreuses…

A l'inoubliable équipe des Tilleuls et de HEH (et à Blandine), merci pour votre disponibilité, votre soutien, votre patience et votre esprit d'équipe. J'ai beaucoup appris grâce à vous. Vous allez me manquer…

A l'équipe de Lacassagne, merci pour votre bonne humeur, votre soutien et votre écoute.

A l'équipe HESPER, j'ai beaucoup appris sur un plan scientifique grâce à vous, merci pour cette richesse de compétences et de savoirs.

Aux internes, stagiaires de M2 et doctorants avec lesquels j'ai travaillé, merci pour votre implication et votre motivation. Vous m'avez beaucoup apporté.

A Pascal, qui m'a donné le goût pour la pharmaco-épidémiologie et m'a soutenue tout au long de ce travail, même à distance.

Enfin, merci à tous ceux dont j'ai pu croiser le chemin pendant ces années d'apprentissage et qui auront pris le temps de me faire passer une partie de leur savoir et de leur expérience. Je vous en serai toujours reconnaissante.

Dédicaces

A Papa et Maman, merci de m'avoir soutenue, aimée et accompagnée jusqu'ici aujourd'hui.

A Fannie, Simon, Charlie, Jean-François, Rachel, Carla, Johan, merci pour votre présence, votre soutien, votre amour et tous ces moments inoubliables passés avec vous.

A Marie-Luce, Philippe, Alexis, Bérengère, Marie, Pierre, Margaux et Victor, je vous remercie de m'avoir accueillie dans votre belle famille.

A Baptiste, Manon et Hugo, vous êtes mes amours, ma joie, ma force. Je vous aime jusqu'aux étoiles les plus lointaines et retour…

A Benoit (Dessert'), Angélique, Boris, Maud, Caro, Madi, Juliette, Benoit (Mondu) et Claire, merci pour votre présence, votre amitié sans faille et tous ces supers moments passés avec vous.

A mes amis de pharma et de l'internat, merci pour tous ces bons moments passés avec vous et vivement les prochains.

Résumé

Pratiques diagnostiques et thérapeutiques dans la prévention et le traitement de l'ostéoporose et adhésion des patients

L'ostéoporose est une maladie qui fragilise la structure osseuse et provoque des fractures qui ont des conséquences individuelles et sociétales importantes. Certains traitements ont démontré leur efficacité dans la réduction du risque de fracture, mais il s'avère que les prises en charge diagnostiques et thérapeutiques, ainsi que l'adhésion thérapeutique des patients ne sont pas optimales, réduisant ainsi les bénéfices de ces thérapeutiques en pratique réelle. Nous nous sommes tout d'abord intéressés aux pratiques de prise en charge diagnostiques et thérapeutiques et avons (i) quantifié l'augmentation massive des dosages sériques de vitamine D entre 2008 et 2013 et montré qu'elle était essentiellement due à une augmentation du nombre de patients recevant un seul dosage et (ii) montré que la proportion de patientes initiant un traitement anti-ostéoporotique suite à une fracture du poignet ou de l'humérus entre 2009 et 2011 demeurait faible en France (9%). Suite à ce constat, nous nous sommes interrogés sur l'efficacité et l'efficience des interventions visant à améliorer la prise en charge des patients à risque de fracture ostéoporotique. Notre revue de la littérature a montré que ces interventions avaient une efficacité significative sur la prescription de densité minérale osseuse mais un impact plus limité sur la prescription de traitement. Les interventions de type « structurelles » et celles consistant en un envoi de matériel éducationnel aux patients et/ou professionnels de santé étaient des stratégies dominantes d'un point de vue médico-économique et les interventions avec un échange éducationnel étaient coût-efficaces. Enfin, chez des patients initiant un traitement par bisphosphonate oral nous avons comparé l'adhésion thérapeutique entre le princeps et le générique. Contrairement à notre hypothèse de départ, le fait d'initier le traitement avec un médicament générique n'était pas associé à une baisse de l'adhésion thérapeutique.

Mots clés : Ostéoporose, Epidémiologie, Pratiques, Adhésion thérapeutique

Discipline : Epidémiologie, santé publique, recherche sur les services de santé

Intitulé et adresse du laboratoire :

EA 7425 HESPER - Health Services and Performance Research
Université Claude Bernard Lyon 1
Domaine Rockefeller - 2ème étage (couloir CD)
8 avenue Rockefeller, 69373 Lyon Cedex 8

Abstract

Diagnostic and therapeutic practices for the prevention and treatment of osteoporosis and patient medication adherence

Osteoporosis is a silent disease that weakens the patient's bone structure and causes fractures that have significant individual and societal consequences in terms of health and dependence. Treatments have been shown to be effective in reducing the risk of fracture, but it appears that diagnostic and therapeutic management and medication adherence of patients at risk of osteoporotic fracture are not optimal, which may minimize the benefits of these therapies in real practice. Initially, we focused on diagnostic and therapeutic management practices and showed that (i) the massive increase in reimbursements for vitamin D dosages observed between 2008 and 2013 was essentially due to an increase in the number of patients receiving a single dosage and not to intensive follow-up of a restricted population particularly at risk of deficiency, and (ii) the proportion of patients initiating anti-osteoporotis treatment following a wrist or humerus fracture between 2009 and 2011 remained low in France (9%). Following this observation, we questioned the effectiveness and efficiency of interventions aimed at improving the management of patients at risk of osteoporotic fracture. Interventions to improve the management of patients who have had a fracture or at risk of fracture had significant efficacy on bone mineral density prescription but a more limited impact on treatment prescribing. We have shown that "structural" interventions and those consisting of sending educational materials (for patients, health professionals or both) were dominant strategies from a medico-economic point of view, and that interventions with educational exchange were cost-effective. Finally, we compared the therapeutic adherence (implementation and persistence) of patients initiating oral bisphosphonate therapy between those taking the brand drug and those taking the generic drug. Initiating treatment with a generic drug was not associated with a decrease in therapeutic adherence.

Keywords: Osteoporosis, Epidemiology, Practices, Medication adherence

Discipline: Epidemiology, Public Health, Health Services Research

Intitulé et adresse du laboratoire :

EA 7425 HESPER - Health Services and Performance Research
Université Claude Bernard Lyon 1
Domaine Rockefeller - 2ème étage (couloir CD)
8 avenue Rockefeller, 69373 Lyon Cedex 8

Table des illustrations : figures

Figure 1 : Schéma représentant l'alimentation de la base de données PMSI à partir du séjour d'un patient 83
Figure 2 : Historique de création du SNIIRAM (109) 88
Figure 3 : Fonctionnement général du SNIIRAM (109) 90
Figure 4 : Datamarts du SNIIRAM (109) 91
Figure 5 : Structure en étoile de la base EGB 92
Figure 6 : Schématisation du circuit des demandes d'accès au SNDS (114) 94
Figure 7 : Détail du calcul de l'adhésion thérapeutique par le CMA7 101

Table des illustrations : tableaux

Tableau 1 : Synthèse des avantages et inconvénients des sources de données disponibles en pharmacoépidémiologie 76
Tableau 2 : Structure du Numéro d'Identification au Répertoire (NIR) 78
Tableau 3 : Listes des 30 ALD (108) 87
Tableau 4 : Liste non exhaustive des informations disponibles dans le SNIIRAM 89
Tableau 5 : Méthodes de mesure de l'adhésion thérapeutique 97
Tableau 6 : Les différentes versions du *Continuous medication availabily* (*CMA*) décrites par Vollmer et al. (82,120) 100

Table des abréviations

1-25(OH)2D	1,25-dihydroxyvitamine D
25OHD	25-hydroxyvitamine D
ALD	Affection Longue Durée
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ARS	Agences Régionales de Santé
ASMR	Amélioration du Service Médical Rendu
ATIH	Agence Technique de l'Information Hospitalière
BMD	Bone Mineral Density – Densité Minérale Osseuse
CCAM	Classification Commune des Actes Médicaux
CEREES	Comité d'Expertise pour les Recherches, les Etudes et les Evaluations dans le domaine de la Santé
CHU	Centre Hospitalier Universitaire
CIM	Classification Internationale des Maladies
CIP	Code Inter-Pharmaceutique
CM	Catégorie Majeure
CMA	*Continuous multiple-interval measure of medication availability*
CMD	Catégorie Majeure de Diagnostic
CMG	*Continuous Measure of Medication Gaps*
CMU	Couverture Mutuelle Universelle
CNAMTS	Caisse Nationale de l'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés
CNAVTS	Caisse Nationale de l'Assurance Vieillesse des Travailleurs Salariés
CNIL	Commission Nationale Informatique et Liberté
CNSA	Caisse Nationale de Solidarité pour l'Autonomie
DMO	Densité Minérale Osseuse
DP	Diagnostic Principal
DR	Diagnostic Relié
DREES	Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques
DRESS	Drug Rash Eosinophilia and Systemic Symptoms
DRG	*Diagnosis Related Group*
EGB	Echantillon Généraliste des Bénéficiaires
EHPAD	Etablissement d'Hébergement pour Personnes Agées Dépendantes
EMERGE	*ESPACOMP Medication Adherence Reporting Guideline*
ENC	Echelle Nationale des Coûts
EPOC	*Effective Practice and Organisation of Care*
ESPACOMP	*European Society for Patient Adherence, Compliance, and Persistence*
FDA	*Food and Drug Administration*
FESF	Fracture de l'Extrémité Supérieure du Fémur
FESH	Fracture de l'Extrémité Supérieure de l'Humérus
FINESS	Fichier National des Etablissements Sanitaires et Sociaux
FRAX®	Fracture Risk Assessment tool
GHM	Groupe Homogène de Malade
GHS	Groupe Homogène de Séjour
GRIO	Groupe de Recherches et d'Information sur les Ostéoporoses

HAD	Hospitalisation à domicile
HAS	Haute Autorité de Santé
HR	Hazards ratio
IC95%	Intervalle de confiance à 95 %
IF	Impact Factor (Facteur d'Impact)
IGS	Indice de Gravité Simplifié
IMC	Indice de Masse Corporelle
INDS	Institut National des Données de Santé
INSEE	Institut National des Statistiques et Etudes Economiques
INSERM	Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale
LPP	Liste Produits et Prestations
MCO	Médecine, Chirurgie, Obstétrique
MDPH	Maisons Départementales des Personnes Handicapées
MPR	*Medication Possession Ratio*
MSA	Mutuelle Sociale Agricole
NABM	Nomenclature des Actes de Biologie Médicale
NAS	Numéro Anonyme de Séjour
NGAP	Nomenclature Générale des Actes Professionnels
NIR	Numéro d'Identification au Répertoire
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
OR	Odds Ratio ou rapport de cotes
OTC	Over The Counter
PDC	*Proportion of days covered*
PMSI	Programme Médicalisé des Systèmes d'Information
PREPS	Programme de recherche sur la performance du système de soins
PSY	Psychiatrie
PTH	Hormone parathyroïde ou parathormone
QALY	Quality Adjusted Life Year – Année de vie ajustée sur la qualité de vie
REDSIAM	Réseau Données SNIIRAM
RG	Régime Général
RNIAM	Répertoire Inter-régime des bénéficiaires de l'Assurance Maladie
RNIPP	Répertoire National des Identifiants des Personnes Physiques
RR	Risque relatif
RSA	Résumé de Sortie Anonymisé
RSI	Régime Social des Indépendants
RSS	Résumé de Séjour Standardisé
RUM	Résumé d'Unité Médicale
SFR	Société Française de Rhumatologie
SLM	Section Locale Mutualiste
SMUR	Service Médical d'Urgence et de Réanimation
SNDS	Système National des Données de Santé
SNIIRAM	Système National d'Information Inter-Régime de l'Assurance Maladie
SSR	Soins de Suite et de Réadaptation
T2A	Tarification à l'activité
THM	Traitement Hormonal de la Ménopause
UCD	Unité Commune de Dispensation

UM	Unité Médicale
VIH	Virus de l'Immunodeficience Humaine
WHI	Women Health Initiative
WTP	Willingness-to-pay – Propension à payer

Table des matières

1. Introduction 14
2. Contextualisation du travail 17
2.1 L'ostéoporose 18
2.2 L'évaluation du risque de fracture et la prise en charge de l'ostéoporose 19
2.3 Le traitement de l'ostéoporose 20
2.3.1 Les bisphosphonates 21
2.3.2 Le dénosumab 22
2.3.3 Le raloxifène 22
2.3.4 Le tériparatide 23
2.3.5 L'hormonothérapie 23
2.4 La prise en charge de l'ostéoporose post-ménopausique et les recommandations 23
2.4.1 Les recommandations 23
2.4.2 Les pratiques de prise en charge dans l'ostéoporose 25
2.4.3 L'adhésion thérapeutique des patients ostéoporotiques 26
2.5 Synthèse de la problématique 27
3. Etude DEDOVI : Etude descriptive de l'évolution des dosages de vitamine D en France entre 2008 et 2013 29
3.1 Résumé 30
3.2 Publication 31
3.3 Introduction au travail suivant 39
4. Etude INIFRA : Etude descriptive des initiations de traitement anti-ostéoporotique après fracture de fragilité chez la femme de plus de 50 ans 40
4.1 Résumé 41
4.2 Publication 42
4.3 Introduction au travail suivant 53
5. Revue de la littérature des interventions visant à améliorer la prise en charge des patients après une fracture de fragilité 54
5.1 Résumé 55
5.2 Publication (soumise à Journal of the American Medical Directors Association) 56
5.3 Introduction au travail suivant 57
6. Evaluation médico-économique de l'impact des interventions visant à améliorer la prise en charge des patients après une fracture de fragilité 58
6.1 Résumé 59

6.2 Publication 60
6.3 Introduction au travail suivant 61
7. Etude GENEROS : Etude de l'adhésion thérapeutique des patients traités par génériques versus par princeps de bisphosphonates oraux dans l'ostéoporose 62
7.1 Résumé 63
7.2 Publication (en cours de soumission à Bone) 64
8. Discussion et conclusion 65
8.1 Discussion 66
8.1.1 Apports des travaux concernant les pratiques de prise en charges diagnostiques et thérapeutiques dans la prévention et le traitement de l'ostéoporose 66
8.1.2 Apports des travaux concernant l'efficacité et l'efficience des interventions visant à améliorer la prise en charge des patients à risque de fracture ostéoporotique 68
8.1.3 Apports des travaux concernant l'adhésion thérapeutique des patients 70
8.2 Conclusion et perspectives 72
9. Annexe 1 : Les bases de données médico-administratives 74
9.1 Les bases de données de santé en pharmacoépidémiologie 75
9.2 Le Programme de Médicalisation du Système d'Information (PMSI) (100) 79
9.2.1 Le Résumé d'unité médicale (RUM) 79
9.2.2 La classification en Groupe Homogène de Malades (GHM) 81
9.3 Les données de l'Assurance Maladie 83
9.3.1 Les postes de dépenses 84
9.3.1.1 Les consultations médicales 84
9.3.1.2 Les actes médicaux 85
9.3.1.3 Les actes de biologie 85
9.3.1.4 Les spécialités pharmaceutiques 85
9.3.1.5 Les fournitures et appareillages médicaux 85
9.3.1.6 Les prestations en espèces 85
9.3.2 Les affections longue durée (ALD) 86
9.3.3 Le Système National Inter-régimes de l'Assurance Maladie (SNIIRAM) (109) 87
9.3.4 L'Echantillon Généraliste des Bénéficiaires (EGB) (92) 91
9.3.5 Le Système National des Données de Santé (SNDS) (112) 92
10. Annexe 2 : La méthodologie d'évaluation de l'adhésion thérapeutique 95
10.1 Définitions 96

10.2 Méthodes de mesure de l'adhésion thérapeutique 97
10.3 Indices de mesure de l'adhésion thérapeutique..... 99
11. Annexe 3 : Références bibliographiques..... 102

1. Introduction

Lors du commencement de ce travail, plusieurs questions de recherche portant sur les pratiques de prises en charge diagnostiques et thérapeutiques des patients à risque ou atteints d'ostéoporose ont été mises en évidence. Les travaux menés pour répondre à ces questions de recherche sont successivement décrits tout au long de ce manuscrit. Afin de faciliter la lecture du manuscrit, des annexes techniques (description des bases de données de l'Assurance Maladie en annexe 1 et méthodologie de l'évaluation de l'adhésion thérapeutique en annexe 2) ont été ajoutées à la fin du manuscrit et complètent la contextualisation synthétique présentée en chapitre 2.

La première hypothèse testée est née de notre interrogation concernant les pratiques de prescriptions des dosages de vitamine D pendant les années 2008 à 2013 suite à leur utilisation croissante en France par la communauté médicale. Ainsi en 2009, 1,5 million de dosages ont été effectués, pour un montant remboursé par l'Assurance Maladie de 27 millions d'euros (l'acte étant coté 90B en 2009, soit 24,3 euros). En 2011, le volume d'actes est passé à 4,5 millions de dosages effectués, pour un montant remboursé de 65 millions d'euros (l'acte étant coté 65B en 2011, soit 17,5 euros). En 2013, une note de cadrage de la Haute Autorité de Santé (HAS) a restreint le nombre de situations où ce dosage pouvait donner lieu à un remboursement afin de limiter cette inflation. La question était : s'agit-il d'une augmentation globale du nombre de dosages prescrits ou bien plus précisément de la prescription de dosages ciblés vers certaines populations plus spécifiques en termes d'âge, de sexe ou de pathologies ? L'étude DEDOVI, menée à partir des données issues de l'Echantillon Généraliste des Bénéficiaires (EGB), a donc eu pour objectif de décrire plus précisément cette évolution de 2008 à 2013 afin de mieux comprendre ce phénomène. Cette étude est décrite dans le chapitre 3.

La seconde hypothèse testée est née de notre interrogation concernant les pratiques d'initiation de traitement anti-ostéoporotique suite à une première hospitalisation pour fracture du poignet ou de l'avant-bras. Les fractures de l'avant-bras survenant plus précocement et étant associées à une augmentation du risque de fracture de l'extrémité supérieure du fémur, il est recommandé de traiter cette population. Cependant, les études publiées au début des années 2000 ont montré que peu de femmes recevaient un traitement après une fracture de l'avant-bras au début des années 2000 et de nombreux programmes de prise en charge post-fracturaires ont été mis en place dans les années 2000, en France et dans le monde. Parallèlement, les recommandations de la HAS ont été mises à jour en 2006. Afin de décrire les pratiques de prise en charge entre 2009 et 2011 en France, nous avons réalisé une étude de cohorte à partir des données issues de l'EGB.

Les résultats de cette étude (décrite dans le chapitre 5) nous ont amenés à nous intéresser tout particulièrement à l'efficacité des programmes d'interventions visant à améliorer la prise en charge des femmes ayant eu une fracture de fragilité ou à risque de fracture. Pour cela, nous avons réalisé une revue systématique de la littérature et une méta-analyse de ces études d'intervention pour analyser leur impact sur les pratiques de prescription de densité minérale osseuse (DMO) et/ou de traitement anti-ostéoporotique le cas échéant.

Suite à cette méta-analyse, nous nous sommes interrogés sur l'efficience de ces différents types d'intervention. Nous avons réalisé une modélisation médico-économique de type coût-utilité de l'impact de ces interventions du point de vue de la collectivité. En effet, au-delà de

l'efficacité de ces interventions se pose la question du coût et de l'investissement nécessaire pour leur implémentation. Dans le contexte actuel de ressources limitées mais de besoins de santé toujours croissants, ce type d'approche est essentiel pour guider le choix du financement de certains types d'intervention.

En dernier lieu, nous nous sommes interrogés sur les conséquences possibles de l'incitation à la prescription et la dispensation de médicaments génériques sur l'adhésion thérapeutique des patients. Certaines études avaient soulevé la possibilité d'une moins bonne tolérance des génériques par rapport aux princeps de bisphosphonates oraux et conséquemment d'une moins bonne adhésion thérapeutique. Nous avons réalisé une étude de cohorte rétrospective à partir des données issues de l'EGB afin de comparer l'adhésion thérapeutique (l'observance et la persistance) des patients initiant un traitement par générique versus par princeps de bisphosphonate oral dans l'ostéoporose.

2. Contextualisation du travail

2.1 L'ostéoporose

Le développement et le remodelage osseux impliquent d'une part des mécanismes cellulaires et d'autre part un contrôle et une régulation du processus par des facteurs génétiques et des facteurs locaux et systémiques hormonaux (1,2).

Les éléments cellulaires intervenant dans ces mécanismes sont : les ostéoblastes et leurs cellules dérivées, ostéocytes et cellules bordantes, et les ostéoclastes. Les ostéoblastes sont responsables de la production de la matrice organique de l'os permettant sa calcification et participant ainsi à la formation de l'os. Elles se transforment pour partie en cellules bordantes et en ostéocytes qui représentent plus de 90% des cellules osseuses dans le squelette adulte. Les ostéoclastes sont responsables de la résorption osseuse dans des conditions physiologiques normales et pathologiques, telles que l'ostéoporose.

Les facteurs intervenant dans la régulation du développement osseux incluent principalement :

- Des facteurs locaux : cytokines, facteurs de croissance et prostaglandine
- Des facteurs systémiques hormonaux : hormone parathyroïde ou parathormone (PTH), vitamine D3, calcitonine, glucocorticoïdes, hormone thyroïdienne et œstrogènes.

Parmi les principaux facteurs systémiques, la PTH régule l'homéostasie du calcium et est un stimulateur fort de la résorption ostéoclastique. La vitamine D intervient principalement dans le métabolisme osseux et l'homéostasie minérale en augmentant l'absorption intestinale du calcium et en inhibant la synthèse et la sécrétion de PTH. Un niveau insuffisant en vitamine D est associé à une diminution de la minéralisation osseuse. La calcitonine a un effet inhibiteur important sur les ostéoclastes en diminuant le taux sérique de calcium (1).

Dans des conditions physiologiques normales, le maintien de la masse osseuse se fait grâce au mécanisme de couplage entre la formation (ostéoblastes) et la résorption osseuse (ostéoclastes). Ce remodelage apparaît très légèrement déficitaire au fil du temps : la formation ne compense pas totalement la résorption osseuse. L'ostéoporose apparaît lorsque la destruction du tissu osseux est plus importante que l'activité d'ostéoformation.

L'ostéoporose est donc une affection généralisée du squelette caractérisée par une masse osseuse basse et une altération de la microarchitecture du tissu osseux responsable d'une augmentation de la fragilité de l'os et, par conséquent, du risque de fracture (3).

Elle est dite primaire lorsqu'elle est associée à une diminution du taux d'hormones sexuelles, à l'âge ou aux deux. Elle comprend l'ostéoporose post-ménopausique chez la femme et l'ostéoporose sénile chez les hommes et femmes âgés (respectivement type I et II). Cette affection peut être secondaire lorsqu'elle est induite par certaines pathologies (excès de thyroxine, cancers, maladies gastro-intestinales, hyperparathyroïdie), ou des traitements médicamenteux (corticothérapies au long court) (2). Le mode de vie ainsi que les habitudes nutritionnelles sont aussi des facteurs de risque importants de survenue d'une ostéoporose. La cause la plus fréquente de l'ostéoporose est la perte osseuse survenant au cours de la ménopause (2).

La principale conséquence de l'ostéoporose est l'augmentation du risque de fracture. Les fractures ostéoporotiques ou fractures de fragilité surviennent à la suite d'un traumatisme de

faible énergie équivalent au plus à une chute de sa propre hauteur en marchant. Les fractures ostéoporotiques les plus fréquentes sont celles de la hanche, des vertèbres et des extrémités des membres supérieurs (poignet et col de l'humérus) et représentent la majorité des sites fracturaires après 50 ans. Selon un rapport de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) de 2004, l'ostéoporose touche plus de 75 millions de personnes aux Etats-Unis, Europe et Japon et cause plus de 8,9 millions de fracture par an au niveau international dont plus de 4,5 surviennent en Amérique et en Europe (4). Le risque de fracture du poignet, de la hanche ou vertébrale au cours d'une vie a été estimé autour de 30 à 40% dans les pays développés (4).

En France, le nombre de fractures ostéoporotiques a été estimé en 2001 à 70 000 fractures vertébrales, 60 000 fractures de hanche et 35 000 fractures du poignet (5). Le nombre de chirurgies pour fractures de hanche a augmenté entre 2002 et 2013 de 5% chez les femmes (de 49 287 à 50 215) et de 25% chez les hommes (de 12 716 à 15 482) (6).

Un rapport rédigé par la Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques (DREES) en 2016 a estimé que parmi les patients âgés de plus de 55 ans victimes d'une fracture de hanche, 23,5% décédaient dans l'année suivante (7).

Une étude menée à partir des données issues de la base du Système national d'information inter-régimes de l'Assurance maladie (SNIIRAM) a montré que le nombre de patients de plus de 50 ans hospitalisés en services de court séjour (chirurgie ou médecine) en France pour une fracture liée à une fragilité osseuse a augmenté de 9% entre 2011 et 2013 (2011 : 150 500 ; 2012 : 155 800 ; 2013 : 165 200) (8). Parmi les patients hospitalisés en 2012, les trois quarts étaient des femmes et les deux tiers avaient plus de 70 ans. Les coûts directs annuels ont été estimés à 771 millions d'Euros. Pendant l'année suivant l'admission, 7% de ces patients sont décédés, 12% ont été victimes d'une récidive fracturaire et 40% ont été ré hospitalisés.

Certaines fractures dites sévères sont associées à un excès de mortalité, en partie expliqué par le risque augmenté de refractures vertébrales et non vertébrales. Ces fractures sévères sont les fractures de l'extrémité supérieure du fémur (FESF), de l'extrémité supérieure de l'humérus (FESH), des vertèbres, du pelvis, du bassin ou sacrum, de la diaphyse fémorale et du fémur distal, des 3 côtes simultanées et du tibia proximal (9–13). D'autres fractures fréquentes, dites non sévères, comme celles des os de l'avant-bras, ne sont pas associées à un excès de mortalité, mais peuvent cependant être révélatrices d'une ostéoporose et sont associées au risque de refracture (14).

Les fractures ostéoporotiques représentent donc un problème majeur de santé publique en Europe qui est en constante croissance du fait du vieillissement de la population.

2.2 L'évaluation du risque de fracture et la prise en charge de l'ostéoporose

Le diagnostic de l'ostéoporose est souvent établi après une première fracture, par la mesure de la DMO, car avant cela la maladie est asymptomatique. La DMO est mesurée par ostéodensitométrie réalisée sur deux sites osseux (rachis lombaire, extrémité supérieure du

fémur). La DMO s'exprime en T-score, qui correspond au nombre d'écarts types entre la densité osseuse mesurée et la densité osseuse théorique de l'adulte jeune de même sexe (au moment où la masse osseuse est censée être maximale), au même site osseux. Un T-score supérieur à -1 correspond à une densité osseuse normale, alors qu'un T-score inférieur ou égal à – 1 et supérieur à – 2,5 correspond à une ostéopénie (15). L'ostéoporose se définit habituellement par un T score inférieur ou égal -2,5, et est considérée comme sévère en cas de fracture. On peut aussi exprimer le résultat de la DMO en Z-score, qui correspond au nombre d'écarts types entre la valeur du sujet et la valeur moyenne d'un individu de même âge et même sexe. Ainsi, ce dernier sera utilisé pour des sujets jeunes.

Un examen complémentaire indiqué dans la prise en charge de l'ostéoporose est le dosage sanguin de la vitamine D. En effet, cette dernière joue un rôle dans la fixation du calcium au niveau osseux. Ainsi, une carence en vitamine D peut conduire à une densité osseuse altérée. Il est donc nécessaire de corriger et de prévenir toute carence en vitamine D avant toute instauration de traitement anti-ostéoporotique.

2.3 Le traitement de l'ostéoporose

L'objectif du traitement de l'ostéoporose post-ménopausique est de prévenir la survenue de fractures, par le renforcement de la solidité (ou résistance) du tissu osseux et la prévention des chutes. La prise en charge est donc à la fois pharmacologique et non pharmacologique.

Le traitement non pharmacologique de l'ostéoporose repose sur les mesures hygiéno-diététiques telles qu'une alimentation équilibrée (avec notamment des apports suffisants en calcium et vitamine D), le maintien d'une activité sportive (en privilégiant les sports dits « en charge ») et d'un poids ou indice de masse corporelle (IMC) normal, et la prévention des chutes (réduction des médicaments responsable de troubles de vigilance ou d'hypotension orthostatique et des dangers environnementaux, amélioration de la vision et prise en charge adaptée des douleurs des membres inférieurs) (16).

Le traitement pharmacologique de l'ostéoporose repose sur les différentes options thérapeutiques pharmacologiques disponibles en France que sont les bisphosphonates, le dénosumab, le raloxifène, le tériparatide et le traitement hormonal de la ménopause (THM).

Il est à noter qu'un autre médicament, le ranélate de strontium, était remboursé jusqu'en 2015. En 2010, le ranélate de strontium représentait 25 à 30 % des mises sous traitement anti-ostéoporotique selon la spécialité du prescripteur en région Rhône-Alpes (17). En 2014, il a fait l'objet d'une réévaluation par la HAS, qui a émis un avis défavorable à son remboursement dans l'indication « traitement de l'ostéoporose sévère chez les femmes ménopausées à risque élevé de fracture », du fait de la survenue d'effets indésirables graves tels que le DRESS (Drug Rash Eosinophilia and Systemic Symptoms), des évènements thromboemboliques veineux et une augmentation du risque d'infarctus du myocarde.

En cas d'insuffisance ou de carence vitaminique D, un traitement « d'attaque » peut permettre d'obtenir rapidement un taux de 25-(OH)-vitamine D au-dessus de la valeur cible de 30 ng/ml,

puis un traitement « d'entretien » peut être associé au traitement médicamenteux anti-ostéoporotique (18).

Le choix du traitement pharmacologique doit être individualisé et issu d'une décision partagée avec le patient, en tenant compte de l'âge du patient, du risque de fracture vertébrale et/ou périphérique, de la sévérité de la fracture, ainsi que des effets extra-osseux bénéfiques ou indésirables et des contre-indications spécifiques des médicaments, et des contraintes des traitements (16). Dans tous les cas, la patiente doit être informée sur sa maladie et les traitements. L'importance d'une bonne adhésion au traitement est expliquée dans une démarche de décision partagée avec la patiente, et cet élément sera surveillé tout au long du suivi.

Les recommandations 2018 de la Société Française de Rhumatologie (SFR) et du Groupe de Recherche et d'Informations sur les Ostéoporoses (GRIO) (16) stipulent une durée de traitement pouvant aller de 3 à 5 ans si l'évolution est bonne (pas de fracture, pas de nouveaux facteurs de risque, pas de diminution de la DMO et un T-score fémoral supérieur à -2,5 voire -2). En cas de difficulté ou d'échec d'un traitement médicamenteux, l'avis d'un spécialiste de pathologies osseuses doit être pris. Une réévaluation individuelle du risque de fracture est recommandée 2 ans après l'interruption de traitement.

2.3.1 Les bisphosphonates

Généralités

Les bisphosphonates représentent l'option thérapeutique de première ligne dans le traitement de l'ostéoporose (16). Les molécules indiquées sont l'alendronate, le zolédronate, le risédronate, l'étidronate (supprimé du marché depuis avril 2011) et l'ibandronate. Dans une étude conduite en 2010 sur les initiations de traitement anti-ostéoporotique chez les femmes de plus de 50 ans en région Rhône-Alpes, les bisphosphonates constituaient la classe thérapeutique la plus prescrite avec 60,4% des prescriptions (17). Les bisphosphonates peuvent être administrés par voie orale de façon quotidienne, hebdomadaire, mensuelle, ou par voie parentérale de façon annuelle.

Efficacité

Les bisphosphonates ont la particularité de s'accumuler dans le tissu osseux par fixation sur l'hydroxyapatite osseuse et d'inhiber la résorption osseuse induite par les ostéoclastes, ce qui implique une réduction du remodelage osseux (19). Leur efficacité a été démontrée dans de nombreux essais cliniques. Tous les bisphosphonates réduisent le risque de fracture vertébrale chez les patients ostéoporotiques (réduction contre placebo de 45% pour une administration quotidienne d'alendronate, 39% pour une administration quotidienne de risédronate, 48-49% pour l'ibandronate par voie orale et 70% pour une administration annuelle de zolédronate par voie intraveineuse) (20–23). Il a également été mis en évidence dans des essais cliniques, la capacité des bisphosphonates à réduire globalement le risque de fractures non-vertébrales (réduction de 23% contre placebo pour l'alendronate en administration per os quotidienne, 20%

pour le risédronate en administration per os quotidienne et 25% pour le zolédronate en injection intraveineuse annuelle) et plus spécifiquement le risque de fracture de la hanche (réduction de 53% contre placebo pour l'alendronate en administration per os quotidienne, 26% pour le risédronate en administration per os quotidienne et 41% pour le zolédronate en injection intraveineuse annuelle) (20–24).

Tolérance

A court terme, les bisphosphonates sont associés à des problèmes de tolérance tels que le syndrome pseudo-grippal ou des effets indésirables gastro-intestinaux. Afin de prévenir ces effets indésirables gastro-intestinaux, des règles strictes concernant les modalités de prise des bisphosphonates ont été établies. En effet, la prise d'un bisphosphonate par voie orale doit se faire à jeun, 30 minutes avant le repas et avec un grand verre d'eau plate. Le patient doit rester debout ou assis (sans se recoucher ensuite) pendant les 30 minutes suivant la prise et ceci dans le but de réduire le risque de lésion œsophagienne (25).

D'autres effets indésirables plus graves ont été rapportés dans les traitements par bisphosphonates au long cours, en particulier l'ostéonécrose de la mâchoire (26). Cet effet semble apparaître essentiellement chez les patients cancéreux recevant des doses élevées et répétées de bisphosphonates par voie intraveineuse (1 à 10 cas pour 100 patients) pour la prévention des complications osseuses chez des patients atteints de pathologie maligne à un stade avancé avec atteinte osseuse. La survenue de fractures atypiques fémorales a également été associée aux traitements au long cours. Elle serait expliquée par l'accumulation de microfissures et de microlésions osseuses n'étant pas réparées par le remodelage osseux du fait de la réduction de ce dernier par les bisphosphonates (27).

2.3.2 Le dénosumab

Le dénosumab est un anticorps monoclonal humain qui se lie de façon spécifique à la surface des ostéoclastes et de leurs précurseurs. Il inhibe ainsi la formation, la fonction et la survie des ostéoclastes et diminue la résorption osseuse (28). Il a été mis sur le marché en 2011 et est indiqué en deuxième intention, dans le traitement de l'ostéoporose post ménopausique et de l'ostéoporose masculine lorsque le risque de fractures est élevé. Son efficacité a été démontrée dans la prévention des fractures vertébrales, non vertébrales et de hanche (29).

2.3.3 Le raloxifène

Le raloxifène appartient à la famille des modulateurs sélectifs des récepteurs aux œstrogènes, il reproduit les effets protecteurs des œstrogènes sur le tissu osseux (30). Son efficacité a été démontrée sur la réduction des fractures vertébrales mais pas des fractures périphériques (31). Il est donc indiqué dans le traitement de l'ostéoporose pour réduire le risque de fracture vertébrale chez les patientes ayant une ostéoporose rachidienne à faible risque de fracture du col du fémur, âgées de moins de 70 ans, sans facteur de risque thrombo-embolique veineux. En

2010, le raloxifène représentait 12% des mises sous traitement anti-ostéoporotique en région Rhône-Alpes (17).

2.3.4 Le tériparatide

Le tériparatide est un analogue de la parathormone (PTH), principale hormone humaine régulatrice du métabolisme phosphocalcique au niveau osseux et rénal (32). Il stimule les cellules de la formation osseuse (ostéoblastes). Il a été mis sur le marché en 2004 et est réservé aux ostéoporoses sévères avec multiples fractures. Son efficacité a été démontrée chez la femme dans la réduction des fractures vertébrales et périphériques mais pas dans la réduction des fractures de hanche (33).

2.3.5 L'hormonothérapie

Le THM remplace l'arrêt de production des estrogènes liée à la ménopause et permet donc le maintien de l'activité anti-ostéoclastique (34). Il a démontré son efficacité dans la réduction du risque de fracture ostéoporotique (35). Ce traitement était largement prescrit chez les femmes ménopausées jusqu'à la publication de l'étude Women's Health Initiative (WHI) en 2003, qui a démontré une augmentation de l'incidence de cancer du sein après 5 années de traitement hormonal substitutif (36–38). Son indication a donc été limitée en 2004 aux patientes répondant mal ou ne tolérant pas les autres traitements indiqués dans l'ostéoporose, ou en cas de troubles sévères du climatère.

2.4 La prise en charge de l'ostéoporose post-ménopausique et les recommandations

2.4.1 Les recommandations

La décision thérapeutique est guidée par le résultat de la mesure de la DMO, l'existence d'antécédents personnels de fracture(s) de fragilité (leurs type et date le cas échéant) et de l'existence d'autres facteurs de risque de fracture (âge, facteurs de risque de chute et comorbidités) (16,39,40).

En juillet 2006, la HAS a publié une première note de synthèse sur la prévention, le diagnostic et le traitement de l'ostéoporose (39). Dans ce document, la HAS décrit les indications d'ostéodensitométrie :

- Dans la population générale, en cas de signes d'ostéoporose (fracture vertébrale atraumatique ou antécédent personnel de fracture périphérique atraumatique) ou en cas de pathologie ou traitement potentiellement inducteur d'ostéoporose (notamment une corticothérapie au long cours) ;

- Chez la femme ménopausée, en cas d'antécédents de fracture du col du fémur atraumatique chez un parent de premier degré, d'IMC < 19, de ménopause précoce (avant 40 ans) ou d'antécédent de corticothérapie au long cours.

Dans cette note de synthèse, la HAS indique que le traitement médicamenteux doit s'envisager différemment selon la cause de l'ostéoporose. Concernant l'ostéoporose liée à l'âge, le traitement est nécessaire en cas de fracture de fragilité associée à un T-score inférieur ou égal à -2,5 (39).

En 2012 puis en 2018, la SFR et le GRIO ont diffusé leurs recommandations et affirmé la place de la mesure de la DMO dans la prise en charge en indiquant que cette dernière est nécessaire avant toute décision thérapeutique (16,40). D'après les recommandations de 2012 (40), la mise en place d'un traitement anti-ostéoporotique est recommandée d'emblée lors de la survenue d'une première fracture ostéoporotique sévère (c'est-à-dire siégeant au niveau d'une vertèbre, du fémur, du tibia, de l'humérus, du bassin ou de trois côtes simultanément). En cas de fracture non sévère (autres sites), la mise en place d'un traitement est recommandée d'emblée pour un T-score inférieur ou égal à -3. Si le T-score est supérieur à cette valeur, la mise en place d'un traitement est réalisée en fonction de la présence d'autres facteurs de risque (utilisation du score FRAX®).

D'après le guide de bon usage des traitements de l'ostéoporose publié en 2014 par la HAS (41), en l'absence de fracture évocatrice d'ostéoporose, un traitement doit être mis en place en cas de T-score inférieur ou égal à - 2,5 et de la présence de plusieurs autres facteurs de risque de fracture, ou d'emblée en cas de T-score inférieur ou égal à – 3. En présence de fracture évocatrice d'ostéoporose, un traitement doit être mis en place en cas de fracture sévère (fracture vertébrale, du col du fémur, du bassin, de 3 côtes ou de l'extrémité supérieure de l'humérus) associée à un T-score inférieur ou égal à -1. Pour tous les autres types de fracture, un traitement doit être mis en place en cas de T-score inférieur ou égal à -2,5, et doit être discuté en fonction du bénéfice attendu en cas de T-score compris entre -1 et -2,5.

Enfin, dans leurs recommandations actualisées en 2018 (16), la SFR et le GRIO affirment qu'un traitement doit être mis en place : pour les fractures sévères (siégeant au niveau du fémur, de l'humérus, du bassin ou de plusieurs vertèbres), dès que le T-score est inférieur à -1 ; pour une fracture non sévère, il doit être prescrit en cas de valeur de T-score inférieure à -2 et soumis à l'avis d'un spécialiste si la valeur est comprise entre -2 et -1.

Les recommandations françaises s'inscrivent dans une lignée européenne. En effet, en 2017, la ligue européenne contre les rhumatismes et la fédération européenne des associations nationales d'orthopédie et traumatologie ont publié des recommandations sur la prise en charge des patients de plus de 50 ans avec une fracture de fragilité (42). Ces derniers recommandent la mesure de la DMO pour l'évaluation du risque ainsi que l'utilisation préférentielle de traitements ayant démontré une efficacité dans la réduction du risque de fractures vertébrales, non vertébrales et de la hanche (alendronate et risédronate en première intention). L'importance de la mesure de la DMO avant toute instauration de traitement anti-ostéoporotique est également soulignée dans les recommandations japonaises de 2011 (43) ou encore dans les recommandations américaines de 2016 (44).

2.4.2 Les pratiques de prise en charge dans l'ostéoporose

Malgré les recommandations internationales affirmant la nécessité de mise sous traitement anti-ostéoporotique en cas de facteurs de risque d'ostéoporose, de nombreuses études menées au début des années 2000 aux Etats-Unis, au Canada, en Europe et en Australie ont montré que les taux de mise sous traitement anti-ostéoporotique étaient suboptimaux, et en particulier après une fracture de fragilité (45–51).

La revue systématique publiée par Elliot-Gibson V et al. en 2004 (45) a inclus 37 études portant sur la prise en charge diagnostique et thérapeutique post-fracture, publiées entre 1994 et 2003. Les taux d'initiation de traitement variaient entre 0,5% et 38% pour les bisphosphonates et entre 8% et 62% pour la supplémentation en vitamine D et/ou calcium.

L'étude d'Eisman et al. publiée en 2004 avait pour objectif de décrire la prévalence des fractures ostéoporotiques et la prise en charge de l'ostéoporose et d'identifier les facteurs de risque d'ostéoporose chez les femmes ménopausées australiennes à travers une enquête menée auprès de plus de 88 000 femmes dans 927 centres de soins primaires (49). Parmi les 57 088 femmes ayant répondu à l'enquête, 29% ont rapporté avoir eu une ou plusieurs fractures de fragilité après leur ménopause. Parmi elles, seulement 28% était sous traitement anti-ostéoporotique. Seulement 40% des femmes ayant été informées du diagnostic d'ostéoporose par leur médecin recevaient une pharmacothérapie anti-ostéoporotique spécifique.

L'étude d'Andrade et al. menée aux Etats-Unis a montré que seulement 24% des 3 492 femmes de plus de 60 ans ayant subi une fracture de fragilité (hanche, vertèbre ou poignet) entre octobre 1994 et septembre 1996 ont reçu un traitement anti-ostéoporotique (20% par THM, 5% par bisphosphonate et 1% par calcitonine) dans l'année suivant la fracture (50). Parmi les 2 605 femmes qui n'étaient pas sous traitement dans les 90 jours précédant la fracture, seules 14% ont initié un traitement dans l'année suivant la fracture. La proportion de patients sous traitement anti-ostéoporotique après leur fracture était environ deux fois plus importante chez celles avec une fracture vertébrale (44%) comparativement à celles avec une fracture de la hanche (21%) ou du poignet (23%) ($p<0,001$).

La prise en charge thérapeutique semble donc varier en fonction du site de fracture. Cela a été confirmé par les résultats d'une étude de cohorte historique publiés par Leslie et al. en 2012 (52) ayant étudié l'évolution temporelle des pratiques de prise en charge après une fracture de fragilité entre 1996/1997 et 2007/2008. Parmi les 30 920 patients de plus de 50 ans ayant subi une fracture de fragilité entre avril 1996 et mars 2008 au Canada, la proportion de patients ayant eu une DMO ou ayant reçu un traitement anti-ostéoporotique (bisphosphonate, calcitonine, raloxifène ou THM) dans l'année suivant leur fracture variait selon le site de fracture : 15,1% pour la fracture de hanche, 37,5% pour la fracture vertébrale, 15,8% pour la fracture de l'humérus et 18,9% pour la fracture de l'avant-bras. Parmi les patients qui n'étaient pas sous traitement au moment de la fracture, 6,1% ont reçu un traitement anti-ostéoporotique après leur fracture en 1996/1997, cette proportion ayant augmenté jusqu'à un maximum de 14,7% en 2003/2004 puis diminué jusqu'à 8,3% en 2007/2008 (p tendance < 0,001). Cette diminution

était probablement liée à la baisse de prescription du THM après 2004 (publication en 2003 de l'étude WHI ayant démontré une augmentation de l'incidence de cancer du sein après 5 années de traitement hormonal substitutif (36,38)). Cette étude montre donc que les pratiques de prise en charge varient en fonction du type de fracture mais également en fonction de la période.

Cette évolution de la prise en charge diagnostique et thérapeutique en fonction de la période a également été mise en évidence dans l'étude de Solomon et al. publiée en 2014 (51). Cette étude de cohorte populationnelle rétrospective menée à partir des données de consommation de soins aux Etats-Unis a montré que, parmi les 96 887 patients de plus de 50 ans hospitalisés pour une fracture de hanche entre janvier 2002 et décembre 2011, 28,5% ont reçu un traitement anti-ostéoporotique dans les 12 mois suivant la fracture. Cette proportion a diminué significativement de 40,2% en 2002 à 20,5% en 2011 (p tendance < 0,001).

Suite au constat d'une prise en charge diagnostique et thérapeutique suboptimale des patients à haut risque de fracture ostéoporotique, de nombreux programmes de prise en charge post-fracture ont été développés et évalués dans les années 2000, en France et dans le monde.

2.4.3 L'adhésion thérapeutique des patients ostéoporotiques

La faible adhésion aux traitements dans les maladies chroniques est un problème majeur de santé publique, souligné par l'OMS en 2003 (53). L'ostéoporose n'échappe pas à la règle, d'autant plus que c'est une pathologie asymptomatique (54). Dans cette partie visant à synthétiser les données de la littérature sur l'adhésion médicamenteuse dans l'ostéoporose, nous utiliserons la taxonomie de Vrijens (55) qui décrit les trois phases de l'adhésion thérapeutique : commencer à prendre ses médicaments à temps (initiation), continuer à les prendre pendant la durée recommandée (persistance) et les prendre conformément au schéma posologique recommandé (implémentation). La méthodologie d'évaluation de l'adhésion thérapeutique est décrite plus en détails dans l'Annexe 2.

Une première revue de la littérature publiée par Cramer et al. en 2007 a fait la synthèse des données de 14 publications sur l'implémentation et la persistance aux bisphosphonates dans l'ostéoporose (56). L'adhésion thérapeutique était suboptimale, avec une proportion de patients persistants à 1 an variant de 17,9% à 78,0% selon les études et un taux de couverture moyen de 0,59 à 0,81. L'adhésion était significativement plus élevée chez les patients traités par la forme hebdomadaire de bisphopshonate que chez les patients traités par la forme journalière.

Une deuxième revue de la littérature publiée par Imaz et al. en 2010 a fait un nouvel état des lieux, en allant jusqu'à la méta-analyse des taux d'implémentation et de persistance aux traitements anti-ostéoporotiques ainsi que du lien entre adhésion thérapeutique et risque de fracture (57). La méta-analyse de cinq articles incluant 236 540 patients suivis 1 an a montré une persistance moyenne de 184,09 jours et un taux de couverture moyen de 66,93%. La deuxième méta-analyse de six articles incluant 171 063 patients suivis entre 1 et 2,5 ans a montré un risque de fracture augmenté de 46% chez les patients non-adhérents (taux de couverture inférieur à 0,80) par rapport aux patients adhérents.

En France, une première étude de cohorte réalisée sur 2 419 patientes de 45 ans et plus ayant initié un traitement anti-ostéoporotique en 2007 a montré que le taux de persistance à 1 an était de 34%. Ce taux de persistance variait en fonction de la molécule et de la fréquence d'administration (p< 0,001) (58). Dans une seconde étude de cohorte de 3 157 françaises de 45 ans et plus, réalisée sur la base Thalès en 2010, la persistance aux bisphosphonates oraux à 1 an était de 47,5% pour les bisphosphonates à administration mensuelle et de 30,4% pour les bisphosphonates à administration hebdomadaire. L'étude de l'implémentation a révélé un taux de couverture (*Medication Possession Ratio* ou *MPR)* de 0,845 pour les bisphosphonates à administration mensuelle et un *MPR* de 0,794 pour les bisphosphonates à administration hebdomadaire (59). Une récente étude de cohorte rétrospective française publiée en 2017 a montré que sur les 1 387 patients de plus de 50 ans ayant initié un traitement anti-osteoporotique en 2007, les taux de persistance à 1 an et 6 ans étaient respectivement de 71,0% et 37,3% pour le raloxifène, 72,4% et 35,1% pour l'acide alendronique et de 76,1% et 32,3% pour l'acide risédronique (60).

En Suède, une étude de cohorte de 2012 a évalué l'adhésion aux traitements anti-ostéoporotiques chez 56 586 patientes en initiation de traitement. Cette étude a retrouvé une très bonne implémentation avec un *MPR* moyen de 0,942 (IC 95% : 0,942-0,943). L'étude de la persistance a retrouvé que seules 51%, 35%, 25% et 14% des patientes étaient encore sous traitement anti-ostéoporotique après 1, 2, 3 et 4 ans respectivement (61).

L'étude danoise de van Boven et al. publiée en 2013 a montré que chez les 8 610 patients ayant initié un traitement anti-ostéoporotique entre 2003 et 2011, la persistance était respectivement de 70,7% (IC 95% : 69,7–71,7), 58,5% (IC 95% : 57,4–59,6%), 25,3% (IC 95% : 24,1–26,5) à 6 mois, 1 an et 5 ans. Les déterminants associés au risque de non-persistance dans les 5 ans étaient le rythme de prise journalier du traitement (HR = 1,76 (IC 95%, 1,46–2,14)), l'âge inférieur à 60 ans (HR = 1,26 (CI 95%, 1,19–1,34)] et la prise de glucocorticoïdes (HR = 1,16 (CI 95%, 1,07–1,26)).

Une mauvaise adhésion impacte donc fortement l'efficacité du traitement et est associée à une augmentation du risque de fracture par rapport à une adhésion optimale. L'adhésion thérapeutique est une composante clé de l'efficience de la prise en charge pharmaco thérapeutique dans l'ostéoporose visant à réduire le risque de fractures (57,62).

2.5 Synthèse de la problématique

L'ostéoporose est une maladie silencieuse qui fragilise progressivement la structure osseuse du patient. Elle provoque donc des fractures qui ne seraient pas survenues en l'absence de la maladie. Ces fractures ont des conséquences individuelles et sociétales importantes en termes de santé et de dépendance. Le vieillissement de la population en fait un véritable enjeu de santé publique.

De nombreux traitements destinés à ralentir, voire stopper la fragilisation osseuse, sont disponibles et ont démontré leur efficacité dans la réduction du risque de fracture. Il s'avère cependant que les prises en charge diagnostiques et thérapeutiques, ainsi que l'adhésion

thérapeutique des patients ne sont pas optimales, ce qui peut minimiser les bénéfices de ces thérapeutiques en pratique réelle. En effet, le caractère asymptomatique de l'ostéoporose la rend difficile à diagnostiquer et à traiter car les patients ne se sentent pas malades. Suite à ce constat survenu au début des années 2002, de nombreux programmes destinés à améliorer cette prise en charge ont été testés en France et dans le Monde. Un nouvel état des lieux sur les pratiques et sur l'efficacité et l'efficience de ces programmes interventions pourrait guider le choix des dispositifs et interventions à mettre en place et à financer.

3. Etude DEDOVI : Etude descriptive de l'évolution des dosages de vitamine D en France entre 2008 et 2013

3.1 Résumé

Objectif

Ce travail avait pour objectif d'étudier si la forte augmentation du recours au dosage constaté en France entre 2008 et 2013 était due à la répétition d'un grand nombre de dosages parmi une fraction réduite de la population générale ou à la prescription ponctuelle d'un dosage à un grand nombre de patients.

Méthode

Une étude de cohorte descriptive a été menée au sein de la base EGB, qui est un échantillon au 1/97ème du Système d'Information Inter-Régime de l'Assurance Maladie (SNIIRAM). Ont été inclus tous les patients ayant au moins un dosage de 25-hydroxyvitamine D (25OHD) ou de 1,25-dihydroxyvitamine D (1-25$(OH)_2$D) entre le 1er janvier 2008 et le 31 décembre 2013, quel que soit leur régime (Régime général (RG), Mutuelle Sociale Agricole (MSA) ou encore Régime Social des Indépendants (RSI)). Les caractéristiques suivantes ont été décrites pour ces patients : âge, sexe, statut concernant la Couverture Mutuelle Universelle (CMU) des patients, statut Affection Longue Durée (ALD), indice de Charlson, spécialités et modes d'exercice du prescripteur et autres actes biologiques les plus fréquemment réalisés le même jour que le dosage de 25OHD.

Résultats

Sur les 639 163 patients de la base EGB sur la période d'étude, 118 509 (18,5%) ont eu au moins un dosage de 25OHD. La plupart étaient des patientes (73,9%), avec un âge moyen de de 57,9 ans (±17,8). Chaque année, environ 80% des individus ayant eu un dosage n'en ont eu qu'un seul au cours de l'année. Le nombre annuel de dosages de 25OHD a augmenté d'un facteur 8 entre 2008 (n=9 620) et 2013 (n=80 297) et le nombre annuel de dosages de 1-25$(OH)_2$D a augmenté d'un facteur 3 entre 2008 (n=455) et 2013 (n=1 344). Cette augmentation est survenue dans toutes les strates de sexe et d'âge, mais de façon plus marquée chez les 50-80 ans. Cette augmentation étant majoritairement liée à une augmentation des prescriptions de dosages par des médecins généralistes, ce nombre ayant augmenté d'environ 5 200 à 53 700.

Discussion et conclusion

Cette étude a mis en évidence que l'augmentation des dosages de vitamine D semble plutôt liée à une prescription ponctuelle, mais à une large population, de dosages de vitamine D dans un contexte non spécifique à l'exploration des troubles phosphocalciques et par des médecins généralistes.

Responsabilité dans le travail

J'ai rédigé le protocole de cette étude, et participé à l'analyse des données conduite par Pascal Caillet. J'ai également participé à l'élaboration du manuscrit avec Anne Goyer-Joos, interne en Pharmacie dans le service.

3.2 Publication

Caillet P, Goyer-Joos A, Viprey M, Schott AM. Increase of vitamin D assays prescriptions and associated factors: a population-based cohort study. Scientific reports, 2017 Sep 4;7(1):10361. doi: 10.1038/s41598-017-10263-8. (IF 2017 = 4.122)

SCIENTIFIC REPORTS

OPEN

Increase of vitamin D assays prescriptions and associated factors: a population-based cohort study

Received: 23 December 2016
Accepted: 17 May 2017
Published online: 04 September 2017

Pascal Caillet[1], Anne Goyer-Joos[1], Marie Viprey[1,2] & Anne-Marie Schott[1,2]

A worldwide increase in the frequency of testing for serum 25-hydroxyvitamin D (25OHD) levels has been observed over the last years. Our aim was to measure the evolution in the number of vitamin D assays performed in France from 2008 to 2013 and to investigate some of the drivers that may explain this increase. Patients within the representative 1/97th sample of the French health insurance system reimbursement database (*EGBS* database) who had at least one 25OHD or 1-25(OH)$_2$D assay between 2008 and 2013 were included. Trends over time in number of vitamin D assays were analysed globally and per year in a multivariable Poisson regression model with GEE. Among the 639,163 patients of the *EGBS* database, 118,509 (18.5%) had at least one vitamin D assay over the 6-year study period. Among the individuals tested, 52.1% had only one test. The number of vitamin D assays (25OHD or 1-25(OH)$_2$D) increased 7.5-fold from 9,620 in 2008 to 81,641 in 2013. This study confirms the rapid and dramatic increase in vitamin D assays prescriptions and shows that this is mostly due to a global increase of the proportion of patients tested rather than an increase in repetition of tests in some individual patients.

Vitamin D deficiency is known to be involved in osteomalacia in adults and rickets in children. A low serum concentration of 25-hydroxyvitamin D (25OHD) is also considered as a risk factor for osteoporosis[1]. Historically, vitamin D assays were typically prescribed in the context of bone metabolism assessment[2]. Many observational studies have described the potential non-skeletal effects of vitamin D, including an important list of chronic disorders (e.g., cancer, cardiovascular disease, diabetes, and autoimmune disorders). Nevertheless, the evidence that deficiency is associated with increased risk of these diseases is still debated since experimental studies show conflicting results[3]. Against the background of this growing interest in the pleiotropic effects of vitamin D, a worldwide massive increase in demand for measurement of the serum 25OHD level from the public and physicians was observed over recent years in several countries[4–6]. In France, the number of assays reimbursed increased from 1.5 million dosages in 2009 to 4.5 million in 2011 leading to a dramatic increase in the global costs reimbursed from €27 million in 2009 to €65 million in 2011[7]. Although the French Health Insurance Fund progressively decreased the reimbursement rate of 25OHD testing which led to a decrease of unit pricing the total amount spent was almost multiplied by 3 within 2 years. In this context, our main objective was to describe the patterns of this observed increase in vitamin D assays, its possible change over time, and the associated factors. In particular we wanted to investigate whether this increase was linear or exponential over time, whether this was specific of some subpopulations of patients or some medical specialties, and whether this was linked to an increase of the proportion of patients prescribed one assay or an increase in assays repetitions in some individuals.

Methods

Data source. We used the database of the "*Echantillon Généraliste de Bénéficiaires simplifié*" (*EGBS*), a permanent representative sample of the general population of subjects affiliated with the French National Health Insurance Fund[8]. The *EGBS* includes healthcare consumptions of beneficiaries covered by the main scheme of the Health Insurance Fund for Salaried Workers (*CNAMTS*). Since 2011, the *EGBS* includes also beneficiaries from the National Health Insurance Fund for Agricultural Workers and Farmers (*MSA*) and the National Health

[1]Hospices Civils de Lyon, Pôle IMER, Lyon, F-69003, France. [2]Lyon University, INSERM EA HESPER 7425, F-69003, Lyon, France. Pascal Caillet and Anne Goyer-Joos contributed equally to this work. Correspondence and requests for materials should be addressed to A.-M.S. (email: anne-marie.schott-pethelaz@chu-lyon.fr)

Insurance Fund for the Self-employed (*RSI*), increasing the representativeness to 85.5% of the French population. This database currently includes more than 600,000 patients and contains all their reimbursements data for hospitalizations, drugs and tests ordered by physicians. The French Healthcare Insurance Fund has already been described elsewhere[9].

Study sample. An cohort was constituted from EGBS database and included all individuals registered in the *EGBS* from January 1st, 2008 to December 31th, 2013 who had at least one 25OHD or 1-25$(OH)_2$D assay during this period. Exclusion criteria were death or exclusion from the *EGBS* during the study period. Realisation of vitamin D assays was identified by a reimbursement for a procedure with the code 1139 (25OHD) or 1820 (1-25$(OH)_2$D) according to the French registry of health procedures ("*Table Nationale de codage de Biologie*").

We anonymously extracted the following demographic data from the database: sex, date of birth, department of residence, prescriber of vitamin D assay (specialty, type of practice), associated reimbursed biological tests, chronic disease status *("Affection de longue durée" (ALD)* status) and universal health care insurance status ("*Couverture maladie universelle*" (*CMU*) status). The *CMU* status reflects the socioeconomic group of the patient, as it is attributed to patients with low income. The *ALD* status identifies patients with a major chronic disease and is coded according to the International Classification of Disease, 10th version (ICD-10) classification system, as declared by their general practitioner (GP) and approved by a physician employed by the National Healthcare Insurance Fund[10]. The Charlson index was computed by the use of ICD-10 codes recorded during the last hospitalization when available[11]. An osteoporosis medical management was evaluated by the presence of a reimbursement for osteoporosis pharmacotherapy (OP) during the year. The list of drugs used is described in supplementary material.

Statistical analysis. Results are presented as frequencies and percentage of subjects for qualitative variables and as mean values with standard deviation for quantitative variables. Comparisons of means between the sample and the *EGBS* population were performed by use of Welch-test for continuous variable (assuming inequality of variance) and chi-square test for categorical variables. The annual global number of prescriptions was aggregated by calendar year from 2008 to 2013 within the sample. Vitamin D assays prescription evolution over time in the sample was described according to the type of physician who issued the prescription, patient's age at inclusion, sex, context of care (*ALD* status), Charlson Index, reimbursment for OP, and low income status (*CMU* status). The statistical units considered were vitamin D assays. Formal tests of changes in distribution over time in patients'age, type of assay, and prescriber specialty were performed by use of Chi-square tests.

Additionally, patients who had at least one 25OHD or 1-25$(OH)_2$D assay during the study period were followed longitudinally to assess the repetition of measures over time in single individuals and document hypotheses regarding drivers of this repetition. The statistical units considered were patients-year. A multivariable regression analysis was performed. The model was a Poisson regression model with generalized estimating equation (GEE), an approach developed by Liang and Zeger[12], which accounts for the correlation between measurement counts in a single individual followed longitudinally. The cluster was specified to be at the patient level and an unstructured working correlation matrix was used to account for the correlation pattern between vitamin D assays reimbursements within the same patient over time. Overdispersion was checked. Covariates included age at inclusion, sex, presence of *ALD* status during the year, Charlson Index, presence of OP during the year, presence of *CMU* status during the year and time (year) as independent variables. The annual number of vitamin D assays was the dependent variable. Incident rate ratios (IRR) adjusted on independent variables were computed with their 95% confidence intervals. Data were controlled, validated and analysed using SAS® Enterprise Guide Software V.4.3 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA). Analyses in EGBS have been approved by the French "Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés" (CNIL).

Results

Study sample. Among the 639,163 patients included in the *EGBS* database over the study period (January 2008-December 2013), 118,509 (18.5%) underwent at least one vitamin D assay and were included in the cohort. Characteristics of these patients are shown in Table 1. Compared to the total *EGBS* database (i.e the source population), patients who had at least one vitamin D assay over the study period were older (mean age of 58 years vs. 36 years in the *EGBS*) and more frequently women (73.9% vs. 50.6% in the *EGBS* database). Regarding their health status, 34.9% of the study patients had a chronic disease (*ALD* status) versus 17.1% in the *EGBS* database. Inversely, fewer patients had a *CMU* status in the study sample (5.0%) compared to the *EGBS* database (13.8%). Half of the study population had only one assay over the 6-year period (52.1%, 61,763 patients). The other half had more than one assay, roughly one quarter (22.2%) had two assays and one quarter (25.6%) had three assays or more over the 6-year study period.

Characteristics of trends in assay of vitamin D. During the study period, the annual number of 25OHD assays increased approximately 8-fold (from 9,620 in 2008 to 80,297 in 2013) and the number of 1-25$(OH)_2$D increased 3-fold (from 455 in 2008 to 1,344 in 2013). Concurrently, the annual number of patients receiving at least one assay increased in a similar scale (9-fold) from 5,420 in 2008 to 48,841 in 2014 (Table 2). Taking into account the global increase of the *EGBS* population over the 6-year period, the proportion of patients receiving at least one assay over the period increased from 1.4% in 2008 to 10.2% in 2013. The increase was mostly associated with prescriptions from GPs, which increased from approximately 5,200 to 53,700, and to a lesser extent with prescriptions from hospital specialists from 1,466 to 16,988. Most prescriptions were 25OHD assays, 95.3% in 2008 slightly increasing to 98.4% in 2013 (Table 2).

The number of assays prescribed per patient per year increased uniformly across the strata. The proportion of patients having 1, 2, 3, 4, or 5 or more assays within each year remained stable over the 6-year period. Every

	Patients with at least one 25OHD assay	*Source population (EGBS)*	p-value
Patients, n	118,509	639,163	
Female gender, n (%)	87,673 (73.9)	323,535 (50.6)	<0.001
Age at inclusion (mean, SD)	57.9 (17.8)	35.7 (23.9)	<0.001
Age at inclusion, n (%)			
0–18	0	173,072 (27.1)	<0.001
18– < 30	8,394 (70.8)	100,421 (15.7)	
30– < 40	12,036 (10.1)	87,593 (13.7)	
40– < 50	17,174 (14.5)	86,307 (13.5)	
50– < 60	23,858 (20.1)	75,546 (11.8)	
60– < 70	23,760 (20.0)	53,184 (8.3)	
70– < 80	18,120 (15.3)	39,548 (6.2)	
80– < 90	12,754 (10.8)	20,477 (3.2)	
≥90 y	2,413 (0.2)	2,982 (0.4)	
Charlson Index, mean (SD)	0.49 (1.51)	0,21 (0.92)	<0.001
Chronic disease status (*ALD* status), n (%)	41,355 (34.9)	109,187 (17.1)	<0.001
Presence of OP, n (%)	13,729 (11.6)	19,506 (3.0)	<0.001
Low economic resources status (*CMU* status), n (%)	6,872 (7.6)	80,043 (12.5)	<0.001

Table 1. Characteristics of the study population and the source population (*EGBS)*. Legend: This table presents the characteristics of the patients included in the study sample, i.e with at least one 25OHD assay during the study period, compared to the characteristics of the patients included in the whole EGBS database at the time of the extraction (May 2016).

Year	2008	2009	2010	2011	2012	2013	p-value*
Total *EGBS*, n	503,758	507,251	526,108	594,370	602,199	609,205	
Study patients, n (%)	7,101 (1.4)	12,789 (2.5)	24,308 (4.6)	41,864 (7.0)	53,655 (8.9)	62,418 (10.2)	<0.001#
Number of assays prescribed, n	9,620	17,046	32,479	55,679	70,648	81,641	
Type of assay, n (%)							<0.001
25OHD	9,165 (95.3)	16,208 (95.1)	31,222 (96.1)	53,977 (96.9)	69,107 (97.8)	80,297 (98.4)	
$1,25(OH)_2D$	455 (4.7)	838 (4.9)	1257 (3.9)	1702 (3.1)	1541 (2.2)	1344 (1.6)	
Type of prescriber, n (%)							<0.001
General practitioners	5,214 (54.2)	10,357 (60.8)	22,082 (68.0)	35,570 (63.9)	46,292 (65.5)	53,736 (65.8)	
Private specialists	2,922 (30.4)	4,387 (25.7)	6,676 (20.6)	8,571 (15.4)	9,810 (13.9)	10,691 (13.1)	
Public hospital practitioners	1,466 (15.2)	2,266 (13.3)	3,639 (11.2)	11,416 (20.5)	14,380 (20.4)	16,988 (20.8)	
Unknown	18 (0.2)	36 (0.2)	82 (0.3)	122 (0.2)	166 (0.2)	226 (0.3)	
Number of assays per patient, n (%)							<0.001
1	5,420 (76.3)	9,826 (76.8)	18,647 (76.7)	32,181 (76.9)	41,500 (77.3)	48,841 (78.2)	
2	1,234 (17.4)	2,193 (17.1)	4,095 (16.8)	7,147 (17.1)	9,126 (17.0)	10,076 (16.1)	
3	251 (3.5)	487 (3.8)	1,020 (4.2)	1,653 (3.9)	1,981 (3.7)	2,275 (3.6)	
4	106 (1.5)	171 (1.3)	341 (1.4)	565 (1.3)	694 (1.3)	775 (1.2)	
≥5	90 (1.3)	112 (0.9)	205 (0.8)	318 (0.8)	354 (0.7)	451 (0.7)	

Table 2. Evolution of prescriptions characteristics between 2008 and 2013. *p-value for heterogeneity; # p-value for trend Legend: This table presents the evolution of the fraction of EGBS database's patients included receiving at least one 25OHD assay (study sample) according to year with a corresponding p-trend (rows 2 to 3), the context associated with the vitamin D assay prescription (rows 4 to 12) and the yearly number of assays prescribed by unique patient (rows 13 to 18).

year, among patients receiving an assay, roughly 80% had only one test over the year, and less than 5% more than 2 assays over the year. The effect of age on the prescription patterns changes across each year of the 6-year study period are displayed in Fig. 1. It shows that the increase was observed for all age strata, but was particularly pronounced for the 50–80 ages groups with a peak in the 60–70 years old group. The main multivariable GEE poisson regression model showed a statistically significant association between each independent variable in the model and the incidence rate of vitamin D assays (Table 3). The most powerful variable explaining the increase was the calendar year. Beside, once adjusted for the calendar year, the change in vitamin D assay prescription rate was strongly associated with a low income (*CMU*) status with an IRR of 3.15 [CI95% 3.11–3.20], and moderately with the prescription of an OP (IRR = 1.54 [95% CI 1.51–1.56]), and the presence of severe comorbidities (versus

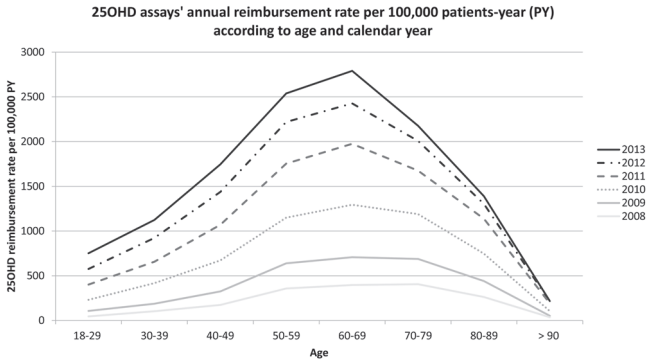

Figure 1. 25OHD assays reimbursement annual rate per 100000 patients-year according to age and calendar year.

Patients characteristics	Vitamin D assays Incidence adjusted Rate Ratio (IRR*)	IC95%
Sex		
Male	Ref	
Female	1.12	1.11–1.13
Age		
<30	Ref	
30–<40	1.11	1.09–1.14
40–<50	1.22	1.20–1.25
50–<60	1.34	1.31–1.36
60–<70	1.45	1.42–1.48
70–<80	1.51	1.48–1.54
80–<90	1.36	1.33–1.39
>=90	1.14	1.10–1.19
CMU status		
Absence	Ref	
Presence	3.15	3.11–3.20
ALD status		
Absence	Ref	
Presence	1.25	1.24–1.27
Presence of OP		
Absence	Ref	
Presence	1.54	1.51–1.56
Charlson Comorbidity Index	1.02	1.01–1.02
Year		
2008	Ref	
2009	1.75	1.71–1.80
2010	3.27	3.19–3.36
2011	5.54	5.40–5.68
2012	6.96	6.78–7.14
2013	7.99	7.79–8.21

Table 3. Factors associated with increase of vitamin D assays prescriptions. *Adjusted for all covariates displayed in the table. Legend: This table presents the results of the Poisson regression aiming at describing factors associated with repetition of assay in a single patient. The analysis was performed on the study population, i.e patient having had at least one 25OHD assay during the study period.

absence) with an IRR of 1.25 [95% CI 1.24–1.27]. A significant non-linear association with age was confirmed. Conversely, changes in vitamin D assays prescription rate were almost not associated with the Charlson comorbidity index (IRR = 1.02 [95% CI 1.01–1.02], per unit increase) and very slightly with gender (women vs men IRR = 1.12 [95% CI 1.11–1.13]).

Discussion

The present study showed a strong and progressive increase in the frequency of testing for serum 25OHD and 1–25$(OH)_2$D in the French population over the studied 6-year period, from 9,620 in 2008 to more than 81,641per year in 2013. The rise of testing was mostly due to an increased proportion of patients receiving at least one testing, to an increase in GP's prescriptions and to a lesser extent in hospital specialists' prescriptions. Vitamin D testing reimbursement incidence rate increased each year independently from age, comorbidities, and low income status. This shows that the trend of an increase observed in a single French hospital between 2007 and 2011 by Pilon *et al*. is observed at the national level[13]. Similar important changes have been noted in other countries, such as Canada[14] and Australia, where Bilinski *et al*. reported a massive increase in the frequency of testing over an 11-year period, increasing from 40.6 tests/100,000 people in the year 2000 to 3472.2 tests/100,000 people in 2011[4]. As the increase tended to be greater in Australian states located at higher latitude and thus with higher deficiency prevalence, it has been suggested that this could be a consequence of preventative testing linked to increased awareness of the health benefits of achieving sufficient 25OHD status[4]. Another study conducted in Liverpool, UK, showed the same trends, with an 11 fold increase in request between 2007 and 2012[15]. They showed that the odds of detecting a 25OHD deficiency decreased progressively with the calendar year, with an odd of finding a deficient result 2.4 times higher in 2007 than in 2012. In another setting, Bilinski *et al*. showed that the magnitude of the rise in 25OHD testing did not translate into increased testing for physiological endpoints associated with 25OHD deficiency, such as osteoporosis[16]. Globally, whether this increase corresponds to an improvement of hypovitaminosis D management in UK and Australia is still largely unknown.

Beside the calendar year, increase in rate was independently associated with a low socio-demographic status in our study. Few data are available on factors associated with increase of 25-OHD assays prescriptions. In the study of Gowda *et al*. conducted in Australia in 1,217 patients to investigate testing patterns in primary care practice[17] there was a moderate association between testing and being a migrant (IRR 1.19, [CI95 1.08–1.31], $p < 0.05$). That we noticed a strong association with a low income status may be consistent with Gowda results, however, as we did not have information on migrant status in our study we cannot go further in the interpretation of this fact.

New French clinical guidelines were published in 2011[18]. In every situation where the therapeutic goal requires an optimal serum 25OHD level for an appropriate medical care (e.g. osteoporosis), these guidelines recommend to measure the baseline level in order to define loading and maintenance dosages of vitamin D supplementation. In elderly patients aged 65 years or more, they recommend a systematic vitamin D supplementation with no biological testing, since the risk of low vitamin D levels is high while the risk of excessive dose is very low in this population. The impact on vitamin D assay prescription rates in elderly patients is unknown, but as the 60–70 year old patients are, according to our study, the age group where the increase in testing has been the most important, it is expected to be significant. The real economic impact of supplementation without 25OHD testing is also debated. Some authors have postulated that blanket supplementation would result in substantial reduction in global healthcare costs[19], whereas others have shown that 25OHD deficiency, combined with lack of monitoring, predicted increased patients healthcare costs[20].

The French National Authority in Health Evaluation (« *Haute Autorité de Santé* » (*HAS*)) recently published a report on the clinical usefulness of the 25OHD assay in the management of patients in numerous clinical situations[21]. Based on this report, the *HAS* considered 25OHD assays useless in many situations and recommends to limit reimbursements of the assays to only a few indications (i.e., rickets, osteomalacia, elderly patients with repeated falls, and surgical therapy of obesity in adults). These guidelines are considered as too restrictive by several experts who pointed out the risk of depriving patients of the testing they need[22,23]. It will be interesting to follow the evolution of 25-OHD prescriptions over the years following the release of these guidelines as these are more prone to influence GP practitioners than expert opinions.

The main strength of this study is that it is based on recent data, extracted from a nationally representative sample of the exhaustive reimbursement database[8], which validity and usefulness in pharmacoepidemiological studies have been previously studied and validated[24,25]. This study is the description of the practice between 2008 and 2013 in prescription of vitamin D assays based on an exhaustive database involving all physicians in France. This precludes any selection bias of the physicians, unlike other descriptive studies based on samples of volunteer physicians or single centre study. Thus, we believe that this analysis provides a reasonably unbiased estimate of vitamin D assay use in the French primary care setting.

However, several limitations of the present study should be acknowledged. First, we were not able to obtain information on the precise reason for vitamin D assays prescriptions in individuals. Second, this study was based on claims obtained from a database generated primarily for administrative purposes, which is a type of database known to present some specific pitfalls to account for when analyzed in a research setting[26]. However these are usual drawbacks of medicoadministrative database which in turns are the only databases without selection bias.

Conclusion

This study demonstrates a rapid and dramatic increase in 25OHD testing, mostly due to an increase of the proportion of patients tested versus an increase of repeated measures in individuals over time. The proportion of assays prescribed by GPs and hospital specialists increased over time. This increase was largely unexplained by the patients 'characteristics such as age, gender and comorbidities. It was more influenced by the low income status and probably by the practitioners' characteristics but we did not have many information on these characteristics. This study provides additional evidence on the concern that 25OHD testing may be used inappropriately in practice. There is a need for studies to determine the drivers of this changing trend in 25OHD prescriptions and whether this increased testing translates into improved 25OHD status and subsequent health improvement in the French population.

Availability of data and material. The data that support the findings are available from CNAMTS, but restrictions apply to the availability of these data, which were used under license for the current study, and so are not publicly available. Data are available upon request to and with permission of Institut des données de santé (IDS), contact: gipids@gip-ids.fr

Ethics approval and consent to participate. Our national dataset, in accordance to the laws that regulate hospital database in France, namely articles L. 6113-7 et L. 6113-8 of the Public Health Code, ATIH (French agency of hospital information) and CNAMTS (French National Health Insurance Fund).

All legal conditions for epidemiological surveys were respected, and the French national commission governing the application of data privacy laws (the "Commission Nationale Informatique et Libertés") issued approval for both projects. Since the study was strictly observational and used anonymous data, in accordance to the laws that regulate "non-interventional clinical research" in France, namely articles L.1121-1 and R.1121-2 of the Public Health Code, did not require the written informed consent from the participants or the authorization from any other ethics committee to conduct this survey.

References

1. Holick, M. F. Vitamin D deficiency. *N. Engl. J. Med.* **357**, 266–281 (2007).
2. Manson, J. E. & Bassuk, S. S. Vitamin d research and clinical practice: At a crossroads. *JAMA* **313**, 1311–1312 (2015).
3. Autier, P., Boniol, M., Pizot, C. & Mullie, P. Vitamin D status and ill health: a systematic review. *Lancet Diabetes Endocrinol.* **2**, 76–89 (2014).
4. Bilinski, K. & Boyages, S. The rise and rise of vitamin D testing. *BMJ* **345**, e4743–e4743 (2012).
5. Bilinski, K. & Boyages, S. Evidence of overtesting for vitamin D in Australia: an analysis of 4.5 years of Medicare Benefits Schedule (MBS) data. *BMJ Open* **3**, (2013).
6. Sattar, N., Welsh, P., Panarelli, M. & Forouhi, N. G. Increasing requests for vitamin D measurement: costly, confusing, and without credibility. *Lancet* **379**, 95–96 (2012).
7. Health Insurance. Health Insurance - Act of medical biology. Available at: http://www.ameli.fr/l-assurance-maladie/statistiques-et-publications/donnees-statistiques/actes-de-biologie-medicale/biolam-2012-2014.php. (Accessed: 21st April 2016).
8. De Roquefeuil, L. L'échantillon généraliste de bénéficiaires: représentativité, portée et limites. *Prat Organ Soins 2009403213-223* **40**, 213–223 (2009).
9. Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés. Available at: www.ameli.fr. Accessed 17 November 2011. (Accessed: 9th September 2011).
10. Fréquence des ALD au 31/12/2009. (2011). Available at: http://www.ameli.fr/l-assurance-maladie/statistiques-et-publications/donnees-statistiques/affection-de-longue-duree-ald/prevalence/frequence-des-ald-au-31-12-2009.php. (Accessed: 17th November 2011).
11. Quan, H. *et al*. Updating and validating the Charlson comorbidity index and score for risk adjustment in hospital discharge abstracts using data from 6 countries. *Am. J. Epidemiol.* **173**, 676–682 (2011).
12. Zeger, S. L., Liang, K. Y. & Albert, P. S. Models for longitudinal data: a generalized estimating equation approach. *Biometrics* **44**, 1049–1060 (1988).
13. Pilon, A., Lim, S.-K. & Guechot, J. Évolution des dosages sériques de vitamine D dans un hôpital d'adultes Plaidoyer pour l'élaboration de recommandations en vue d'une juste prescription. *Ann. Biol. Clin. (Paris)* **70**, 451–455 (2012).
14. Health Quality Ontario. Clinical utility of vitamin d testing: an evidence-based analysis. *Ont. Health Technol. Assess. Ser.* **10**, 1–93 (2010).
15. Zhao, S., Gardner, K., Taylor, W., Marks, E. & Goodson, N. Vitamin D assessment in primary care: changing patterns of testing. *Lond. J. Prim. Care* **7**, 15–22 (2015).
16. Bilinski, K. & Boyages, S. The Vitamin D paradox: bone density testing in females aged 45 to 74 did not increase over a ten-year period despite a marked increase in testing for vitamin D. *J. Endocrinol. Invest.* **36**, 914–922 (2013).
17. Gowda, U. *et al*. Vitamin D testing patterns among general practitioners in a major Victorian primary health care service. *Aust. N. Z. J. Public Health* doi:10.1111/1753-6405.12409 (2015).
18. Benhamou, C. L. *et al*. La vitamine D chez l'adulte: recommandations du GRIO. *Presse Médicale* **40**, 673–682 (2011).
19. Grant, W. B., Schwalfenberg, G. K., Genuis, S. J. & Whiting, S. J. An estimate of the economic burden and premature deaths due to vitamin D deficiency in Canada. *Mol. Nutr. Food Res.* **54**, 1172–1181 (2010).
20. Bailey, B. A., Manning, T. & Peiris, A. N. Vitamin D testing patterns among six Veterans Medical Centers in the Southeastern United States: links with medical costs. *Mil. Med.* **177**, 70–76 (2012).
21. Haute Autorité de Santé. *Utilité clinique du dosage de la vitamine D*. (Haute Autorité de Santé, 2013).
22. Souberbielle, J.-C. *et al*. Rapport de la HAS sur les dosages de vitamine D: ne passons pas d'une situation extrême à une autre situation tout aussi extrême. *Presse Médicale* **43**, 5–8 (2014).
23. Souberbielle, J.-C. *et al*. [Authors' response to the letter on the editorial: 'HAS report on vitamin D measurement: Don't go from an extreme situation to another as extreme situation']. *Presse Médicale Paris Fr. 1983* **43**, 1154–1155 (2014).
24. Latry, P., Molimard, M., Bégaud, B. & Martin-Latry, K. How reimbursement databases can be used to support drug utilisation studies: example using the main French national health insurance system database. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* **66**, 743–748 (2010).
25. Martin-Latry, K. & Bégaud, B. Pharmacoepidemiological research using French reimbursement databases: yes we can! *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.* **19**, 256–265 (2010).
26. Coorevits, P. *et al*. Electronic health records: new opportunities for clinical research. *J. Intern. Med.* **274**, 547–560 (2013).

Acknowledgements

Hospices Civils de Lyon – Lyon 1 University. Researchers had full intellectual independency regarding their research.

Author Contributions

Conceived and designed the experiments: P.C., A.G.J., M.V., A.M.S.; Performed the experiments: P.C.; Analyzed the data: P.C.; Contributed reagents/materials/analysis tools: A.M.S.; Wrote the manuscript: P.C., A.G.J., M.V., A.M.S.

Additional Information

Supplementary information accompanies this paper at doi:10.1038/s41598-017-10263-8

Competing Interests: The authors declare that they have no competing interests.

Publisher's note: Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Open Access This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons license, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons license, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons license and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this license, visit http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/.

© The Author(s) 2017

3.3 Introduction au travail suivant

Les résultats de l'étude DEDOVI sont en faveur d'un élargissement des indications du dosage de vitamine D en pratique clinique plutôt que d'un suivi plus appuyé d'une population restreinte et particulièrement à risque de carence. Toutefois, le fait que cette augmentation concerne préférentiellement des femmes âgées de 50 à 80 ans pose la question de la prise en charge initiale d'une ostéoporose, qui nécessite selon les recommandations l'exploration d'une potentielle carence en vitamine D et la réplétion des stocks de vitamine D le cas échéant avant tout démarrage de traitement. Ce travail nous a amené à nous interroger ensuite sur les pratiques diagnostiques et thérapeutiques pour la prise en charge des patientes ayant subi une fracture de fragilité, et donc particulièrement à risque d'ostéoporose.

4. Etude INIFRA : Etude descriptive des initiations de traitement anti-ostéoporotique après fracture de fragilité chez la femme de plus de 50 ans

4.1 Résumé

Objectif

L'objectif de cette étude a été de déterminer la proportion de femmes âgées de 50 à 70 ans, hospitalisées pour une première fracture du poignet ou de l'avant-bras, pour lesquelles un traitement anti-ostéoporotique a été initié dans les 12 mois suivant la fracture.

Méthode

Cette étude de cohorte rétrospective descriptive a été réalisée à partir des données issues de l'EGB, cette base de données contenant à la fois les données d'hospitalisation (diagnostics et actes) et les données de consommation de soins en ambulatoire. Toutes les femmes hospitalisées pour une fracture de fermée de l'avant-bras (extrémité inférieure du radius ou cubitus) ou de l'extrémité proximale de l'humérus, considérées comme des fractures de fragilité, sur la période 2009-2011 ont été identifiées dans l'EGB. Les femmes ayant changé de caisse d'assurance maladie ou décédées pendant l'étude, atteintes d'une cause d'ostéoporose secondaire (pathologie osseuse maligne, corticothérapie au long cours ou ayant eu une intervention sur les glandes parathyroïdes ou la thyroïde récente) et/ou avec un historique de remboursement pour traitement anti-ostéoporotique dans l'année qui précédait l'inclusion n'ont pas été incluses. Les initiations de traitement anti-ostéoporotique (bisphosphonate, traitement hormonal substitutif, raloxifène, ranélate de strontium, dénosumab) et de supplémentation vitamino-calcique (calcium ou vitamine D) ont ensuite été décrites sur les 12 mois suivant la fracture.

Résultats

Un total de 729 femmes a été hospitalisé pour une fracture de l'humérus ou de l'avant-bras entre 2009 et 2011. Parmi elles, 284 étaient déjà sous traitement anti-ostéoporotique au moment de la fracture, et 445 patientes ont donc été incluses dans l'étude. Parmi ces patientes, 131 (29,4%) ont initié un traitement de supplémentation (vitamine D et/ou calcium), 42 (9,4%) ont initié un traitement pharmacologique et 61 (13,7%) ont eu une ostéodensitométrie dans l'année suivant leur fracture. Parmi les traitements pharmacologiques initiés figurent le plus souvent les bisphosphonates (21 patientes), le ranélate de strontium (14 patientes), puis l'hormonothérapie (4 patientes) et le raloxifène (3 patientes). L'âge moyen des patientes traitées était de 70,3 ans contre 68,1 ans pour les patientes sans traitement (p=0,65). Parmi les patientes traitées, 48 (27,7%) ont bénéficié d'un remboursement pour une ostéodensitométrie osseuse pendant les 12 suivant la fracture contre 13 (4,8%) dans le groupe des patientes sans traitement (p<0,001).

Discussion

La proportion de patientes ayant initié un traitement dans les 12 mois suivant une fracture de fragilité était de 9% pour le traitement pharmacologique et de 29% pour une supplémentation vitamino-calcique. Ce pourcentage est très bas mais se trouve être en accord avec les données de la littérature. Cette faible proportion peut être liée à une importante inadéquation entre les recommandations de prise en charge et les pratiques médicales ou à un refus des patients

d'initier les traitements prescrits (défaut d'observance primaire). En effet, une des limites était l'impossibilité de distinguer la non prescription de la non initiation par le patient d'un traitement prescrit par le médecin.

Une autre limite était l'impossibilité d'identifier dans l'EGB les fractures de fragilité non prises en charge en hospitalisation, les données des passages aux urgences n'étant pas disponibles. Cela représenterait une proportion non négligeable des fractures de fragilité, notamment pour les fractures du poignet.

Conclusion

Près de 40% des femmes ayant été hospitalisées pour une fracture de fragilité était déjà sous traitement anti-ostéoporotique au moment de la fracture. Parmi les femmes non traitées, le taux d'initiation de traitement est resté faible en 2009-2011 en France, malgré les recommandations de bonne pratique émises en 2006 par la HAS et les nombreuses initiatives visant à promouvoir le traitement anti-ostéoporotique post-fracture.

4.2 Publication

Viprey M, Caillet P, Canat G, Jaglal S, Haesebaert J, Chapurlat R, Schott AM. Low osteoporosis treatment initiation rate in women after distal forearm or proximal humerus fracture: a healthcare database nested cohort study. Plos One, 2015 Dec;2;10(12):e0143842. (IF 2015 = 3.057)

Ce travail a également été valorisé par une poste affiché lors du congrès Adelph-Epiter à Rennes en septembre 2016.

PLOS ONE

RESEARCH ARTICLE

Low Osteoporosis Treatment Initiation Rate in Women after Distal Forearm or Proximal Humerus Fracture: A Healthcare Database Nested Cohort Study

Marie Viprey[1,2]*, Pascal Caillet[1,2,3,4], Guillaume Canat[1,5], Susan Jaglal[6], Julie Haesebaert[1], Roland Chapurlat[2,4,7], Anne-Marie Schott[1,2,4]

1 Pôle Information Médicale, Evaluation, Recherche, Hospices Civils de Lyon, Lyon, France, **2** Faculté de Médecine Lyon Est, Université Claude Bernard Lyon 1, Lyon, France, **3** Département d'épidémiologie, hygiène hospitalière et santé publique, Centre Hospitalier Universitaire d'Amiens, Amiens, France, **4** INSERM U1033, Lyon, France, **5** Département de l'Information Médicale, Groupe Hospitalier Sud Réunion, Centre Hospitalier Universitaire de la Réunion, Saint Pierre, France, **6** Department of Physical Therapy, Toronto Rehabilitation Institute-UHN Chair, University of Toronto, Toronto, Canada, **7** Service de Rhumatologie et de Pathologie Osseuse, Groupement Hospitalier Edouard Herriot, Hospices Civils de Lyon, Lyon, France

* marie.viprey@chu-lyon.fr

CrossMark
click for updates

OPEN ACCESS

Citation: Viprey M, Caillet P, Canat G, Jaglal S, Haesebaert J, Chapurlat R, et al. (2015) Low Osteoporosis Treatment Initiation Rate in Women after Distal Forearm or Proximal Humerus Fracture: A Healthcare Database Nested Cohort Study. PLoS ONE 10(12): e0143842. doi:10.1371/journal.pone.0143842

Editor: Tuan Van Nguyen, Garvan Institute of Medical Research, AUSTRALIA

Received: May 11, 2015

Accepted: November 10, 2015

Published: December 2, 2015

Copyright: © 2015 Viprey et al. This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Data Availability Statement: Due to legal restrictions imposed by the French Insurance Healthcare Fund (CNAMTS), data are available after obtaining legal authorization following the procedure at http://www.iresp.net/iresp/files/2013/04091020182104_procedure_acces_snii.p df. Requests must be sent to: Valérie EDEL-GUELAT (Institut des données de Santé) E-mail address: gipids@gip-ids.fr.

Funding: The authors received no specific funding for this work.

Abstract

Treatment initiation rates following fragility fractures have often been reported to be low and in recent years numerous programs have been implemented worldwide to increase them. This study aimed at describing osteoporosis (OP) treatment initiation in a representative sample of women who were hospitalized for a distal forearm fracture (DFF) or proximal humerus fracture (PHF) in 2009–2011 in France. The data source was a nationwide sample of 600,000 individuals, extracted from the French National Insurance Healthcare System database. All women aged 50 years and older who were hospitalized for a DFF or PHF between 2009 and 2011 and who had not received any OP treatment in the preceding 12 months were included in a retrospective cohort study. OP treatments initiated during the year following the fracture were analyzed. From 2009 to 2011, 729 women were hospitalized for a DFF or a PHF and 284 were on OP treatment at the time of the fracture occurrence. Among the 445 women who had no prevalent OP treatment, 131 (29.4%) received supplementation treatment only (vitamin D and/or calcium) and 42 (9.4%) received a pharmacologic OP treatment in the year following their fracture. Pharmacological OP treatments included bisphosphonates (n = 21), strontium ranelate (n = 14), hormone replacement therapy (n = 4), or raloxifene (n = 3). General practitioners prescribed 75% of initial OP treatments. Despite the guidelines published in 2006 and the numerous initiatives to promote post-fracture OP treatment, OP treatment initiation rate in women who were hospitalized for a fragility fracture remained low in 2009–2011 in France.

Competing Interests: The authors have declared that no competing interests exist.

Introduction

Osteoporosis (OP) is characterized by reduced bone mass and disruption of bone architecture, resulting in increased bone fragility and increased fracture risk [1]. Fragility fractures like distal forearm fractures (DFF or wrist fracture) have been described as an early sign of OP [2–4]. The incidence of DFF increases with age, which makes DFF the most frequent fracture in postmenopausal women [5–7]. Proximal humerus fractures (PHF) are the third most frequent non-vertebral fractures in patients over 65 following wrist and femoral neck fractures [7,8]. It has been shown that a personal history of wrist fracture is a major independent risk factor for a future fragility fracture, and particularly femoral neck fracture [9,10]. Despite the demonstrated efficacy of OP treatment in the secondary prevention of osteoporotic fractures [11], several studies conducted in the United States, Canada, Europe and Australia have indicated that although treatment rates for osteoporosis were improving, they still appeared suboptimal, especially regarding post fracture care [12–19]. The study of Andrade et al. [20] conducted in USA in 2003 showed that only 24% of women 60 years of age or older who sustained a fragility fracture underwent initiation of OP treatment with bisphosphonates (BP), hormonal replacement therapy (HRT), or calcitonin in the year following the fracture.

In the early 2000's, numerous post-fracture care programs were implemented to improve OP investigation and prevention of further fragility fracture worldwide [21,22]. Parallel to these, in France, institutional guidelines were issued in 2006 by the French national authority for health (*HAS*) [23]. Since these initiatives to promote post-fracture treatments, no study assessing the current trends in OP treatment initiation after the occurrence of fragility fracture has been conducted.

The main objective of this observational study was to evaluate the OP treatment initiation rate after a hospitalization for distal forearm or proximal humerus fracture in 2009–2011 in a French population of women without OP treatment at the time of fracture. The secondary objective was to describe OP treatments when initiated.

Methods

A retrospective cohort study was carried out using a nationwide representative sample of the French National Insurance Healthcare System database.

Data source

We used data provided by the "*Echantillon Généraliste des Bénéficiaires*" (*EGB*), a permanent representative sample of the general population of subjects affiliated with the National French health insurance system. The EGB currently includes more than 600,000 patients [24], and contains reimbursement data for hospitalizations, drugs, and tests ordered by physicians.

Our national dataset, in accordance to the laws that regulate hospital database in France, namely articles L. 6113–7 and L. 6113–8 of the Public Health Code, was anonymized by hospitals, ATIH (French agency of hospital information) and the French Insurance Healthcare Fund. All legal conditions for epidemiological surveys were respected, and the French national commission governing the application of data privacy laws (the "*Commission Nationale Informatique et Libertés*") issued approval for the project. Since the study was strictly observational and used anonymous data, in accordance to the laws that regulate "non-interventional clinical research" in France, namely articles L.1121-1 and R.1121-2 of the Public Health Code, did not require the written informed consent from the participants or the authorization from any other ethics committee to conduct this survey.

Study sample

The source population was composed of all women aged 50 years or older in the EGB database who were hospitalized for a DFF or a PHF between January 1, 2009 and December 31, 2011. Fractures were identified by the use of ICD-10 codes (S52.5-S52.6 for DFF and S42.2 for PHF) as a primary diagnosis or a procedural code of orthopaedic reduction of fracture of the distal end of one bone or both bones of the forearm, or osteosynthesis of fracture of the distal end of a bone of the forearm. The index date for the analysis was the date of the fracture. Each patient was followed for one year starting from the index date. Patients were not included if they received OP drugs during the 12-months period before the fracture; sustained a DFF or a PHF during the year before the index date; changed health insurance during the study period; had a history of primary or secondary neoplasms of bone and articular cartilage (C79.5 as primary diagnosis), hypercortisolism (E24 as primary diagnosis) or myeloma (C90.0 as primary diagnosis) in the previous year or 6 months after the index date; received treatment with corticosteroids more than 3 months during the 12-months period before the fracture; or had an intervention on parathyroid or thyroid glands 3 months before the fracture or the 6 months after (E21, E21.4, E21.5, E05, E06 as a primary diagnosis or a procedural code of medical or surgical procedure on parathyroid glands or on thyroid of the *CCAM*).

To describe the cohort, we anonymously extracted the following demographic data from the database: date of birth, healthcare setting (public teaching hospital center, public non-teaching hospital center or private hospital center), "*Couverture maladie universelle*" (*CMU*) status which identifies patients with low income, number of reimbursements for corticosteroids, and number of reimbursements for BMD tests, and "*Affection de longue durée*" (*ALD*) status. The *ALD* status identifies patients with a major chronic disease coded according to the International Classification of Disease, 10th version (ICD-10), as reported by their general practitioner and approved by a physician employed by the National Healthcare Insurance. The French Healthcare Insurance Fund has already been described elsewhere [25].

Osteoporosis treatment initiation

OP treatment initiation was defined as a reimbursement for bisphosphonates (i.e. etidronate, alendronate, ibandronate, risedronate, zoledronate), hormonal replacement therapy (HRT), raloxifene, strontium ranelate, calcium, vitamin D, or teriparatide, with no prior reimbursement for one of these drugs during the year preceding the index date. OP drugs were identified by their "*Code Identifiant de Présentation" (CIP)*, which is a unique identification number for each drug assigned by the French health authorities when marketed. The primary outcome of this study was OP treatment initiation rate. We also examined characteristics of patients and prescribers who initiated OP treatment and evaluated as a secondary outcome the time between fracture and OP treatment initiation. The OP treatment initiation rate was calculated as the proportion of patients hospitalized for a DFF or PHF who had OP treatment initiated in the following 12 months. For each OP drug, the following variables were extracted: *CIP*, dates of prescription, dates of dispensation and prescriber's specialty. For public hospital practitioners, specialty was often missing thus they became a specific category in the analysis. Additionally, we analysed BMD tests prescribed after the fracture.

Statistical analysis

Results are presented as numbers and percentages of subjects for categorical variables and as means and standards deviations for continuous variables (or median and interquartile range for non-normally distributed variables). To describe the study population compared to the source population, the denominator used to measure the percentages was the total number of

fractured patients, regardless of prevalent OP treatment. To describe incident treatments in the study population, the denominator used to compute incidence proportions was the number of fractured patients without prevalent OP treatment. OP treatment initiation proportions were also analysed according to the specialty of the prescribing physician, patient's age, context of care, *CMU* and *ALD* status, presence of a reimbursement for a BMD test within 12 months after the fracture, and presence of long term corticosteroid therapy within 12 months after the fracture. Between-group comparisons were performed with χ^2 tests for categorical variables. The threshold for statistical significance retained for the analyses was p = 0.05. Data were analysed centrally using SAS® Enterprise Guide Software V.4.3 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA).

Results

Among the 729 women aged 50 years or older who were hospitalized for a DFF or a PHF over the study period, 284 (39.0%) received OP drugs in the 12-month period before their fracture and thus, were not included in the study population (Fig 1). These 39.0% were distributed as follows: 21.3% (155 women) who received a pharmacologic OP treatment including bisphosphonates, strontium ranelate, HRT, raloxifene or teriparatide and 17.7% (129 women) who received supplementation treatment only (vitamin D and/or calcium).

The remaining 445 women who were hospitalized for a DFF or a PHF from January 1, 2009 to December 31, 2011 without prevalent OP treatment constituted the study population. Among those, 173 women (38.9%) had OP treatment initiation after the fracture.

Characteristics of initiated OP treatments initiated during the year following the fracture in the study population are described in Table 1. Among the 173 newly initiated OP treatments, 131 (29.5% of the study population) were supplementation only with vitamin D and/or calcium and 42 (9.4% of the study population) were pharmacologic OP treatments including bisphosphonates, strontium ranelate, HRT or raloxifene. General practitioners (GPs) prescribed three quarters (n = 130) of initiated OP treatments, whereas rheumatologists and gynaecologists represented less than 10% (n = 17). The median time elapsed between fracture and OP treatment initiation was 96 days, with an interquartile range between 49 and 184 days. Among the 173 women who initiated an OP treatment in the year following their fracture, only 48 had a BMD test in the year following the fracture.

Differences in characteristics between the group of patients with initiation of treatment and the group of patients without treatment initiation were not statistically significant (Table 2), except for the proportion of patients who had a BMD test in the year following the fracture, which was greater in the group of "treated patients" (27.7% vs 4.8%; $p<0.001$). Overall, 61 (13.7%) of the 445 women hospitalized for a DFF or a PHF during the study period had a BMD test in the year following the fracture. Among these 61 women, 48 (78.7%) initiated an OP treatment, including supplementation treatments (n = 27) and pharmacologic OP treatments (n = 21).

Discussion

Among the 729 women aged 50 years or older who were hospitalized for a DFF or a PHF over the study period, 155 (21.3%) had a prevalent pharmacological OP treatment. Among the 445 women who had no treatment at the time of the fracture and constituted the study population, 131 received supplementation treatment only (vitamin D and/or calcium), 42 received a pharmacologic OP treatment, and only 61 had a BMD test in the year following their fracture. Despite guidelines and numerous initiatives to promote post-fracture OP treatment in the early 2000's, both prescription of BMD and prescription of OP treatment in women who were

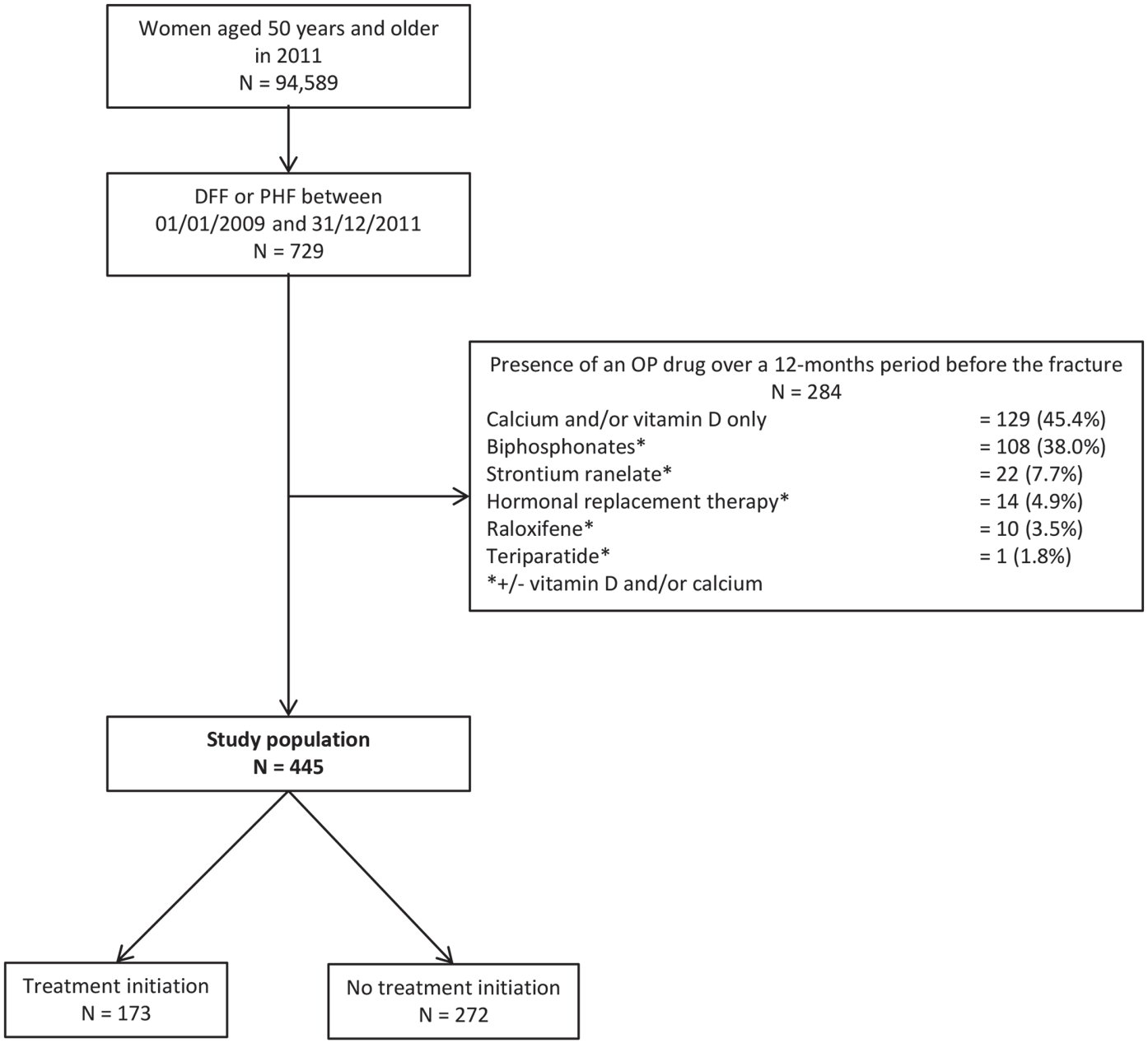

Fig 1. Flowchart of the study.

doi:10.1371/journal.pone.0143842.g001

hospitalized for a distal forearm or proximal humerus fracture remained low in 2009–2011 in France.

In the review of Elliot-Gibson V et al. [12], which included 37 studies of post-fracture OP investigation and treatment published between 1994 and 2003, treatment rates for OP in patients following a fragility fracture were relatively low and very different across studies. Rates for treatment initiation of vitamin D and calcium ranged from 8% to 62% and for bisphosphonates from 0.5% to 38%. In 2000, Freedman et al. [26] showed in a similar study to ours

Table 1. Description of initiated osteoporosis treatments (N = 173).

Characteristics	
Median time elapsed between fracture and OP treatment initiation (in days; IQR)	**96 (49–184)**
Type of osteoporosis treatment initiated	
Supplementation treatment only (n, %)	**131 (75.7)**
Vitamin D alone	89 (51.4)
Calcium and vitamin D	40 (23.1)
Calcium alone	2 (1.2)
Pharmacological osteoporosis treatment (n, %)	**42 (24.3)**
Bisphosphonates[1]	21 (12.1)
Strontium ranelate[1]	14 (8.1)
Hormonal replacement therapy[1]	4 (2.3)
Raloxifene[1]	3 (1.7)
Physician specialty (n, %)	
General practitioner	130 (75.1)
Rheumatologist	9 (5.2)
Gynecologist	8 (4.6)
Other private practitioner	3 (1.7)
Public hospital practitioner	23 (13.3)

[1] ± vitamin D and/or calcium.

doi:10.1371/journal.pone.0143842.t001

conducted on 1162 women in the USA that only 16.8% of women 55 years or older who sustained a distal radial fracture had OP treatment initiated with estrogen, bisphosphonates, or

Table 2. Characteristics of patients who were hospitalized for a proximal humerus fracture or a distal forearm fracture and had no prevalent osteoporosis treatment, by treatment group (N = 445).

Characteristics	Patients with treatment initiation (N = 173)	Patients without treatment initiation (N = 272)
Mean age (years) ± SD	70.3 (12.4)	68.1 (12.8)
Healthcare setting		
Public teaching hospital center	17 (9.8)	19 (7.0)
Public non-teaching hospital center	63 (36.4)	79 (29.9)
Private hospital center	93 (53.7)	174 (63.9)
ALD status[1]	22 (12.7)	27 (9.9)
CMU status[2]	7 (4.0)	21 (7.7)
Long term corticotherapy[3]	4 (2.0)	2 (0.7)
BMD test within 12 months after the fracture	48 (27.7)*	13 (4.8)*

Data are means ± SD or number of patients (% of total)

[1] The *ALD* status identifies patients with a major chronic disease coded according to the International Classification of Disease, 10th version classification system (ICD-10), as declared by their general practitioner and approved by a physician employed by the National Healthcare Insurance

[2] The *CMU* status identifies patients with low income

[3] Long term corticotherapy defined as at least six reimbursements for oral or injectable corticosteroids in the year preceding the fracture

* $p<0.001$ with χ^2 test.

doi:10.1371/journal.pone.0143842.t002

calcitonin (14.6%, 2.5% and 1.2% respectively, expositions not being exclusive). This was before the publication of WHI study [27] and current patterns would probably be different in the period 2009–2012. More recently in UK in 2007, Talbot JC et al. [28] showed that among 175 patients who suffered a distal radius fracture, 25.1% had OP treatment initiation. Treatments were based on calcium (22.2%), vitamin D (20.0%) or bisphosphonates (6.9%), not being exclusive of each other. We observed a higher initiation rate (38.9%), but as the authors did not exclude patients with OP treatment at the time of fracture, our results may not be comparable.

The OP treatment initiation rate may be dependent on fracture site. In the Global Longitudinal study of Osteoporosis in Women (GLOW) published in 2013 [29], 42% of the women aged 65 years or older with a history of hip or spine fracture recruited in Northern Europe were taking an OP treatment (bisphosphonates, raloxifene, teriparatide, tibolone, calcitonin, strontium ranelate, or HRT) at the time of inclusion, which is greater than the rate we observed regarding upper limb fractures. As the authors stated, major fractures like hip or spine fractures represent more severe health events, thus they may be more likely to attract attention of the treating physician and to trigger an OP treatment.

In 2012, Leslie et al. [30] published a historical cohort study (April 1, 1996 to March 31, 2008) of Canadian men and women aged $\geq$50 years who had experienced a non-traumatic fracture. The proportion of individuals receiving BMD testing or dispensation of an osteoporosis medication (bisphosphonate, calcitonin, selective estrogen receptor modulators, or HRT) in the 12 months following the fracture varied by fracture site: hip 15.1%, spine 37.5%, humerus 15.8%, forearm 18.9%. For individuals with major osteoporotic fracture (hip, spine, humerus, or forearm) who were not on treatment at the time of fractures, the proportion receiving post-fracture osteoporosis medication was 6.1% in 1996/1997, increasing to a maximum of 14.7% in 2003/2004 and declining to 8.3% in 2007/2008 (p-for-trend$<$0.001). This decline was probably due to the decrease if HRT after 2004 and tis study shows that OP treatments patterns vary not only across types of fractures but also across time periods.

We showed that the most frequent pharmacologic OP treatment initiated after a DFF or a PHF, other than HRT, were bisphosphonates (4.7%), followed by strontium ranelate (3.1%), and then raloxifene (0.7%). In a previous retrospective cohort study with all women living in Rhône-Alpes area and who underwent a first BMD test without prior OP treatment between 2006 and 2009, we found that 27% initiated an OP treatment (bisphosphonates, raloxifene, teriparatide, strontium ranelate, or estrogen) within 4 months, mostly with bisphosphonates (16.6%), less frequently with strontium ranelate (5.8%) or raloxifene (3.3%) [31]. We conducted another study in the Rhône-Alpes area in 2010 [32] and found that among 4,415 women over 50 years with a first claim for OP treatment, bisphosphonates were prescribed in 60.4% of the cases, strontium ranelate in 27.5% and raloxifene in 12.1%. This consistency in our results could be expected as the samples used for both previous studies were drawn in a similar timeframe. However, our current sample was drawn from a nationwide representative database, which increases the potential generalization of the previous results to the whole French population. Regarding prescriber specialty, our results are consistent with those from a previous study conducted in the Rhône-Alpes area which reported that, among women with ongoing OP treatment in 2006, most were prescribed by a GP (79.0%), fewer by a rheumatologist (11.6%) or a gynecologist (7.1%) [33].

The main strength of this study is that it was based on recent data, extracted from a representative sample of the exhaustive reimbursement database [24], which validity and usefulness in pharmaco-epidemiologic studies has been previously studied and validated [34,35]. Analysis of large medico-administrative databases offers advantages of completeness of patients and unbiased study sample. However they present several limitations which should be acknowledged. Firstly, reimbursement data were used as proxies for drug intake as in most

pharmaco-epidemiologic studies conducted with medico-administrative databases. It could lead to an overestimation of compliance. However, Noize et al. [36] have found that agreement between reimbursement data contained in the French Insurance Healthcare Fund and the self-reported drug use at interview of patients was good (Kappa for drug treatments for bone disease = 0.73[0.67–0.79]). Another limitation is the impossibility of distinguishing between patients who have been supplied with a prescription but did not refill the prescription and no prescription from physician. Finally, we do not have information on patients who were not hospitalized but treated at the emergency department, therefore underestimating the real burden of these fractures. In a French study published in 2012, only 43% of the patients who sustained a PHF managed in an emergency department were hospitalized [37]. Our sample represents a subset of the more severe cases, requiring surgical treatments. Thus, we would expect the under diagnosis and under treatment of osteoporosis to be even more important in the overall population with less severe fractures.

Despite the guidelines published in 2006 and the numerous initiatives to promote post-fracture OP treatment, OP treatment initiation rate in women who were hospitalized for a DFF or a PHF without OP treatment at the time of the fracture remained low in 2009–2011 in France. Although these fragility fractures should alert and lead to diagnostic tests and treatments to prevent the risk of future osteoporotic fracture, they are still undertreated in most western countries.

Author Contributions

Conceived and designed the experiments: MV PC GC JH AMS. Performed the experiments: MV PC. Analyzed the data: MV PC. Contributed reagents/materials/analysis tools: MV PC RC AMS. Wrote the paper: MV PC SJ RC AMS.

References

1. Consensus development conference: diagnosis, prophylaxis, and treatment of osteoporosis. Am J Med. 1993; 94: 646–650. PMID: 8506892
2. Mallmin H, Ljunghall S. Distal radius fracture is an early sign of general osteoporosis: bone mass measurements in a population-based study. Osteoporos Int. 1994; 4: 357–361. PMID: 7696833
3. Gay JD. Radial fracture as an indicator of osteoporosis: a 10-year follow-up study. Can Med Assoc J. 1974; 111: 156–157. PMID: 4842567
4. Bahari S, Morris S, Lenehan B, McElwain JP. "Osteoporosis and orthopods" incidences of osteoporosis in distal radius fracture from low energy trauma. Injury. 2007; 38: 759–762. doi: 10.1016/j.injury.2006.11.007 PMID: 17303139
5. Cummings SR, Melton LJ. Epidemiology and outcomes of osteoporotic fractures. Lancet. 2002; 359: 1761–1767. doi: 10.1016/S0140-6736(02)08657-9 PMID: 12049882
6. Maravic M, Taupin P, Landais P, Roux C. Hospitalized wrist fractures in France: Incidence and burden trend changes. Orthop Traumatol Surg Res. 2010; 96: 662–666. doi: 10.1016/j.otsr.2010.04.012 PMID: 20705531
7. Prior JC, Langsetmo L, Lentle BC, Berger C, Goltzman D, Kovacs CS, et al. Ten-year incident osteoporosis-related fractures in the population-based Canadian Multicentre Osteoporosis Study—Comparing site and age-specific risks in women and men. Bone. 2015; 71C: 237–243. doi: 10.1016/j.bone.2014.10.026
8. Maravic M, Briot K, Roux C, Collège Français des Médecins Rhumatologues (CFMR). Burden of proximal humerus fractures in the French National Hospital Database. Orthop Traumatol Surg Res. 2014; 100: 931–934. doi: 10.1016/j.otsr.2014.09.017 PMID: 25453923
9. Cuddihy MT, Gabriel SE, Crowson CS, O'Fallon WM, Melton LJ 3rd. Forearm fractures as predictors of subsequent osteoporotic fractures. Osteoporos Int. 1999; 9: 469–475. PMID: 10624452
10. Mallmin H, Ljunghall S, Persson I, Naessén T, Krusemo UB, Bergström R. Fracture of the distal forearm as a forecaster of subsequent hip fracture: a population-based cohort study with 24 years of follow-up. Calcif Tissue Int. 1993; 52: 269–272. PMID: 8467406

11. Briot K, Cortet B, Thomas T, Audran M, Blain H, Breuil V, et al. 2012 update of French guidelines for the pharmacological treatment of postmenopausal osteoporosis. Joint Bone Spine. 2012; 79: 304–313. doi: 10.1016/j.jbspin.2012.02.014 PMID: 22521109
12. Elliot-Gibson V, Bogoch ER, Jamal SA, Beaton DE. Practice patterns in the diagnosis and treatment of osteoporosis after a fragility fracture: a systematic review. Osteoporos Int. 2004; 15: 767–778. doi: 10.1007/s00198-004-1675-5 PMID: 15258724
13. Hajcsar EE, Hawker G, Bogoch ER. Investigation and treatment of osteoporosis in patients with fragility fractures. CMAJ. 2000; 163: 819–822. PMID: 11033708
14. Khan SA, de Geus C, Holroyd B, Russell AS. Osteoporosis follow-up after wrist fractures following minor trauma. Arch Intern Med. 2001; 161: 1309–1312. PMID: 11371259
15. Juby AG, De Geus-Wenceslau CM. Evaluation of osteoporosis treatment in seniors after hip fracture. Osteoporos Int. 2002; 13: 205–210. PMID: 11991439
16. Cadarette SM, Jaglal SB, Hawker GA. Fracture prevalence and treatment with bone-sparing agents: are there urban-rural differences? A population based study in Ontario, Canada. J Rheumatol. 2005; 32: 550–558. PMID: 15742452
17. Solomon DH, Brookhart MA, Gandhi TK, Karson A, Gharib S, Orav EJ, et al. Adherence with osteoporosis practice guidelines: a multilevel analysis of patient, physician, and practice setting characteristics. Am J Med. 2004; 117: 919–924. doi: 10.1016/j.amjmed.2004.06.040 PMID: 15629730
18. Jaglal SB, Weller I, Mamdani M, Hawker G, Kreder H, Jaakkimainen L, et al. Population trends in BMD testing, treatment, and hip and wrist fracture rates: are the hip fracture projections wrong? J Bone Miner Res. 2005; 20: 898–905. doi: 10.1359/JBMR.041231 PMID: 15883628
19. Eisman J, Clapham S, Kehoe L, Australian BoneCare Study. Osteoporosis prevalence and levels of treatment in primary care: the Australian BoneCare Study. J Bone Miner Res. 2004; 19: 1969–1975. doi: 10.1359/JBMR.040905 PMID: 15537439
20. Andrade SE, Majumdar SR, Chan KA, Buist DSM, Go AS, Goodman M, et al. Low frequency of treatment of osteoporosis among postmenopausal women following a fracture. Arch Intern Med. 2003; 163: 2052–2057. doi: 10.1001/archinte.163.17.2052 PMID: 14504118
21. Sale JEM, 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: 2067–2082. doi: 10.1007/s00198-011-1544-y PMID: 21607808
22. 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: 2099–2106. doi: 10.1007/s00198-011-1638-6 PMID: 21528360
23. Haute Autorité de Santé. Prévention, diagnostic et traitement de l'ostéoporose. 2006.
24. De Roquefeuille L. The Echantillon généraliste de bénéficiaires: representativeness, scope and limits. Pratiques et Organisation des Soins. 2009;40. Available: http://www.ameli.fr/fileadmin/user_upload/documents/POS093_Echantillon_generaliste_de_beneficiaires.pdf
25. ameli.fr - Getting informed about Health Insurance [Internet]. [cited 30 Aug 2013]. Available: http://www.ameli.fr/l-assurance-maladie/connaitre-l-assurance-maladie/getting-informed-about-health-insurance/
26. Freedman KB, Kaplan FS, Bilker WB, Strom BL, Lowe RA. Treatment of osteoporosis: are physicians missing an opportunity? J Bone Joint Surg Am. 2000; 82-A: 1063–1070. PMID: 10954094
27. Beral V, Million Women Study Collaborators. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. Lancet. 2003; 362: 419–427. PMID: 12927427
28. Talbot JC, Elener C, Praveen P, Shaw DL. Secondary prevention of osteoporosis: Calcium, Vitamin D and bisphosphonate prescribing following distal radial fracture. Injury. 2007; 38: 1236–1240. doi: 10.1016/j.injury.2007.03.004 PMID: 17572417
29. Díez-Pérez A, Hooven FH, Adachi JD, Adami S, Anderson FA, Boonen S, et al. Regional differences in treatment for osteoporosis. The Global Longitudinal Study of Osteoporosis in Women (GLOW). Bone. 2011; 49: 493–498. doi: 10.1016/j.bone.2011.05.007 PMID: 21605715
30. Leslie WD, Giangregorio LM, Yogendran M, Azimaee 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: 1623–1629. doi: 10.1007/s00198-011-1630-1 PMID: 21476038
31. Canoui-Poitrine F, Jaglal S, Chapurlat R, Tainturier V, Colin C, Schott AM. Has reimbursement of bone mineral density testing and anti-osteoporotic treatments improved management of osteoporosis in France? Bone. 2010; 47: 790–794. doi: 10.1016/j.bone.2010.06.026 PMID: 20601300
32. Reymondier A, Caillet P, Abbas-Chorfa F, Ambrosi V, Jaglal SB, Chapurlat R, et al. MENOPOST—calcium and vitamin D supplementation in postmenopausal osteoporosis treatment: a descriptive cohort study. Osteoporos Int. 2013; 24: 559–566. doi: 10.1007/s00198-012-1999-5 PMID: 22588183

33. Huot L, Couris CM, Tainturier V, Jaglal S, Colin C, Schott A-M. Trends in HRT and anti-osteoporosis medication prescribing in a European population after the WHI study. Osteoporos Int. 2008; 19: 1047–1054. doi: 10.1007/s00198-008-0587-1 PMID: 18373055

34. Latry P, Molimard M, Bégaud B, Martin-Latry K. How reimbursement databases can be used to support drug utilisation studies: example using the main French national health insurance system database. Eur J Clin Pharmacol. 2010; 66: 743–748. doi: 10.1007/s00228-010-0819-0 PMID: 20429000

35. Martin-Latry K, Bégaud B. Pharmacoepidemiological research using French reimbursement databases: yes we can! Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2010; 19: 256–265. doi: 10.1002/pds.1912 PMID: 20128015

36. Noize P, Bazin F, Dufouil C, Lechevallier-Michel N, Ancelin M-L, Dartigues J-F, et al. Comparison of health insurance claims and patient interviews in assessing drug use: data from the Three-City (3C) Study. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2009; 18: 310–319. doi: 10.1002/pds.1717 PMID: 19241438

37. Roux A, Decroocq L, El Batti S, Bonnevialle N, Moineau G, Trojani C, et al. Epidemiology of proximal humerus fractures managed in a trauma center. Orthop Traumatol Surg Res. 2012; 98: 715–719. doi: 10.1016/j.otsr.2012.05.013 PMID: 23000039

4.3 Introduction au travail suivant

Nous avons mis en évidence dans l'étude INIFRA un faible taux de mise sous traitement anti-ostéoporotique après une fracture de fragilité sur la période 2009-2011, et ce malgré la mise à jour des recommandations et les nombreuses interventions mises en place pour promouvoir la prise en charge de l'ostéoporose post-ménopausique chez ces patientes à haut risque de fracture de l'extrémité supérieure du fémur. Ces informations nous invitent à nous interroger sur les différents types d'interventions testées dans le monde et sur leur efficacité pour améliorer la prise en charge de ces patientes, à savoir la prescription de d'ostéodensitométries osseuses et de traitement anti-ostéoporotique.

5. Revue de la littérature des interventions visant à améliorer la prise en charge des patients après une fracture de fragilité

5.1 Résumé

Objectif

Afin d'évaluer l'efficacité des différents types d'interventions testées pour améliorer la prise en charge des patients à risque de fracture ostéoporotique ou après une fracture ostéoporotique, nous avons réalisé une revue systématique de la littérature et une méta-analyse des études d'intervention visant à améliorer la prise en charge de l'ostéoporose.

Méthode

Une recherche bibliographique a été menée dans les bases de données PubMed/MEDLINE, Science Direct, Web of Science, et Cochrane and Wiley Online Library, à l'aide d'équations de recherche développées avec une documentaliste. Notre stratégie de recherche ciblait les articles publiés entre janvier 2003 et décembre 2017, en anglais, espagnol ou français. Nos critères d'inclusion étaient les suivants : *Population :* Patients ayant fait une première fracture ostéoporotique ou identifiés à risque de fracture ; *Intervention :* Tout type d'intervention visant à améliorer la prise en charge de l'ostéoporose ; *Comparateur :* soins standards ou pas d'intervention ; *Critère de jugement :* Impact sur la prescription d'une mesure de la DMO et/ou sur la prescription de traitement (supplémentations par vitamine D/calcium exclues). Les interventions ont été classées en trois catégories, en fonction de leur intensité. La première catégorie correspondait aux interventions les plus lourdes à mettre en place, dites « interventions structurelles » : elles consistaient le plus souvent en la mise en place d'une filière ostéoporose dédiée au sein d'un établissement de soin ou encore à la création d'une « équipe mobile ostéoporose ». La deuxième catégorie comprenait les interventions à visée éducationnelle via l'intervention d'un professionnel de l'ostéoporose (en face à face ou par téléphone), en différenciant les interventions centrées sur les soignants de celles où le patient était impliqué (2 sous-types en fonction des personnes impliquées). La troisième catégorie correspondait aux interventions qui consistaient en l'envoi de matériel éducatif, celui-ci pouvant être envoyé au patient, au professionnel de santé ou au deux (3 sous-types en fonction des personnes impliquées).

Suite à cette classification, une méta-analyse a été réalisée pour chaque type et sous-type d'intervention sur les deux critères majeurs dans la prise en charge de l'ostéoporose : la prescription d'une mesure de la DMO et la prescription d'un traitement anti-ostéoporotique.

Résultats

Ont été screenées 4 268 références et un total de 32 articles a été inclus dans l'analyse qualitative et parmi eux, 29 articles ont pu être inclus dans l'analyse quantitative.

Les interventions structurelles (type I) ont eu une efficacité significative sur la mesure de DMO avec un OR = 9,99 (IC 95%= [2,05;48,59]) et sur la prescription de traitement avec un OR=4,45 (IC 95%= [2,34;8,45]). Les interventions éducationnelles avec échange (type II) n'ont eu aucun impact significatif sur la mesure de DMO (OR=1,48 ; IC 95%= [1,00;2,21]), mais un impact significatif sur la prescription de traitement (OR=1,47 ; IC 95%= [1,10;1,98]). L'analyse selon

les sous-types a montré un impact significatif sur la mesure de DMO des interventions de type II lorsqu'elles impliquaient les patients (OR=1,88 ; IC 95%= [1,05;3,38]). Les interventions de type III ont amélioré de façon significative la prescription de DMO (OR= 2,70 ; IC 95%= [2,00;3,65]) et de traitement (OR=1,77 ; IC 95%= [1,45;2,15]).

Conclusion

Les interventions visant à améliorer la prise en charge des patients ayant eu une fracture ou à risque de fracture améliorent de façon significative la mesure de DMO mais ont un impact plus limité sur la prescription de traitement.

Responsabilité dans le travail

Ce travail a fait l'objet du mémoire de Master 2 et de la thèse d'exercice du Dr Julie Martin, interne en Pharmacie ayant réalisé son stage de Master 2 dans le service de novembre 2017 à avril 2018. J'ai encadré le Dr Martin dans la rédaction du protocole et dans la conduite de la méta-analyse et j'ai participé activement à l'élaboration du manuscrit.

5.2 Publication (soumise à Journal of the American Medical Directors Association)

Martin J, Viprey M, Castagne B, Merle B, Giroudon C, Chapurlat R, Schott AM. Interventions to improve osteoporosis management: a systematic review and meta-analysis. Journal of the American Medical Directors Association (submitted)

5.3 Introduction au travail suivant

Ce travail nous a permis de mettre en évidence l'efficacité des interventions visant à améliorer la prise en charge des patients à risque de fracture ostéoporotique. Cependant, cette efficacité est variable selon les types et l'intensité des interventions, alors que le coût et l'investissement pour leur mise en place sont non négligeables pour certaines d'entre elles. Dans le contexte actuel de ressources limitées mais de besoins de santé toujours croissants, il nous a semblé nécessaire d'évaluer ces interventions sur le plan médico-économique, afin d'aider les décideurs et les financeurs en Santé Publique pour le choix du déploiement des différents types d'intervention.

6. Evaluation médico-économique de l'impact des interventions visant à améliorer la prise en charge des patients après une fracture de fragilité

6.1 Résumé

Objectif

L'objectif de cette étude était de réaliser l'évaluation médico-économique de type analyse coût-utilité de l'impact des différents types d'intervention visant à améliorer la prise en charge de l'ostéoporose, ayant démontré leur efficacité dans notre travail de méta-analyse conduit en amont.

Méthode

Nous avons modélisé à l'aide d'un modèle de Markov la situation d'une femme de 50 ans ayant une première fracture de fragilité de l'extrémité du membre supérieur et bénéficiant ou non d'une telle intervention. La perspective choisie était celle de la collectivité et l'horizon temporel était de 30 ans. Notre modèle a été développé à l'aide du logiciel TreeAge (TreeAge Pro 2017, version 17.2.1.0; TreeAge, Williamstown, MA). Notre modèle comportait une phase à court terme, correspondant à un arbre de décision illustrant la prise en charge diagnostique et thérapeutique après une fracture de fragilité, et une phase à long terme représentée par un modèle de Markov. Les modèles de Markov avec une durée de cycle d'un an ont été appliqués selon différentes situations des patients : T-score normal, T-score bas (<-1) sans traitement anti-ostéoporotique et T-score bas (<-1) avec traitement anti-ostéoporotique. Les analyses ont été conduites pour les trois types d'intervention suivantes : les interventions « structurelles » (type I) entrainant un changement organisationnel du système de soin (création d'une filière ostéoporose ou d'une équipe mobile ostéoporose), les interventions éducationnelles avec un échange impliquant les patients (type II sous-type 1) (au téléphone ou en face à face), et les interventions consistant à envoyer un document d'information (type III) (par mail ou par voie postale) à l'équipe de soins, aux patients ou aux deux. Le type III était composé de trois sous-types en fonction des personnes impliquées dans l'intervention.

Résultats

Les interventions de type I and III (et tous ses sous-types) étaient des stratégies dominantes (moins chères et plus efficaces que le groupe contrôle). Les interventions de type II sous-type 1 (échange éducationnel avec implication du patient) avaient un ratio coût-efficacité incrémental de 13 684€, et étaient donc coût-efficaces en considérant un seuil conventionnel de propension à payer de 50 000€.

Conclusion

Au vu de ces résultats, l'implémentation d'interventions visant à améliorer la prise en charge de l'ostéoporose (structurelles et/ou éducationnelles) en France devrait être encouragée par les autorités nationales compétentes.

Responsabilité dans le travail

Ce travail a fait l'objet du mémoire de Master 2 et de la thèse d'exercice du Dr Julie Martin, interne en Pharmacie ayant réalisé son stage de Master 2 dans le service de novembre 2017 à

avril 2018. J'ai encadré le Dr Martin dans la rédaction du protocole et dans la conduite de l'évaluation médico-économique, en collaboration avec Hassan Serrier, économiste de la santé, et j'ai participé activement à l'élaboration du manuscrit.

6.2 Publication

Martin J, Viprey M, Castagné B, Barral M, Chapurlat R, Julien C, Serrier H, Schott AM. Cost-effectiveness analyses of interventions to improve osteoporosis management. Draft

6.3 Introduction au travail suivant

Au vu des résultats des études présentées en parties 5, 6 et 7, l'implémentation d'interventions visant à améliorer la prise en charge de l'ostéoporose (structurelles et/ou éducationnelles) en France devrait être encouragée par les autorités nationales compétentes. Nous avons mis en évidence dans l'étude INIFRA que les traitements anti-ostéoporotiques étaient très peu initiés après une fracture de fragilité. Cependant, une des limites de ce travail est l'impossibilité d'identifier dans l'EGB ce qui relève de la non-prescription et de la non-initiation par les patients, du fait que cette base de données ne comporte que les données de dispensation. En revanche, il est possible d'étudier l'adhésion thérapeutique des patients à ces traitements, une fois ceux-ci initiés.

Dans la dernière partie de cette thèse, nous nous sommes interrogés sur le choix des pays à inciter la prescription et la dispensation de médicaments génériques et de son impact potentiel sur l'adhésion thérapeutique des patients. En effet, certaines études ont rapporté des résultats contradictoires sur les différences de tolérance entre les génériques et les princeps de bisphosphonates oraux et cette mauvaise tolérance pourrait avoir un impact sur l'adhésion thérapeutique des patients. Nous avons donc testé l'hypothèse d'une adhésion thérapeutique réduite aux génériques des bisphosphonates oraux comparativement aux princeps.

7. Etude GENEROS : Etude de l'adhésion thérapeutique des patients traités par génériques versus par princeps de bisphosphonates oraux dans l'ostéoporose

7.1 Résumé

Objectif

L'objectif de cette étude a été de comparer l'adhésion thérapeutique (observance et persistance) des patients pendant les 12 mois suivant l'initiation d'un traitement par bisphosphonate oral dans le groupe « médicament générique » versus dans le groupe « médicament princeps ».

Méthode

Une étude de cohorte historique analytique a été menée à partir des données issues de l'EGB. Ont été inclus les patients âgés de 50 ans et plus assurés par le RG, la MSA ou le RSI de l'Assurance Maladie et initiant pour une ostéoporose primaire un traitement par bisphosphonate oral (acide risédronique, acide alendronique, acide ibandronique ou acide étidronique) entre le 01/01/2009 et 31/12/2015. Les patients ont été suivis de la date d'initiation du traitement jusqu'à : la date de switch (du générique au princeps ou inversement ou d'une molécule de bisphosphonate à une autre) ; la date d'arrêt du traitement (période de non dispensation d'une durée supérieure à deux fois la durée de couverture par la dernière boite dispensée) ; ou 12 mois après l'initiation du traitement. Deux des composantes de l'adhésion thérapeutique ont été évaluées dans notre étude : l'implémentation (prise du traitement conformément au schéma posologique recommandé) et la persistance (prise du traitement pendant la durée recommandée). L'implémentation a été évaluée par l'indice *continuous multiple-interval measure of medication availability* (*CMA measure*) version 7, pour les patients restés sous leur traitement de première ligne pendant au moins six mois. La persistance a été évaluée par la durée sous traitement (jusqu'à l'arrêt) et par la proportion de patients étant encore sous traitement 6 mois et un an après l'inititation, chez tous les patients sauf ceux ayant switché. Le taux d'implémentation et la persistance à un an ont été comparés entre les groupes « médicament générique » et « médicament princeps » à l'aide de modèles de régression logistiques multivariés.

Résultats

Pendant la période d'inclusion de sept ans, 6 612 patients ont initié un traitement par bisphosphonate oral pour une ostéoporose primaire, dont 2 709 (41,0%) avec un bisphosphonate associé à la vitamine D, 1 710 (25,9%) avec un bisphosphonate générique et 2 193 (33,2%) avec un bisphosphonate princeps. Parmi les patients restés sous la première ligne de traitement pendant au moins 6 mois, les *CMA*7 moyens étaient de 0,941 (±0,071) dans le groupe « médicament générique » et de 0,932 (±0,071) dans le groupe « médicament princeps ». Après exclusion des patients ayant switché, les persistances à 6 et 12 mois étaient respectivement de 42,5% et 30,7% dans le groupe « médicament générique et de 39,7% et 29,4% dans le groupe « médicament princeps ». La durée médiane sous traitement était de 119 jours dans le groupe « médicament générique » et de 103 jours dans le groupe « médicament princeps ». Après ajustement sur l'âge, le sexe, le statut CMU, la polymédication, l'indice de comorbidités de Charlson, l'année d'initiation, la fréquence d'administration et la molécule de bisphosphonate,

le fait d'initier un traitement par BP oral avec le princeps était associé à une persistance à un an plus faible (OR=0,542; IC 95%=[0,425;0,690]).

Conclusion

En France, la réglementation imposant qu'un patient doit prendre le médicament générique afin qu'il n'ait pas à avancer les frais à la pharmacie. Nos résultats montrent que cette réglementation n'augmente pas le risque de non-adhésion aux bisphosphonates oraux. La persistance aux bisphosphonates oraux est très faible parmi les patients initiant un traitement pour ostéoporose secondaire. Il est important de comprendre les facteurs expliquant la décision des patients ou des médecins à arrêter le traitement afin de pouvoir développer des interventions visant à améliorer cette persistance.

7.2 Publication (en cours de soumission à Bone)

Viprey M, Xu Y, Rousseau A, Abbas F, Chapurlat R, Caillet P, Dima A, Schott AM. Adherence with brand versus generic oral bisphosphonates among newly treated osteoporosis patients: a retrospective cohort study in the French national claims database. En cours de soumission à Bone

Ce travail a également été valorisé par une communication orale réalisée lors du l'*European Congress of Epidemiology* à Lyon en juillet 2018.

8. Discussion et conclusion

8.1 Discussion

8.1.1 Apports des travaux concernant les pratiques de prise en charges diagnostiques et thérapeutiques dans la prévention et le traitement de l'ostéoporose

L'étude DEDOVI nous a permis d'identifier que l'augmentation importante du recours au dosage de vitamine D entre 2008 et 2013 était principalement liée à la réalisation d'un dosage ponctuel chez un grand nombre d'individus plutôt qu'une répétition des dosages dans un sous-groupe de la population. Cette augmentation est survenue dans toutes les strates de sexe et d'âge, bien que plus marquée chez les 50-80 ans.

L'indication des dosages n'étant pas disponible dans l'EGB, cela limite l'interprétation de ces résultats. En effet, plusieurs hypothèses pourraient expliquer ce phénomène, notamment (i) qu'une promotion massive sur les effets néfastes de la carence en vitamine D dans la presse a déclenché une demande importante de dosage de la part de la population générale ou (ii) que la sensibilisation des professionnels de santé à la prévention de la carence en vitamine D ait été très efficace. Les deux hypothèses peuvent probablement expliquer une partie de ce phénomène, leur part respective n'étant pas quantifiable. Il est donc difficile de conclure à partir de cette étude si cette augmentation importante des dosages est due à une amélioration des pratiques de dans le cadre de la prévention de l'ostéoporose ou bien à un mésusage des dosages. En réponse à ce phénomène, l'Assurance Maladie a décidé, sur les conseils de la HAS, de restreindre les remboursements à six indications ciblées à partir de septembre 2014 (63,64). Il est à noter que ces situations ne sont pas exhaustives des situations où un dosage s'avère nécessaire en pratique clinique, et elles ne mentionnent notamment pas l'évaluation et la prévention du risque de fracture dans l'ostéoporose parmi les indications remboursées (65).

L'étude INIFRA avait pour objectif de réaliser un état des lieux des pratiques de prise en charge thérapeutiques après une fracture de fragilité au niveau du poignet ou de l'avant-bras sur la période 2009-2011. Nous avons observé que le taux d'initiation de traitement dans l'année suivant une fracture du poignet était faible (39%) et majoritairement basé sur une supplémentation vitamino-calcique, alors que l'initiation d'un traitement pharmacologique anti-ostéoporotique ne concernait que 9% des patientes. Les molécules les plus prescrites, hors vitamine D et calcium, étaient les biphosphonates, suivis du ranélate de strontium. Ce pourcentage est très bas mais se trouve être en accord avec les données de la littérature internationales portant sur la même période (52,66). Ces résultats sont également en accord avec ceux d'une étude française menée par Thomas et al. à partir des données issues de la base SNIIRAM ayant décrit les parcours de soins pré et post hospitalisation pour une fracture liée à une fragilité osseuse en 2012 (8). Le recours à l'ostéodensitométrie était inférieur à 10% et seules 15% des personnes hospitalisées avaient reçu un traitement spécifique de l'ostéoporose dans les 12 mois suivant l'hospitalisation.

Cette faible proportion peut être liée à une importante inadéquation entre les recommandations de prise en charge et les pratiques médicales ou à un refus des patients d'initier les traitements prescrits. En effet, l'impossibilité de distinguer dans l'EGB la non prescription de la non

initiation par le patient d'un traitement prescrit ne nous permet pas de statuer entre ces deux hypothèses. La conséquence est la même puisque dans les deux cas les patients ne sont pas sous traitement, mais il est important d'identifier si ce défaut de prise en charge est plutôt lié à un défaut de suivi des recommandations par les médecins ou à un défaut d'adhésion thérapeutique des patients afin de cibler les interventions visant à améliorer la prise en charge de ces patients. Deux études qualitatives QualiOP ont été menées en région Rhône-Alpes auprès de patients et de professionnels de santé. L'étude menée auprès de 45 femmes âgées de 50 à 85 ans et 53 hommes âgés de 60 à 85 ans, ayant déjà subi ou non une fracture de fragilité, a montré que les patients avaient peu de connaissance sur l'ostéoporose, ne se sentaient pas concernés par cette pathologie (sans différence significative entre les femmes ayant déjà subi ou non une fracture de fragilité), et que les femmes étaient méfiantes vis-à-vis des traitements du fait de leurs effets indésirables (67). L'étude menée auprès de 16 médecins généralistes a montré qu'ils considéraient l'ostéoporose comme bien moins importante que les autres maladies chroniques, qu'ils identifiaient bien la DMO comme le test de référence mais avaient des difficultés à interpréter son résultat et à savoir quand le prescrire, qu'ils identifiaient bien les bisphosphonates comme le traitement de référence mais avaient une certaine méfiance vis-à-vis de leurs effets indésirables et qu'ils étaient en attente de recommandations claires pour savoir comment prendre en charge cette pathologie.

Il est à noter que près de 40% des femmes ayant été hospitalisées pour une fracture de fragilité était déjà sous traitement anti-ostéoporotique au moment de la fracture. Cela pourrait être expliqué par la faible adhésion thérapeutique des patients à ces traitements. En effet, il a été montré dans la méta-analyse d'Imaz et al. un risque de fracture augmenté de 46% chez les patients non-adhérents (taux de couverture inférieur à 0,80) par rapport aux patients adhérents (57).

Cette étude a pointé certaines limites méthodologiques liées à l'utilisation de la base de données EGB. Du fait de l'échantillonnage au 1/97ème de la base SNIIRAM, les effectifs recrutés dans l'EGB demeuraient restreints et ne nous ont pas permis d'étudier les facteurs associés à ces pratiques de prise en charge thérapeutique. D'autre part, la question de la représentativité des cas recrutés dans les échantillons d'étude par le biais de la base de données SNIIRAM est sensible. Elle dépend de la pathologie en question, du parcours de soins des patients, ainsi que des modalités de tarification des séjours pour la pathologie en question. Il est probable qu'entre 2009 et 2011, une importante proportion des patientes victimes d'une fracture du poignet ou de l'humérus ait été prise en charge aux urgences, et n'était donc pas identifiable dans notre étude. A notre connaissance, aucune donnée épidémiologique n'est disponible à ce jour sur la proportion de patientes prises en charge uniquement aux urgences pour ce type de fracture.

En l'absence de recommandations méthodologiques concernant les algorithmes à utiliser dans le SNIIRAM, un réseau a été constitué afin de répondre à ce besoin (le REseau Données SNIIRAM ou REDSIAM) (68). Ses conclusions devraient permettre d'apporter des réponses à ces questions essentielles de performances des algorithmes pour estimer la représentativité des échantillons de patients identifiés via cette base en fonction de la pathologie étudiée.

8.1.2 Apports des travaux concernant l'efficacité et l'efficience des interventions visant à améliorer la prise en charge des patients à risque de fracture ostéoporotique

Notre travail de revue systématique de la littérature nous a permis d'identifier un total de 32 articles originaux ayant évalué l'efficacité de programmes visant à améliorer la prise en charge diagnostique et thérapeutique des patients à risque ou ayant déjà subi une fracture ostéoporotique. Une méta-analyse de leur efficacité sur les prescriptions de mesure de la DMO et de traitement a ensuite été réalisée sur 29 articles, après classement selon le type d'intervention.

Les interventions ont été classées en trois catégories en fonction leur intensité. La première catégorie correspondait aux interventions les plus lourdes à mettre en place, dites « interventions structurelles » : elles consistaient le plus souvent en la mise en place d'une filière ostéoporose dédiée au sein d'un établissement de soins ou encore à la création d'une « équipe mobile ostéoporose ». La deuxième catégorie comprenait les interventions à visée éducationnelle via l'intervention d'un professionnel de l'ostéoporose (en face à face ou par téléphone), en différenciant les interventions centrées sur les soignants de celles où le patient était impliqué. La troisième catégorie correspondait aux interventions qui consistaient en l'envoi de matériel éducatif, celui-ci pouvant être envoyé au patient, au professionnel de santé ou au deux. Nous avons fait le choix de ne pas utiliser la classification *Effective Practice and Organisation of Care* (*EPOC*) créée par le groupe Cochrane pour les interventions sur l'organisation des soins (69), car cette dernière ne nous a pas semblé pertinente pour ce travail car elle ne permettait pas de classer les interventions selon le niveau d'implication des professionnels de santé ou de modification de l'organisation des soins. Par exemple, dans la classification *EPOC* la composante éducationnelle est classée de la même façon si elle est faite via l'envoi de documents ou bien par un entretien, or l'implication du professionnel de santé et donc le coût de l'intervention n'est pas le même dans ces deux modalités d'éducation. Nous avons donc développé une classification en accord avec notre objectif d'évaluer l'efficacité des interventions selon le niveau d'implication des professionnels et le niveau de réorganisation des soins, cela impactant directement sur le coût de l'intervention. Notre volonté était, grâce à la méta-analyse suivie de la modélisation médico-économique, de fournir aux décideurs des informations utiles pour pouvoir choisir entre les différents types d'intervention selon leur efficience.

Nous avons ensuite proposé des sous types en fonction de l'implication du patient ou non dans l'intervention. En effet, la place de ce dernier dans sa propre prise en charge est de plus en plus importante et dans l'ostéoporose, il a été montré notamment que le niveau de connaissance des patients sur la maladie était associé à un plus fort taux d'initiation de traitement anti-ostéoporotique après une fracture (70). De plus, des études ont montré que des stratégies centrées patient permettaient de gagner en efficacité et aussi en qualité des soins (71,72).

Dans la suite de la méta-analyse, notre analyse cout-utilité des interventions par modélisation médico-économique a montré que les interventions de type « structurelles » ainsi que celles consistant en un envoi de matériel éducationnel (destiné aux patients, aux professionnels de

santé ou aux deux) étaient des stratégies de prise en charge dominantes d'un point de vue médico-économique (permettant de faire des économies tout en augmentant la durée de vie pondérée par la qualité de vie). Pour les interventions avec un échange éducationnel, il fallait que le patient soit impliqué pour que ces dernières soient efficaces ; et d'un point de vue médico-économique, on obtenait une stratégie plus coûteuse mais augmentant la durée de vie pondérée par la qualité. A regard d'un seuil de la propension à payer (ou *willingness to pay*) de 50 000€ (la plus fréquent dans la littérature), ces interventions s'avéraient donc coût-efficaces. En complément de ce travail, une analyse d'impact budgétaire de la mise en place des types d'interventions étudiés pourrait être informative, notamment pour aider les décideurs dans l'allocation des fonds à telle ou telle stratégie de Santé Publique.

Nos résultats sont concordants avec ceux déjà publiés (73–75). Cependant, peu de travaux sont disponibles dans la littérature, ce qui confirme l'originalité de notre travail qui à notre connaissance est la première analyse médico-économique ayant évalué l'efficience des différents types d'intervention basée sur des données d'efficacité robustes issue d'une méta-analyse.

Les données de coût de chacune des interventions inclues dans notre étude ont été difficiles à évaluer car très peu d'équipes avaient collecté ces données lors de la conduite de l'étude d'impact de leur intervention. Nous avons donc évalué ces coûts a posteriori à partir des éléments dont nous disposions dans la description du déroulement de l'intervention. Nous avons ensuite, pour les interventions « complexes », réalisé une analyse de seuil en faisant varier le coût de l'intervention qui nous a permis d'évaluer jusqu'à quel coût l'intervention restait coût-efficace. Cette analyse a montré une grande marge de manœuvre pour le coût de l'intervention, ce qui nous laisse la possibilité d'imaginer des interventions encore plus intenses qui resteraient coût efficaces malgré l'augmentation du coût, dans la mesure où elles auraient une efficacité identique voire supérieure. Cette étude met donc en lumière la nécessité de réaliser des évaluations de coûts de l'intervention en parallèle (avec la technique du micro-costing par exemple), afin de pouvoir ensuite prendre des décisions sur les interventions à implémenter en pratique courante pour améliorer la prise en charge dans une pathologie. C'est pour cette raison qu'il est recommandé, dans le cadre du Programme de recherche sur la performance du système de soins (PREPS), d'évaluer l'efficience des interventions testées grâce à un volet médico-économique. En effet, les interventions complexes développées dans un but d'amélioration de la qualité des soins peuvent être coûteuses. A l'instar des médicaments et particulièrement des molécules onéreuses, on pourrait imaginer évaluer de façon quasi-systématique le rapport coût-efficacité des interventions complexes. Ceci permettrait en outre de pouvoir comparer ces interventions afin de choisir, selon le contexte, quelle intervention implémenter dans la pratique quotidienne.

Les données d'efficacité du traitement anti-ostéoporotique utilisées dans le modèle étaient issues d'une méta-analyse d'essais cliniques. Cela représente une limite, puisque nous savons que l'adhésion des patients aux traitements anti-ostéoporotiques est plus faible en vie réelle que dans les essais thérapeutiques. En effet, nous avons fait le choix dans cette modélisation médico-économique de nous focaliser sur l'étape de prise en charge diagnostique et thérapeutique après une fracture de fragilité, en considérant l'efficience optimale de ces

interventions dans le cas où les patients seraient ensuite adhérents à leur traitement de la même façon que dans les essais cliniques. Une étude médico-économique menée par une équipe américaine a cherché à modéliser l'impact d'une intervention fictive visant à améliorer l'adhésion thérapeutique des patients à leur traitement anti-ostéoporotique (76). Dans les perspectives de notre travail, il serait intéressant de modéliser l'impact médico-économique d'une intervention complexe visant à améliorer à la fois la prise en charge initiale après la survenue de la fracture et l'adhésion thérapeutique des patients une fois le traitement initié.

Enfin, nous savons que la reproductibilité de l'implémentation d'une intervention complexe est très liée au contexte et à l'environnement (77). Dans notre modèle, nous avons utilisé les données de notre méta-analyse, intégrant les données d'efficacité de plusieurs interventions différentes pour chaque type. Ces différentes interventions d'un même type ayant été implémentées dans différents contextes, cela nous a permis de minimiser les variations d'implémentation dans notre modélisation.

8.1.3 Apports des travaux concernant l'adhésion thérapeutique des patients

La taxonomie publiée par Vrijens en 2012 (55) divise l'adhésion thérapeutique en trois phases interdépendantes : commencer à prendre ses médicaments à temps (initiation), continuer à les prendre pendant la durée recommandée (persistance) et les prendre conformément au schéma posologique recommandé (implémentation). La non-adhésion peut survenir lors de l'une ou l'autre de ces phases, par exemple l'initiation tardive ou la non-initiation, la mise en œuvre sous-optimale du traitement (par exemple, une prise irrégulière ou excessive) ou l'arrêt prématuré du traitement (non-persistance).

Certaines études conduites en Europe et en Amérique du Nord ayant rapporté des résultats contradictoires sur les différences de tolérance et d'adhésion thérapeutique entre les génériques et les princeps de bisphosphonates oraux (78–81), nous avons souhaité, dans l'étude GENEROS, tester l'hypothèse d'une adhésion thérapeutique réduite aux génériques des bisphosphonates oraux comparativement aux princeps, à partir des données françaises issues de l'EGB.

Le fait que l'EGB ne contienne pas les données de prescription mais seulement les données de dispensation ne nous permettait pas d'évaluer le taux d'initiation des traitements. L'adhésion a donc été évaluée sur ses deux autres volets que sont l'implémentation (*CMA*7) et la persistance (durée sous traitement et persistance à 6 mois et à un an). L'évaluation de ces deux phases par des indicateurs distincts a permis de mettre en évidence que la problématique principale dans l'adhésion aux bisphosphonates était la non persistance au traitement. Il n'a en revanche pas été possible d'identifier à partir des données de l'EGB si cette non-persistance était liée à un arrêt de la prescription par le médecin ou à un arrêt de prise du traitement par le patient alors même qu'il était encore prescrit par le médecin. Il est fort probable que cette très faible persistance puisse être due à l'addition de ces deux phénomènes. L'implémentation, elle, semble être relativement bonne, d'autant plus que les formes à administration hebdomadaire ou mensuelle ont été de plus en plus prescrites au fil des années.

Nos résultats n'allaient pas dans le sens des données de la littérature puisque qu'ils montraient des taux de persistance à 1 an significativement supérieur dans le groupe générique par rapport au groupe princeps. Ces différences de résultats pourraient être expliquées par les différences dans les choix méthodologiques pour la conduite de ces études. Ces différences portaient notamment, pour l'analyse de la persistance, sur le design et l'analyse statistique des résultats. En effet, dans notre étude de cohorte rétrospective portant sur les initiations de traitement entre les années 2009 à 2015, il nous a été possible de tenir compte dans l'analyse multivariée de l'année d'initiation qui s'est avérée être un facteur de confusion majeur. Cette variable était à la fois très fortement associée à la persistance, de façon non linéaire, et au fait d'initier le traitement avec un générique ou un princeps, puisque la période d'étude coïncidait avec l'incitation de plus en plus forte par les autorités à prescrire des médicaments génériques. Les autres études n'ayant pas tenu compte de cette variable dans leur analyse, il est possible que leurs résultats soient sujets à un biais de confusion.

Concernant notre résultat montrant une persistance à un an plus élevée avec les médicaments génériques, une possible explication serait la présence d'un biais d'indication, lié au fait que les médecins auraient pu prescrire avec plus de facilité des médicaments génériques aux patients plus observants aux recommandations émises par les médecins et donc possiblement à leur traitement.

Les taux de *CMA*7 supérieurs à 0,90 dans notre étude ne sont pas comparables avec le taux de 0,67 évalué dans la méta-analyse d'Imaz et al. (57), mais le sont en revanche avec ceux évalués par Landfeld et al. (61). Ces discordances peuvent être en partie expliquées par les différences de choix méthodologiques pour l'évaluation de l'implémentation. En effet, les taux d'adhésion mesurés peuvent être différents selon que l'implémentation et la persistance sont évaluées par un même indice ou par deux indices distincts (82). L'évaluation des deux éléments en simultané tend à sous-estimer le taux d'adhésion, et ce d'autant plus dans notre population de patients ostéoporotiques qui sont globalement peu persistants au traitement. Du fait de l'absence de recommandations précises pour la méthodologie d'évaluation des taux d'adhésion en fonction des types de données disponibles, les méthodologies de mesure employées dans les études sont variable, ce qui rend délicate la comparaison directe des taux d'adhésion entre les études. En outre, les choix méthodologiques sont souvent peu décrits ou de façon très succincte dans les articles. Vollmer et al. ont fait une première tentative d'état des lieux et de comparaison des différentes méthodes de mesure de taux d'adhésion en 2012 (82). Plus récemment, un package R a été développé par Dima et al., contenant des algorithmes permettant l'évaluation et la visualisation des taux d'adhésion selon les différentes méthodes de calcul. Enfin, la société européenne pour l'adhésion, l'observance et la persistance des patients (*European Society for Patient Adherence, Compliance, and Persistence* ou *ESPACOMP*), a publié en 2018 les recommandations *ESPACOMP Medication Adherence Reporting Guideline* (*EMERGE*) pour la présentation de la méthodologie d'évaluation de l'adhésion thérapeutique dans les articles scientifiques (83). Ces différentes initiatives, si elles sont adoptées par la communauté scientifique, pourront permettre d'uniformiser les méthodes de mesure des taux d'implémentation ainsi que la présentation de la méthodologie d'évaluation dans les articles.

Les résultats de l'étude GENEROS nous ont montré que la décision des politiques publiques français d'inciter les médecins à la prescription des médicaments génériques n'était pas associée à une diminution de l'adhésion thérapeutique aux bisphosphonates. En revanche, on peut s'interroger sur l'impact des polémiques récentes à propos des effets indésirables des bisphosphonates (ostéonécrose de la mâchoire, fractures atypiques du fémur) relayées par les médias sur l'adhésion thérapeutique des patients français. Aux Etats-Unis, il a été montré que les annonces faites en 2007 et 2010 par la *Food and Drug Administration* (*FDA*) ont été significativement associées à une diminution de la prise de bisphosphonates chez les patients après une fracture de hanche (84).

Des interventions ont également été développées pour améliorer l'adhésion thérapeutique des patients ostéoporotiques, mais peu d'entre elles ont à ce jour démontré une efficacité sur l'implémentation ou la persistance au traitement (85). Une étude qualitative menée aux Etats-Unis avait pour objectif d'évaluer les facteurs associés à l'adhésion thérapeutique chez les patients âgés (86). Des focus groupes ont été conduits avec 32 patients âgés de 65 à 85 ans auxquels un traitement anti-ostéoporotique avait été prescrit, 11 médecins généralistes et une infirmière hospitalière. Les facteurs identifiés par les patients étaient le manque de connaissance sur l'ostéoporose, l'insatisfaction vis-à-vis de leur consultation médicale, les effets indésirables et la difficulté à se souvenir des instructions de prise des médicaments. Les facteurs identifiés par les médecins étaient le manque de connaissance des patients sur l'ostéoporose, les barrières structurelles, les effets indésirables et l'incapacité à suivre l'adhésion thérapeutique des patients. Ce type d'étude qualitative peut servir de base à la construction d'interventions efficaces pour améliorer l'adhésion thérapeutique des patients.

8.2 Conclusion et perspectives

En conclusion, une prise en charge diagnostique et thérapeutique optimale des patients à risque de fracture ostéoporotique nécessite que les professionnels de santé soient à même d'identifier les facteurs de risque d'ostéoporose, de prescrire une DMO et un traitement spécifique anti-ostéoporotique, puis que le patient réalise la DMO, initie son traitement et le prenne de façon conforme à la prescription (posologie et durée). Nous avons identifié dans ce travail, par le biais d'analyses quantitatives, des manquements à chacune de ces étapes. Cette situation n'est pas nouvelle dans l'ostéoporose et de ce fait des interventions visant à améliorer cette prise en charge ont été développées, et ces dernières s'avèrent efficientes pour améliorer la prescription de DMO et de traitement dans les suites d'une fracture de fragilité. En revanche, parmi les interventions développées pour améliorer l'adhésion thérapeutique des patients ostéoporotiques, peu ont démontré leur efficacité (85).

Il est donc nécessaire de travailler pour le développement d'interventions efficaces et surtout pour l'implémentation en routine de ces interventions. En effet, selon nos résultats, il reste encore, malgré l'existence d'interventions efficaces, une importante marge de manœuvre pour faire en sorte que les patients à risque de fracture se voient prescrire un traitement adapté et soient adhérents à ce dernier. Des études qualitatives pourraient compléter nos résultats afin de

comprendre les freins et les leviers pour l'implémentation et le maintien de ces interventions en pratique clinique.

La prise en charge globale des patients ostéoporotiques a été énoncée comme une des principales mesures du Plan Santé présenté le 18 septembre 2018 par Emmanuel Macron. Dans ce Plan figure la volonté d'améliorer la qualité de la prise en charge de ces patients grâce à la co-construction et à la validation des parcours de soins par les professionnels de santé spécialisés dans la qualité et la pertinence des soins, les conseils nationaux professionnels des rhumatologues et le Collège de médecine générale (87). Concrètement, il s'agira de formaliser des guides de prise en charge pour les maladies chroniques dont les professionnels seront à la fois les concepteurs, les promoteurs et les utilisateurs au profit des patients.

9. Annexe 1 : Les bases de données médico-administratives

9.1 Les bases de données de santé en pharmacoépidémiologie

La pharmacoépidémiologie correspond à l'étude de l'usage et des effets des médicaments au sein de larges populations (88). Elle constitue un pont entre la pharmacologie clinique, qui étudie plus particulièrement l'effet d'un médicament sur un individu donné, et l'épidémiologie, qui a pour objectif d'étudier, au sein de populations, la fréquence et la répartition des pathologies dans le temps et dans l'espace, ainsi que les facteurs associés à leur survenue. En simplifiant, on peut donc comprendre que la pharmacoépidémiologie applique à l'objet de la pharmacologie clinique, le médicament, des méthodes issues du monde de l'épidémiologie. Son essor est principalement dû au fait que tout médicament est associé à un risque d'effet indésirable, plus ou moins fréquent et prévisible.

Classiquement, les données disponibles en pharmacoépidémiologie peuvent provenir de deux types de sources : les données d'origine déclaratives et les données administratives préenregistrées, parfois appelées base de données médico-administratives, de consommation de soins ou de remboursement (89). Chaque source a ses propres avantages et inconvénients concernant la mesure de l'exposition médicamenteuse, qui sont synthétisés dans le Tableau 1.

.

Tableau 1 : Synthèse des avantages et inconvénients des sources de données disponibles en pharmacoépidémiologie

Type de donnée	Avantage	Inconvénient
Nature déclarative (interrogatoire)	- Les informations sont recueillies en fonction de l'hypothèse de recherche à tester - Proche de la réalité de la prise du traitement - Pas de contraintes dans les modalités de recueil des informations - Les données recueillies sont généralement de très bonne qualité	- Les données sont recueillies suite à un processus long et coûteux - Les réponses aux questionnaires sont sujettes à déformation par le patient en fonction de son vécu ou en fonction de l'orientation des questions - Horizon temporel restreint avant que des problèmes liés à la mémoire n'interviennent (biais de mémoire)
Nature préenregistrée (base de données administratives)	- Contexte purement observationnel : le patient ne change pas de comportement suite à son inclusion dans l'étude - Limitation du biais de mémoire - Moindre coût: les données sont recueillies à la charge de l'administration qui contrôle la base - Les données existent préalablement à l'étude et sont mobilisables rapidement	- Qualité de la mesure de la prise médicamenteuse est fonction des traitements considérés (maximum si le traitement est chronique) - Utilisation secondaire des données le plus souvent: absence de contrôle du chercheur concernant les variables à recueillir - Complexité des bases souvent importante. - Les données peuvent être de qualité très variable

Le niveau de détail des données disponibles dans une base de données médico-administrative est plus ou moins important en fonction de sa nature. On distingue classiquement trois grands types de bases de données : les registres, les bases de données contenant des données de santé électroniques (*Electronic Health Records* en anglais) et les bases de données de remboursement.

Le registre est défini par le Comité national des registres (90) comme « un recueil continu et exhaustif de données nominatives intéressant un ou plusieurs événements de santé dans une population géographiquement définie, à des fins de recherche et de santé publique, par une équipe ayant les compétences appropriées. » Les principaux avantages de ces bases se trouvent

dans leur exhaustivité et dans la qualité de recueil des informations qu'elles contiennent. Leur principal défaut est leur spécialisation, en termes de pathologie et de zone géographique, ce qui engendre des difficultés dans l'extrapolation des résultats des études menées à partir de ces données.

Les bases de données de santé électroniques sont souvent constituées à des fins généralistes, par exemple par un groupe de médecins généralistes rémunérés qui vont renseigner les informations de leur patient directement dans la base au cours de leur pratique. Ce type de base de donnée est très intéressant, car la population recrutée est représentative de la population générale qui consulte en soins primaires et les données sont souvent très détaillées (91).

Les bases de données de remboursement contiennent des remboursements effectués par un système de santé à ses assurés. L'avantage de ce type de base est de posséder un effectif souvent très important et d'être très représentatif de la population assurée. Cependant, leur usage en recherche est souvent secondaire, ce qui génère des contraintes particulières à prendre en compte lors de la conception de l'étude. Par exemple, les données de l'Assurance Maladie française, bien qu'exploitable dans le cadre de la recherche en Santé Publique, sont avant tout recueillies à des fins comptables (92,93,93). L'acte de soin doit donner lieu à un remboursement afin d'être visible dans la base de données. De fait, les bases de données de remboursement peuvent ne pas capter l'ensemble des expositions médicamenteuses, puisque les médicaments non remboursés et disponibles sans ordonnance (médicaments *over-the-counter* ou *OTC*) ne pourront pas être identifiés. Néanmoins, des études ont montré que selon la classe pharmacologique considérée, l'absence d'enregistrement des spécialités *OTC* dans la base de remboursement pouvait n'avoir qu'un impact modéré sur la validité de l'usage de cette base dans l'étude des expositions médicamenteuses chroniques (89,94). Il est donc essentiel de vérifier lors de la planification de l'étude que la base de données administrative est un outil pertinent et suffisamment exhaustif pour être utilisé dans l'étude du médicament considéré (95).

La France dispose d'un potentiel très important concernant l'exploitation de ses bases de données de santé médico-administratives à des fins de recherche. En effet, l'ensemble des citoyens français est identifié dès la naissance par un numéro unique qui les suivra toute leur vie, le Numéro d'Inscription au Répertoire (NIR), qui correspond au nom administratif du numéro de sécurité sociale. Il est à noter que le NIR possède une structure particulière qui n'est pas entièrement aléatoire (Tableau2), contrairement à la majorité des identifiants individuels utilisés dans les autres pays.

Tableau 2 : Structure du Numéro d'Identification au Répertoire (NIR)

Cas	Positions	Signification	Valeurs possibles
Tous	1	sexe : 1 pour les hommes, 2 pour les femmes, 3 ou 7 pour les personnes étrangères de sexe masculin en cours d'immatriculation en France, 4 ou 8 pour les personnes étrangères de sexe féminin en cours d'immatriculation en France	de 1 à 4 ou 7 à 8
	2 et 3	deux derniers chiffres de l'année de naissance	de 00 à 99
	4 et 5	mois de naissance	de 01 (janvier) à 12 (décembre) ou 62 à 63 pour un mois non connu
A	6 et 7	département de naissance métropolitain (2A ou 2B pour la Corse)	de 01 à 19 ou 21 à 95 ou 2A ou 2B ou 96 à 99 pour des naissances à l'étranger
	8, 9 et 10	code officiel de la commune de naissance	de 001 à 990
B	6, 7 et 8	département de naissance en outre-mer	de 970 à 989
	9 et 10	deux chiffres du code commune de naissance	de 01 à 90
C	6 et 7	naissance hors de France	99
	8, 9 et 10	identifiant du pays de naissance	de 001 à 990
Tous	11, 12 et 13	numéro d'ordre de l'acte de naissance dans le mois et la commune (ou le pays)	de 001 à 999
	14 et 15	clé de contrôle = complément à 97 du nombre formé par les 13 premiers chiffres du NIR modulo 97 (complément au NIR pour la Sécurité sociale)	de 01 à 97

Le NIR est initialement le numéro sous lequel la personne est enregistrée dans le Répertoire National d'Identification des Personnes Physiques (RNIPP) (96), registre tenu par l'Institut National des Statistiques et Etudes Economiques (INSEE) depuis 1946. Le RNIPP est mis à jour régulièrement suite à une remontée des informations par les communes à l'INSEE, par exemple à la suite de naissances, décès, reconnaissances et mentions portées en marge des actes de naissance pour les personnes nées en France (métropolitaine et départements d'outre-mer). Dans ce répertoire figurent des informations sur l'état civil : le nom de famille et parfois le nom d'usage (ou nom marital), les prénoms, le sexe, la date et le lieu de naissance, la date et le lieu de décès pour les personnes décédées, le numéro de l'acte de naissance (et de décès) ainsi que le NIR. La tenue de ce répertoire est encadrée par des textes législatifs (loi, décret, avis de la Commission Nationale Informatique et Liberté ou CNIL). Le décret 82-103 du 22 janvier 1982 fixe les conditions d'alimentation et d'utilisation du RNIPP et l'ordonnance 96-345 du 24 avril 1996 créée le Répertoire National Inter-régime des bénéficiaires de l'Assurance Maladie (RNIAM) (97,98).

Le RNIAM est un fichier national d'identification des assurés sociaux tenu par la Caisse nationale d'assurance vieillesse des travailleurs salariés (CNAVTS). Les informations contenues dans le RNIAM sont obtenues via celles provenant respectivement du RNIPP tenu

par l'INSEE et des organismes gérant les régimes de base. On l'utilise pour recenser et certifier les éléments d'identification des bénéficiaires de l'assurance maladie et pour identifier l'organisme d'assurance maladie, voire l'organisme complémentaire auquel chaque bénéficiaire est rattaché. Au 1er juin 2009, la base contenait des informations sur 66 658 528 assurés sociaux tous régimes confondus (dont 49 708 902 bénéficiaires du régime général) (99). C'est ce fichier qui servira à créer les identifiants SNIIRAM.

9.2 Le Programme de Médicalisation du Système d'Information (PMSI) (100)

Depuis la loi de réforme hospitalière de 1991, les hôpitaux sont dans l'obligation de fournir à l'Assurance Maladie l'ensemble des informations relatives à leur moyen de fonctionnement et leur activité (101,102). A cette fin, ils ont dû mettre en place un système d'information dédié, qui tient compte des pathologies et des modes de prise en charge reliés à chaque séjour hospitalier. Depuis 2007 et la mise en application de la tarification à l'activité (T2A), le PMSI sert également à assurer le financement des structures hospitalières, sur la base de l'activité décrite dans la base de données (103).

Le PMSI est constitué de plusieurs "champs d'hospitalisations", ou domaines d'exercice dont le PMSI documente l'activité :

- le PMSI – Médecine, chirurgie, obstétrique et odontologie (MCO) dit "soins de courte durée",
- le PMSI Soins de Suite et Réadaptation (SSR) plus communément appelé "moyen-séjour",
- le PMSI - Hospitalisation à Domicile (HAD),
- le PMSI - Psychiatrie (PSY).

Le PMSI - MCO génère la majeure partie des informations stockées (104). Les informations ainsi produites sont utilisées principalement à deux fins :

- pour le financement des établissements de santé (T2A) ;
- et pour l'organisation de l'offre de soins (planification).

9.2.1 Le Résumé d'unité médicale (RUM)

Tout séjour hospitalier dans la partie MCO d'un établissement de santé public ou privé doit donner lieu à la production d'un résumé de sortie standardisé (RSS), constitué d'un ou plusieurs résumés d'unité médicale (RUM) (105). Si le malade n'a fréquenté pendant son séjour qu'une seule unité médicale (séjour dit mono-unité), le RSS équivaut strictement au RUM produit au titre de ce séjour. Le RSS ne comporte alors qu'un enregistrement (c'est un RSS « monoRUM »). Si le malade a fréquenté plusieurs unités médicales (séjour dit multi-unité), le RSS correspond à l'ensemble des RUM produits par chacune des unités fréquentées au cours de l'hospitalisation, ordonnés chronologiquement. Le RSS est alors constitué d'un ensemble de

RUM (c'est un RSS « multiRUM ») qui sont tous identifiés par le même numéro dit numéro de RSS.

Le RUM contient un nombre limité de rubriques. Les informations à fournir sont d'ordre administratif et médical :

- Identifiants correspondant à l'ensemble du séjour dans les unités de MCO de l'établissement : numéro administratif local de séjour et numéro de RSS,
- Numéro de l'établissement dans le fichier national des établissements sanitaires et sociaux (FINESS),
- Date de naissance,
- Sexe,
- Code postal de résidence,
- Numéro de l'unité médicale d'hospitalisation,
- Dates et modes d'entrée et de sortie, provenance et destination,
- Nombre de séances,
- Diagnostics : diagnostic principal, diagnostic relié, diagnostics associés,
- Actes médicaux,
- Types de dosimétrie et de machine en radiothérapie,
- Poids à l'entrée dans l'unité médicale pour le nouveau-né,
- Âge gestationnel de la mère et du nouveau-né, date des dernières règles de la mère,
- Indice de gravité simplifié (IGS II),
- Données à visée documentaire.

Concernant l'état de santé du patient, trois variables sont particulièrement importantes, car elles conditionnent grandement le GHM dans lequel le séjour sera classé. Il s'agit du Diagnostic Principal (DP, ou problème de santé qui, a posteriori, a motivé l'admission du patient dans l'unité médicale), du Diagnostic Relié (ou DR, représentant une situation clinique qui complique la prise en charge, par exemple une maladie chronique comme le diabète) et des Diagnostics Associés Significatifs (ou DAS, qui représentent tous les diagnostics posés pendant le séjour). Pour chaque RSA, il y aura obligatoirement un DP, facultativement un DR au maximum et facultativement n'importe quel nombre de DAS. Lors des recherches menées au sein de la base PMSI, ces variables servent à identifier les malades hospitalisés pour des événements spécifiques. Outre les diagnostics, la base contient également tous les actes médicaux effectués pendant la prise en charge hospitalière ou lors de la prise en charge par les agents du Service Médical d'Urgence et de Réanimation (SMUR) juste avant l'hospitalisation.

Pour que les informations contenues dans le RUM puissent bénéficier d'un traitement automatisé, elles sont codées selon des nomenclatures imposées. Les diagnostics sont codés avec la dixième révision de la Classification internationale des maladies (CIM-10) de l'Organisation mondiale de la santé. Les actes sont codés avec la Classification commune des actes médicaux (CCAM).

9.2.2 La classification en Groupe Homogène de Malades (GHM)

Les informations recueillies font l'objet d'un traitement automatique aboutissant au classement des RSS en un nombre volontairement limité de groupes cohérents du point de vue médical et des coûts : les groupes homogènes de malades (GHM). La classification française des GHM est une adaptation de la classification américaine des *Diagnosis Related Groups* (*DRGs*) développée par Robert Fetter à l'université de Yale. Comme toutes les classifications de type *DRG*, elle permet un classement exhaustif et unique : tout RSS est obligatoirement classé dans un GHM et dans un seul.

L'homogénéité ou la cohérence des GHM est médicale et économique :

- médicale, car dès son premier niveau (la « catégorie majeure de diagnostic ») la classification est fondée sur des critères médicaux (appareil fonctionnel ou motif notoire d'hospitalisation) ;
- économique, car les séjours classés dans un même groupe ont, par construction, des consommations de ressources voisines.

Le classement de chaque RSS dans un GHM ou groupage résulte de tests prédéterminés sur les informations qu'il contient. L'ensemble des tests effectués constitue l'algorithme de la classification. C'est un arbre généralement binaire, en « oui » et « non », avec des nœuds et des fonctions de décision. Celles-ci permettent de tester, par exemple, si le sexe est féminin ou non, si une lésion traumatique est mentionnée, si un acte chirurgical a été enregistré, etc. La classification des GHM fait l'objet d'actualisations régulières induisant une mise à jour des tables ou de la fonction groupage.

Les catégories majeures (CM) sont le premier niveau de classement des RSS. Elles correspondent le plus souvent à un système fonctionnel (affections du système nerveux, de l'œil, de l'appareil res-piratoire…) et sont alors dites catégories majeures de diagnostic (CMD) car c'est le diagnostic principal du RSS qui détermine le classement. Mais un certain nombre de GHM appartiennent à des catégories majeures dans lesquelles l'orientation des RSS ne dépend pas du diagnostic principal (CMD 25 « Maladies dues à une infection par le VIH » ; CMD 26 « Traumatismes multiples graves » ; CM 27 « Transplantations d'organes »). Un acte classant est un acte susceptible, par construction de la classification, de modifier le classement en GHM.

Le rôle des complications ou morbidités associées est de permettre de prendre en compte la gravité des cas. Par rapport à des séjours non compliqués, un code de la CIM–10 est considéré comme une complication ou morbidité associée si sa présence engendre une augmentation significative de la durée de séjour. Selon l'importance de leur effet sur la durée de séjour, les codes de complication ou morbidité associée sont répartis selon quatre niveaux de sévérité numérotés 1, 2, 3 et 4 ; le niveau 1 correspondant au niveau « sans complication ou morbidité associée », i.e. sans sévérité significative. Selon que le RSS mentionne ou non une complication ou morbidité associée, il est classé dans un GHM correspondant au niveau de la complication ou morbidité associée.

La classification des GHM utilise deux sortes de limites d'âge :

- des limites susceptibles d'accroître le niveau de sévérité : moins de 2 ans, 69 et 79 ans ; en effet, les patients de plus de 69 ans ont plus fréquemment plusieurs affections dont chacune ne correspond pas au critère complication ou morbidité associée, mais dont le cumul a un effet assez proche ; l'âge remplace des combinaisons trop nombreuses pour pouvoir être répertoriées.
- une limite propre à certaines prises en charge (par exemple 18 ans pour les affections touchant fréquemment les enfants, 36 ans pour le diabète), résultat de l'analyse statistique et donc corrélée à la consommation de ressources.

Chaque GHM comptabilisé et classé sera ensuite converti en une somme d'argent (groupe homogène de séjour ou GHS), qui sera reversée à l'hôpital afin de compenser les dépenses que ce séjour a engendré. A chaque GHM correspond un GHS spécifique. Sa valeur est fixée en suivant l'Echelle Nationale des Coût MCO, construite à partir des consommations d'un échantillon d'établissements de santé volontaires sur la base d'un travail de comptabilité analytique. Cette étape de valorisation des séjours se fait par le biais de la transmission mensuelle à l'ARS d'un RSS qui sera anonymisé (il prend alors le nom de Résumé de Sortie Anonymisé ou RSA) (Figure 1). Le RSA comporte l'ensemble des informations du RSS, à l'exception des suivantes qui sont ignorées ou transformées afin d'assurer l'anonymat :

- numéro de RSS ;
- numéro administratif de séjour ;
- date de naissance (remplacée par l'âge calculé à la date d'entrée) ;
- code postal (remplacé par un code géographique attribué selon une liste convenue à l'échelon national, en accord avec la CNIL) ;
- dates d'entrée et de sortie, remplacées par la durée du séjour, le mois et l'année de sortie;
- date des dernières règles et date de réalisation des actes, remplacées par le délai en jours par rapport à la date d'entrée.

Le RSA est à ce moment également enrichi de certaines informations, notamment un numéro de chaînage anonyme (Numéro Anonyme de Séjour ou NAS ou Identifiant Patient Permanent anonymisé ou numéro de chaînage). Il est constitué sur la base du NIR de l'ouvreur de droit du patient hospitalisé, de la date de naissance et du sexe. Depuis 2001, une procédure de chaînage des résumés de séjour a été mise en œuvre. Elle permet de relier entre elles, grâce au NAS, les différentes hospitalisations d'un même patient. Le principe du chaînage anonyme consiste en l'utilisation de ce numéro de chaînage anonyme pour toutes les hospitalisations d'un même patient, quel que soit le secteur d'hospitalisation : public ou privé, MCO, soins de suite ou de réadaptation (SSR) ou psychiatrie. Les différentes hospitalisations d'un même malade peuvent ainsi être identifiées et reliées entre elles.

L'ARS transmettra ensuite l'ensemble de ses RSA à l'Agence Technique de l'Information Hospitalière (ATIH) afin de constituer la base nationale.

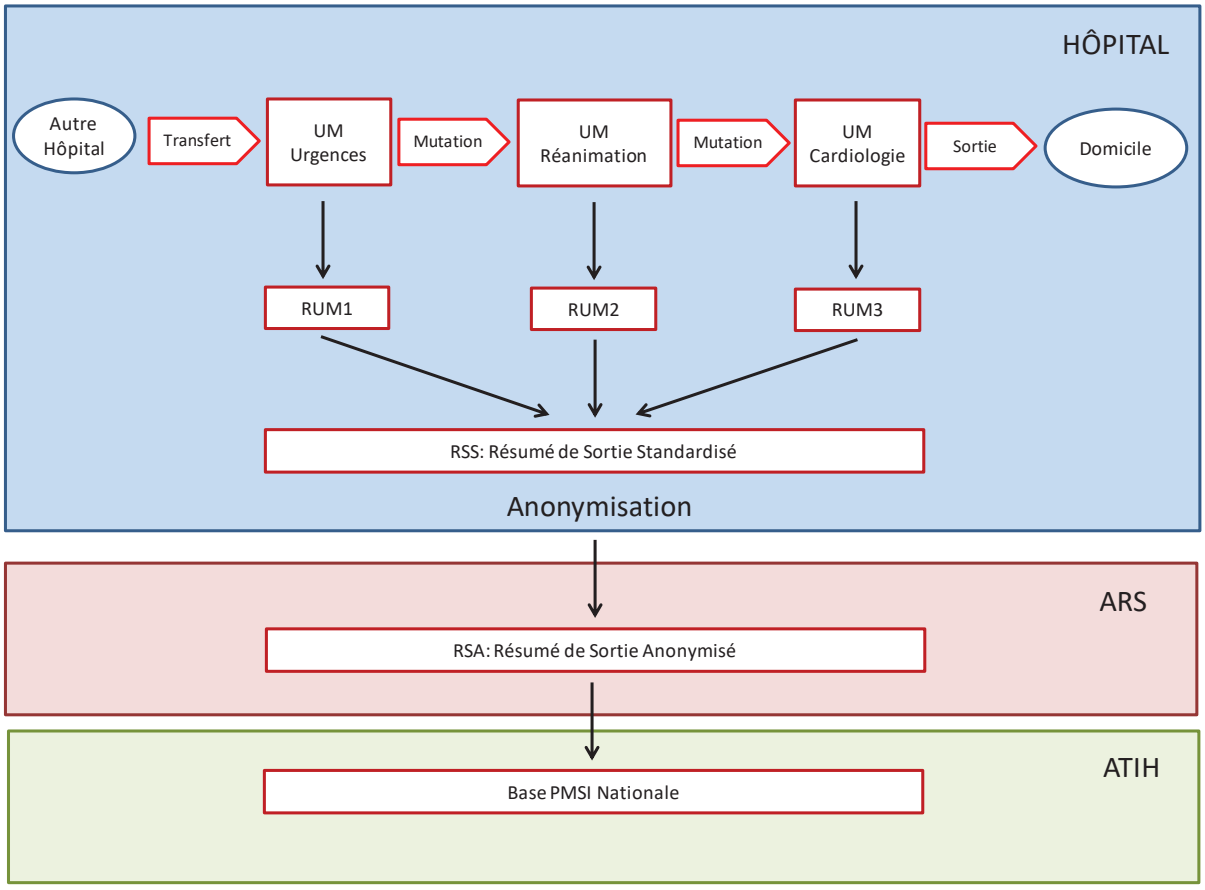

Figure 1 : Schéma représentant l'alimentation de la base de données PMSI à partir du séjour d'un patient

9.3 Les données de l'Assurance Maladie

L'Assurance Maladie, au travers de ses régimes, couvre l'ensemble de la population présente sur le territoire Français depuis plus de 3 mois. Au total, une quinzaine de régimes compose l'assurance maladie. Les trois régimes principaux, qui couvrent environ 95% de la population, sont le régime général (RG), le régime agricole qui couvre les exploitants et les salariés agricoles (Mutuelle Sociale Agricole ou MSA) et le régime des indépendants qui couvre les artisans, commerçants, industriels et professions libérales (Régime Social des Indépendants ou RSI). Il existe également d'autres régimes dits spéciaux, par exemple celui du Sénat, celui des Députés et Anciens Députés, ou encore celui de la SNCF ou de la RATP. Le RG représente environ 80% des personnes assurées en France et ses données sont gérées par la Caisse Nationale de l'Assurance Maladie et des Travailleurs Salariés (CNAMTS). L'Assurance Maladie a pour principal objectif le remboursement ou le paiement de prestations en rapport avec la santé des assurés. Le développement d'un système d'information dédié a été nécessaire afin de garantir la qualité et la rapidité de ces remboursements. Dans un deuxième temps, il a été prévu de l'utiliser pour aider au pilotage de la consommation de soins des assurés en permettant aux décideurs de comprendre les caractéristiques de cette consommation.

Aujourd'hui, l'archivage de ces données dans des bases historiques constitue une source considérable d'informations pour les chercheurs de santé publique. Elles permettent par exemple de repérer certaines pathologies dont les coûts sont pris en charge intégralement par l'Assurance Maladie à cause de leur gravité, chronicité et coût en termes de soins.

9.3.1 Les postes de dépenses

9.3.1.1 Les consultations médicales

Les consultations médicales sont renseignées dans les bases de l'Assurance Maladie à partir du moment où celles-ci sont remboursées. En France, il est possible de consulter n'importe quel médecin et de percevoir un remboursement suite à cette consultation, qu'il soit généraliste ou spécialiste. Cependant, depuis la loi de réforme de l'Assurance Maladie votée en 2004 (106), il est nécessaire à toute personne âgée de plus de 15 ans de déclarer un médecin généraliste référent, qui décidera d'orienter le patient vers un spécialiste si nécessaire (parcours de soins coordonné). Si une consultation chez un spécialiste a lieu sans orientation préalable par le médecin référent, le remboursement sera diminué (de 70% à 30%) et la charge pour le patient sera donc plus importante. Néanmoins, ce dispositif comporte quelques exceptions, comme les gynécologues, les stomatologues, les ophtalmologues, ou les psychiatres (pour les patients âgés de 16 à 25 ans).

La pratique médicale peut se faire selon plusieurs modalités, appelées secteurs. Les médecins qui pratiquent en secteur 1 pratiquent des honoraires sujets à convention avec la sécurité sociale (on parle alors de médecins "conventionnés", soit en 2018, 25 euros par consultation pour un médecin généraliste et 30 euros pour un médecin spécialiste). Les médecins conventionnés du secteur 2 pratiquent des honoraires libres. Il est également possible que ce médecin pratiquant des honoraires libres s'engage à les stabiliser afin de faciliter l'accès aux soins des patients. Dans ce cas, le médecin est adhérent à l'option de pratique tarifaire maîtrisée et la base de remboursement correspondra à celle du secteur 1 à spécialité égale, ce qui diminue le dépassement d'honoraires. Toutes les informations concernant les médecins consultés ainsi que leur secteur d'activité sont enregistrées dans la base lors de chaque remboursement. Les interventions des professionnels de santé non-médecins, comme les infirmières et les kinésithérapeutes, sont également renseignées dans la base.

Les conditions dans lesquelles les consultations médicales interviennent sont également sujettes à modulation du tarif (par majoration, par exemple en cas de consultation pédiatrique, de consultation nocturne et/ou en urgence). Ce point est très important, car ces majorations apparaissent dans la base de façon indépendante de l'acte de base, ce qui va donc générer plusieurs "lignes" pour un même acte. Ces majorations peuvent s'avérer informatives concernant le contexte dans lequel est survenue la visite médicale. Il faut cependant considérer que la qualité du codage concernant ces majorations est mal connue et qu'il est possible que celui-ci soit biaisé. Une grande prudence est donc nécessaire en cas de recours à ces informations dans le cadre d'une étude épidémiologique. Enfin, il est à noter que le motif de consultation ainsi que le diagnostic posé par le médecin lors de celle-ci ne sont pas enregistrés dans la base.

9.3.1.2 Les actes médicaux

Les actes médicaux réalisés pendant la consultation sont enregistrés, car sujets à modulation de la somme remboursée au médecin exécutant. Ces actes sont codés de façon homogène par le biais d'un référentiel commun, la Classification Commune des Actes Médicaux (CCAM). Ces actes sont très utiles pour la détection de certains événements de santé, car traceurs de la prise en charge de certaines pathologies.

9.3.1.3 Les actes de biologie

Les actes de biologie sont également enregistrés dans la base de façon séparée, bien que ce soit le laboratoire et non le patient qui soit remboursé pour la réalisation de l'acte. Chaque acte est codé selon un référentiel spécifique, anciennement nommée la Nomenclature des Actes de Biologie Médicale (NABM), depuis 2002 la Table Nationale de Biologie. Il est à noter que les résultats de ces actes ne sont pas présents dans la base de l'Assurance Maladie.

9.3.1.4 Les spécialités pharmaceutiques

En fonction des modalités fixées pour les remboursements des spécialités pharmaceutiques (prix et taux de remboursement), les dispensations de celles-ci dans les pharmacies pourront apparaître au sein de la base de l'Assurance Maladie. Il est important de prendre en compte que pour certaines molécules largement dispensées dans un cadre non remboursé comme le paracétamol, les expositions médicamenteuses peuvent être sous-estimées de façon importante. Il convient donc de considérer pour chaque molécule étudiée si cette proportion est significative et dans quelle mesure il est pertinent de l'étudier par ce biais.

Les spécialités pharmaceutiques apparaissent dans la base de données de l'assurance maladie par le biais de leur Code Inter Pharmaceutique (CIP), établi sur 7 ou 13 chiffres. Il s'agit d'un code permettant d'identifier de façon unique les différentes présentations pharmaceutiques (dénomination, forme galénique, dosage, nombre d'unités). Le code CIP, le nombre de boîtes dispensées ainsi que la date de prescription et le numéro FINESS du médecin prescripteur sont enregistrés dans la base.

9.3.1.5 Les fournitures et appareillages médicaux

Ces produits de santé apparaissent dans la base via le code qui leur est attribué dans la Liste des Produits et Prestations (LPP). Elle recense l'ensemble des fournitures et appareillages médicaux susceptibles d'être pris en charge par l'Assurance Maladie (code à 7 chiffres).

9.3.1.6 Les prestations en espèces

Les prestations en espèces sont des sommes d'argent versées pour compenser un manque à gagner financier engendré par la maladie. Elles comprennent par exemple les indemnités journalières, qui sont versées lorsqu'un arrêt de travail est prescrit par un médecin ou en cas de congé maternité, le capital-décès versé aux ayants droit lorsque l'assuré en ayant la charge décède, la pension d'invalidité lorsque la maladie diminue la capacité de travail de l'assuré, et

enfin les rentes d'accident du travail ou de maladie professionnelle lorsque les séquelles de l'événement de santé sont validées par les médecins-conseils de l'assurance maladie. Ces prestations sont proportionnelles aux revenus de l'assuré, perçus au préalable de l'événement de santé et sur une période variable.

9.3.2 Les affections longue durée (ALD)

Les affections longue durée (ALD) sont des affections dont la gravité et/ou le caractère chronique nécessitent un traitement prolongé et une thérapeutique particulièrement coûteuse (107). Les dépenses de santé associées à ces affections sont prises en charge à 100% par l'Assurance Maladie. La classification des ALD comprend plus de 400 maladies classées en 30 groupes homogènes (ALD 30) (Tableau 3). Il existe une affection dite « hors liste » (ALD 31) correspondant à une forme grave d'une maladie ou d'une forme évolutive ou invalidante d'une maladie grave ne figurant pas sur la liste des ALD 30, comportant un traitement prolongé d'une durée prévisible supérieure à six mois et une thérapeutique particulièrement coûteuse. L'ALD 32 est définie par la présence de plusieurs affections entraînant un état pathologique invalidant, nécessitant des soins continus d'une durée prévisible supérieure à six mois. Le choix d'affecter un patient à une ALD se fait conjointement par son médecin traitant et un médecin-conseil de l'Assurance Maladie.

Tableau 3 : Listes des 30 ALD (108)

Numéro	Pathologie
1	Accident vasculaire cérébral invalidant.
2	Insuffisances médullaires et autres cytopénies chroniques.
3	Artériopathies chroniques avec manifestations ischémiques.
4	Bilharzioze compliquée.
5	Insuffisance cardiaque grave, troubles du rythme graves, cardiopathies valvulaires graves, cardiopathies congénitales graves.
6	Maladies chroniques actives du foie et cirrhoses.
7	Déficit immunitaire primitif grave nécessitant un traitement prolongé, infection par le virus de l'immuno-déficience humaine (VIH).
8	Diabète de type 1 et diabète de type 2.
9	Formes graves des affections neurologiques et musculaires (dont myopathie), épilepsie grave.
10	Hémoglobinopathies, hémolyses, chroniques constitutionnelles et acquises sévères.
11	Hémophilies et affections constitutionnelles de l'hémostase graves.
12	Hypertension artérielle sévère.
13	Maladie coronaire.
14	Insuffisance respiratoire chronique grave.
15	Maladie d'Alzheimer et autres démences.
16	Maladie de Parkinson.
17	Maladies métaboliques héréditaires nécessitant un traitement prolongé spécialisé.
18	Mucoviscidose.
19	Néphropathie chronique grave et syndrome néphrotique primitif.
20	Paraplégie.
21	Périartérite noueuse, lupus érythémateux aigu disséminé, sclérodermie généralisée évolutive.
22	Polyarthrite rhumatoïde évolutive grave.
23	Affections psychiatriques de longue durée.
24	Rectocolite hémorragique et maladie de Crohn évolutive.
25	Sclérose en plaques.
26	Scoliose structurale évolutive (dont l'angle est ≥ 25 degrés) jusqu'à maturation rachidienne.
27	Spondylarthrite ankylosante grave.
28	Suites de transplantation d'organe.
29	Tuberculose active, lèpre.
30	Tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoïétique.

9.3.3 Le Système National Inter-régimes de l'Assurance Maladie (SNIIRAM) (109)

Créé en 1999 par la loi de financement de la Sécurité sociale (110), le Système National Inter-régimes de l'Assurance Maladie (SNIIRAM) est une base de données nationale dont les objectifs sont de contribuer à une meilleure gestion de l'Assurance Maladie et des politiques de

santé, d'améliorer la qualité des soins et de transmettre aux professionnels de santé les informations pertinentes sur leur activité. Son périmètre, ses finalités, son alimentation et l'accès aux données sont définis dans un arrêté publié au Journal officiel (111). La CNAMTS est chargée de la gestion du SNIIRAM, elle est responsable du système d'information au regard de la CNIL.

Le SNIIRAM est un système d'information en cours d'évolution (Figure 2).

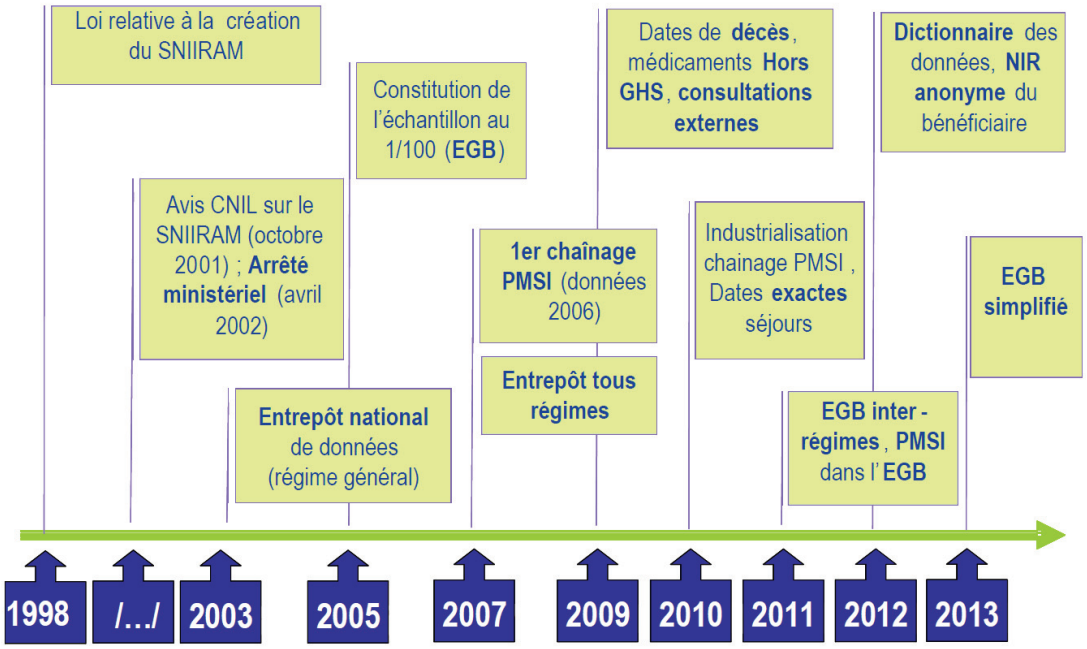

Figure 2 : Historique de création du SNIIRAM (109)

Les données du SNIIRAM contiennent l'exhaustivité des données de médecine ambulatoire et hospitalière des assurés des régimes concernés (RG, MSA, RSI, autres) (Tableau 4). Les données sont pseudonymisées et chaînées de façon longitudinale sur un identifiant similaire à celui figurant dans le PMSI, ce qui permet une reconstitution exhaustive du parcours de soins des patients consommants (Figure 3).

Tableau 4 : Liste non exhaustive des informations disponibles dans le SNIIRAM

Données sur les bénéficiaires :

- numéro d'anonymat (expression incluant le NIR, chiffrée deux fois de manière irréversible)
- sexe
- mois et année de naissance
- date de décès (le cas échéant)
- commune et département de résidence
- hébergement dans un Etablissement d'Hébergement pour Personnes Agées Dépendantes (EHPAD) (le cas échéant)
- code CIM 10 en cas d'affection(s) de longue durée (ALD) ou de maladie professionnelle
- médecin traitant
- bénéficiaire de la CMU complémentaire ou de l'aide à la complémentaire santé (le cas échéant)
- régime d'assurance maladie et organisme gestionnaire
- rente pour accident du travail et/ou invalidité le cas échéant…

Données sur les professionnels de santé ayant prescrit ou réalisé la prestation de soins :

- spécialité du prescripteur, spécialité ou catégorie de l'exécutant
- lieu d'exercice (géocodage)
- statut conventionnel (libéral) et statut juridique (établissement)

Données issues des feuilles de soins (et des bordereaux de facturation des cliniques privées, d'une partie des établissements médico-sociaux et des factures de soins externes des hôpitaux) :

- nature de la ou des prestation(s) remboursable(s) avec leur code détaillé (codes CIP ou Unité Commune de Dispensation (UCD))
pour les médicaments, codes CCAM pour les actes médicaux, codes des examens biologiques, des actes d'auxiliaires médicaux, des dispositifs médicaux…),
- date(s) de la ou des prestation(s),
- date de la prescription (s'il y a lieu),
- adressage par le médecin traitant (le cas échéant),
- pour chaque acte ou prestation : tarif pratiqué, base de remboursement, taux de remboursement, somme perçue,
- compléments d'acte éventuels,
- lieu de la prestation et indemnités kilométriques en cas de visite à domicile…

Données issues des résumés de sortie hospitaliers (tous les séjours en établissements de Médecine-Chirurgie et Obstétrique, Hospitalisation à Domicile, en Soins de Suite et Réadaptation et en Psychiatrie):

- numéro d'anonymat (permettant le chaînage entre les soins pour une même personne)
- sexe
- mois et année de naissance
- code postal du domicile
- établissement (numéro FINESS)
- dates d'entrée et de sortie
- modes d'entrée et de sortie (transfert, décès, retour à domicile ou autre destination…)
- diagnostic principal (code CIM 10)
- diagnostics associés (codes CIM 10)
- actes médicaux (codes CCAM)
- degré de dépendance (pour les hospitalisations en SSR notamment)
- nombre de jours en soins intensifs ou réanimation
- Groupe homogène de séjours (GHS) et tarif applicable
- médicaments (codes UCD) et dispositifs médicaux facturables en sus du GHS

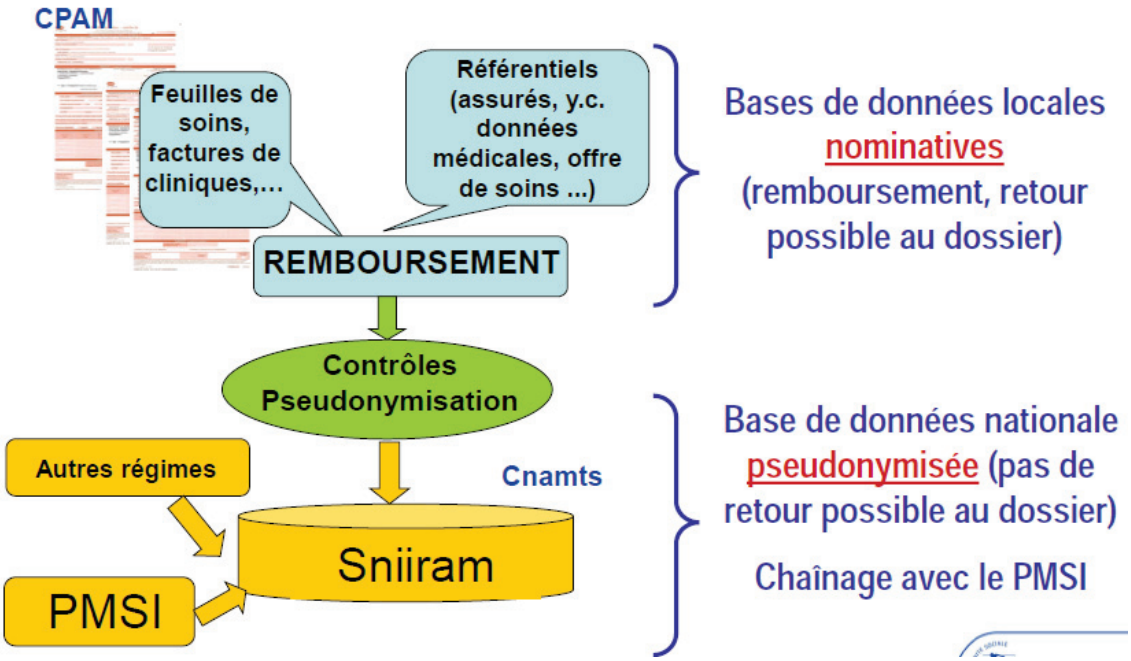

Figure 3 : Fonctionnement général du SNIIRAM (109)

La profondeur de l'historique est depuis 2011 de 3 ans plus l'année en cours. Lorsqu'une nouvelle année de données arrive à complétion, la dernière année en base est archivée avec les années précédentes, sur une profondeur prévue à 10 ans et consultable sur demande motivée à l'Assurance Maladie.

La restitution des données aux utilisateurs se fait par des bases de données thématiques appelées *datamarts* (magasins vs entrepôt) (Figure 4). Le SNIIRAM compte à ce jour une quinzaine de *datamarts* regroupés autour de 3 grands thèmes d'analyse :

- Les dépenses,
- L'offre de soins (professionnels de santé et établissements),
- Les bénéficiaires et leur parcours (bénéficiaires / professionnels de santé / actes).

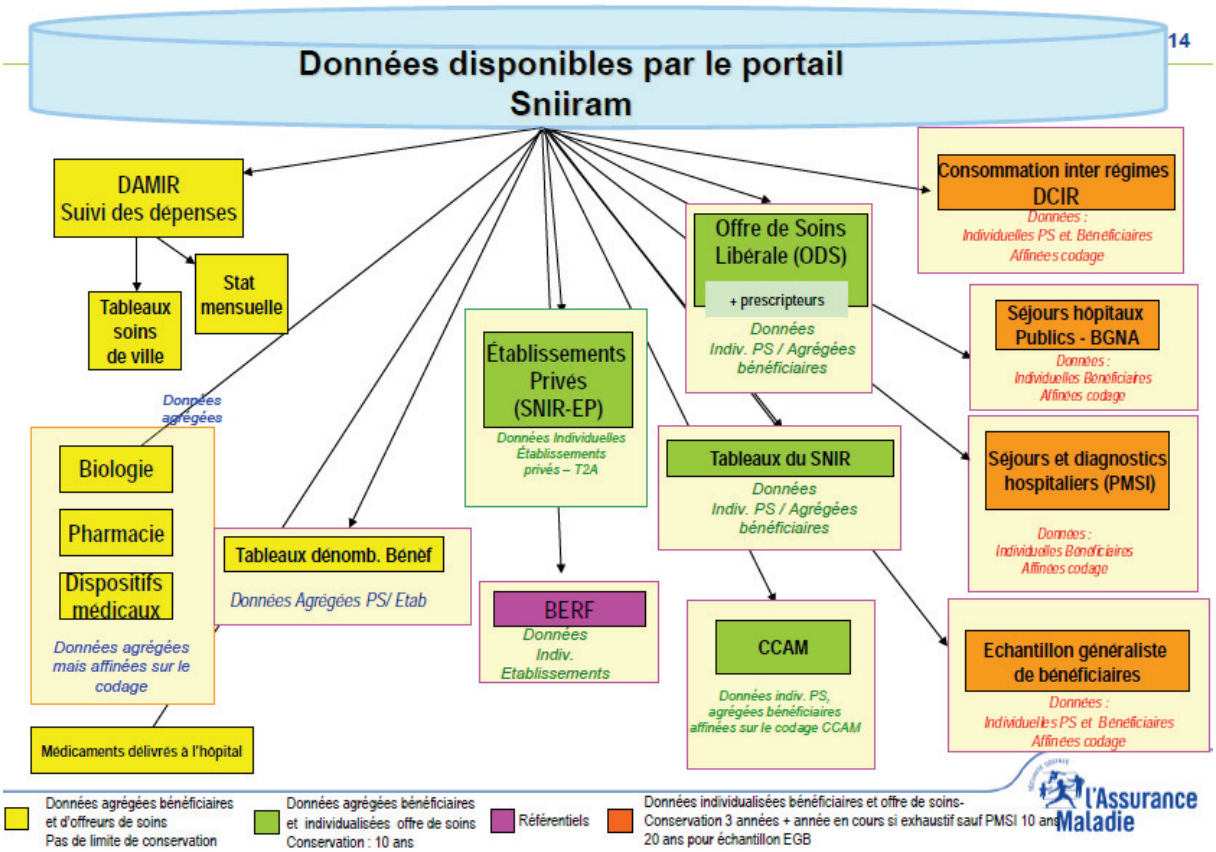

Figure 4 : Datamarts du SNIIRAM (109)

9.3.4 L'Echantillon Généraliste des Bénéficiaires (EGB) (92)

L'EGB est un échantillon permanent et représentatif au 1/97e du SNIIRAM (soit plus de 660 000 individus), dont les données sont prévues pour être stockées de façon longitudinale sur 20 ans. L'échantillonnage se fait sur une valeur précise (mais tenue secrète) de la clé de contrôle du NIR (c'est-à-dire les 2 derniers chiffres, qui varient aléatoirement de 1 à 97). L'échantillonnage se faisant directement à partir du RNIPP, l'EGB comporte ainsi des personnes consommant et ne consommant pas de soins (alors que si l'échantillonnage se faisait à partir du SNIIRAM, seules les personnes consommant des soins pourraient être sélectionnées puisque seules les personnes bénéficiant de remboursement de soins apparaissent dans le SNIIRAM). L'alimentation de l'EGB se fait en 2 étapes : la première consiste en une sélection des bénéficiaires à partir de leur NIR et de la mise à jour du référentiel de bénéficiaires (naissances, décès, changement de régime, sortie de territoire). Une table regroupant l'historique des affiliations des bénéficiaires (inclus une première fois) est conservée dans une table spécifique. Une fois consolidé, il est procédé à l'appariement des données SNIIRAM des personnes enregistrées dans le référentiel. Ce tirage se fait de façon trimestrielle, sachant qu'une fois incluse dans le référentiel (la liste des bénéficiaires enregistrés), une personne ne peut en sortir que si celle-ci décède ou change de régime. Lorsqu'une nouvelle personne est incluse dans le référentiel, ses consommations de soins du trimestre précédent sont chargées dans la base EGB.

L'EGB contient l'ensemble des variables du SNIIRAM (Figure 5). La profondeur des données de l'EGB est prévue pour s'étaler sur 20 ans de données (les données les plus anciennes datant de 2003, mais elles ne sont pas fiables, car l'EGB était encore en construction). Les données PMSI ont été implémentées dans l'EGB en 2011. Contrairement au SNIIRAM, c'est l'identifiant unique du patient (NIR bénéficiaire) qui est utilisé pour chaîner les consommations de soins de façon longitudinale.

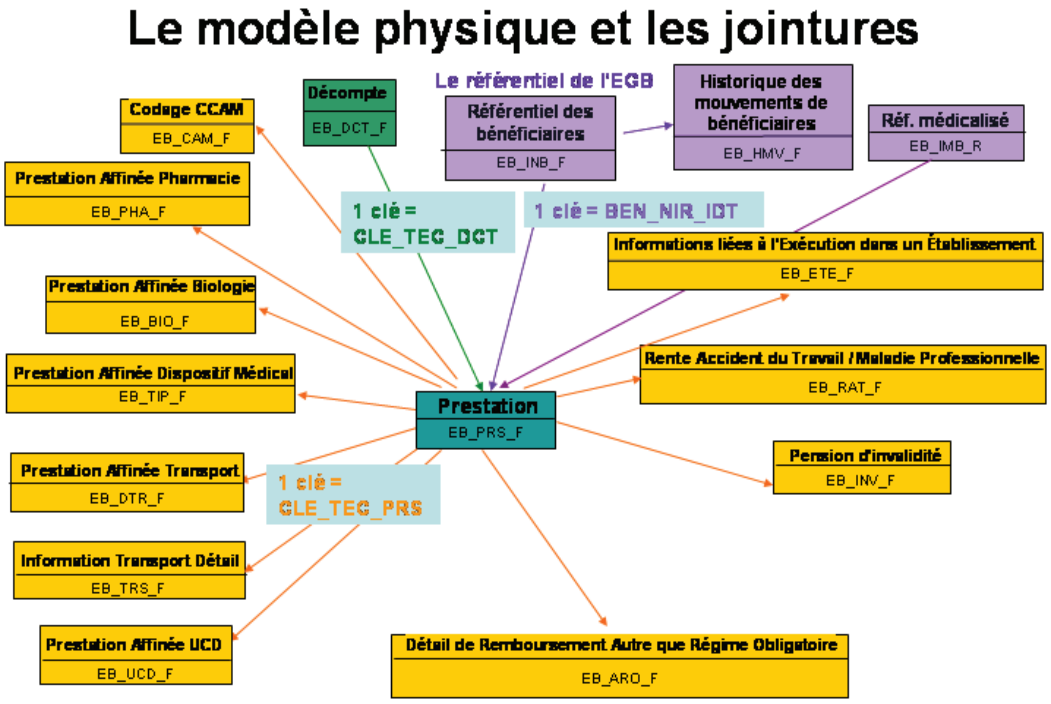

Figure 5 : Structure en étoile de la base EGB

9.3.5 Le Système National des Données de Santé (SNDS) (112)

Le décret n° 2016-1871 du 26 décembre 2016 relatif au traitement de données à caractère personnel dénommé Système National des Données de Santé (SNDS) est entré en vigueur le 1er avril 2017 (113). Unique en Europe, voire au monde, le SNDS constitue une avancée considérable pour analyser et améliorer la santé de la population. Géré par la CNAMTS, le SNDS permettra de chaîner :

- les données de l'Assurance Maladie (base SNIIRAM) ;
- les données des hôpitaux (base PMSI) ;
- les causes médicales de décès (base du CépiDC de l'Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale ou Inserm) ;
- les données relatives au handicap (en provenance des Maisons départementales des personnes handicapées ou MDPH - données de la Caisse nationale de solidarité pour l'autonomie ou CNSA) ;
- un échantillon de données en provenance des organismes d'Assurance Maladie complémentaire.

Les deux premières catégories de données sont déjà disponibles et constituaient la première version du SNDS. Depuis juin 2018, les causes médicales de décès des années 2013, 2014 et 2015 sont disponibles dans le SNDS. Les bases seront progressivement enrichies des données de décès. Les premières données en provenance de la CNSA arriveront à partir de 2018 et l'échantillon des organismes complémentaires en 2019.

Le SNDS a pour finalité la mise disposition de ces données afin de favoriser les études, recherches ou évaluation présentant un caractère d'intérêt public et contribuant à l'une des finalités suivantes :

- à l'information sur la santé ;
- à la mise en œuvre des politiques de santé ;
- à la connaissance des dépenses de santé ;
- à l'information des professionnels et des établissements sur leurs activités ;
- à l'innovation dans les domaines de la santé et de la prise en charge médico-sociale ;
- à la surveillance, à la veille et à la sécurité sanitaire.

Toute personne ou structure, publique ou privée, à but lucratif ou non lucratif, peut depuis avril 2017 accéder aux données du SNDS sur autorisation de la CNIL, en vue de réaliser une étude, une recherche ou une évaluation présentant un intérêt public (114). Les demandes sont à déposer auprès de l'Institut National des Données de Santé (INDS). Ce dernier est le point d'entrée unique des demandes d'accès au SNDS, avec pour mission d'assurer un traitement des demandes conformément au cadre réglementaire, dans les délais définis par la loi, et d'accompagner les utilisateurs du SNDS dans la prise en main des données. L'INDS est en lien direct avec le Comité d'Expertise pour les Recherches, les Etudes et les Evaluations dans le domaine de la Santé (CEREES) chargé d'examiner les demandes du point de vue méthodologique, afin de fournir un avis à la CNIL sur la cohérence entre la finalité de l'étude proposée, la méthodologie présentée et le périmètre des données auxquelles il est demandé un accès (Figure 6). Cet examen a été introduit par la loi afin de faciliter l'examen par la CNIL des demandes d'accès au SNDS et de réduire les délais globaux d'instruction. Si la demande nécessite également la collecte de données impliquant la personne humaine, la recherche ne peut être mise en œuvre qu'après avis favorable d'un comité de protection des personnes, chargé d'examiner les conditions de validité de cette recherche.

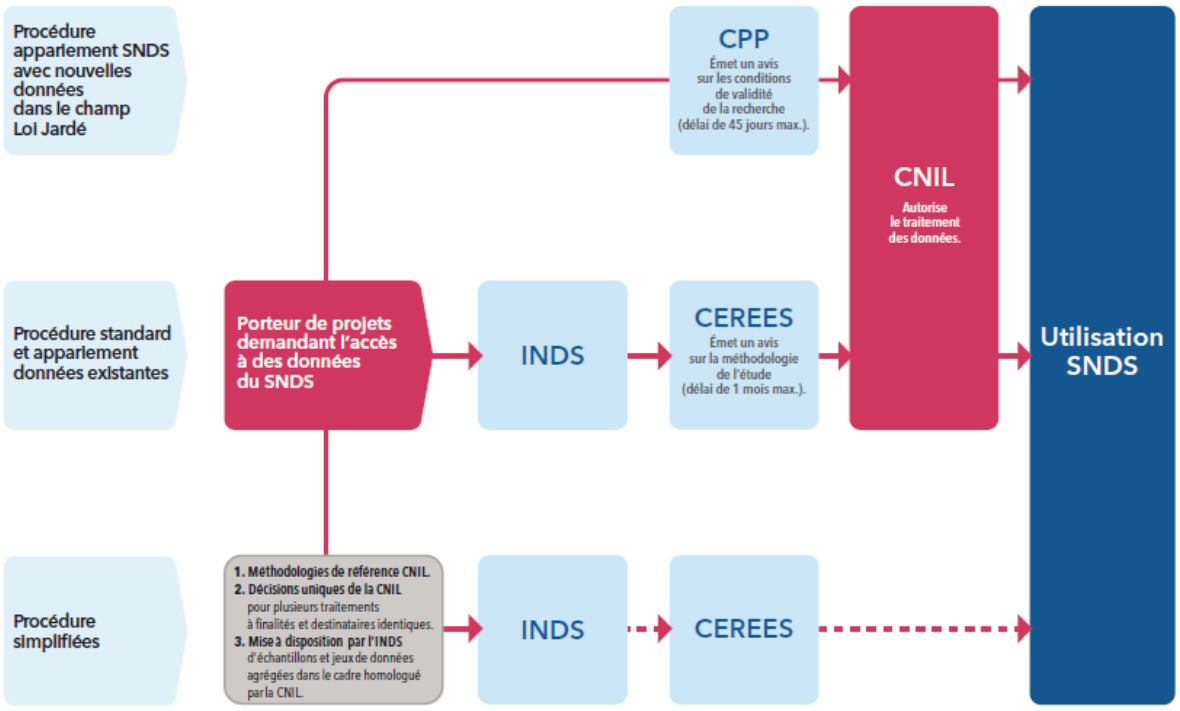

Figure 6 : Schématisation du circuit des demandes d'accès au SNDS (114)

L'accès des entreprises productrices de produits de santé et des assureurs en santé est plus fortement encadré : ils doivent, soit passer par un bureau d'études ou un organisme de recherche indépendant, soit démontrer que les modalités techniques d'accès ne permettent en aucun cas d'utiliser le SNDS pour des finalités interdites identifiées dans la loi.

Pour certaines organisations chargées d'une mission de service public, une procédure spécifique d'accès au SNDS est prévue : ces organisations, listées par décret en conseil d'État pris après avis de la CNIL, peuvent pour accomplir leurs missions accéder à certaines données de manière permanente. C'est par exemple le cas pour l'agence Santé publique France, l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, la Haute Autorité de santé, les chercheurs des Centres Hospitaliers Universitaires, des Centres de lutte contre le cancer et de l'Inserm, l'Agence de la biomédecine ou encore les Agences régionales de santé.

10. Annexe 2 : La méthodologie d'évaluation de l'adhésion thérapeutique

10.1 Définitions

Le comportement des patients face au suivi de leur traitement est défini aujourd'hui par plusieurs termes tels que l'observance thérapeutique, la compliance, l'adhérence ou l'adhésion thérapeutique. Ces termes se rapportent à des notions différentes. Les termes *compliance* et *adherence* sont des termes anglais qui se rapportent respectivement aux termes français d'observance et d'adhésion thérapeutique. L'observance a été définie en 2003 par l'OMS comme « la concordance entre le comportement d'une personne – prise de médicaments, suivi d'un régime et/ou modifications du comportement – et les recommandations d'un soignant » (53). Elle varie selon la pathologie, les contraintes du traitement, les facteurs psychosociaux, mais aussi selon la pertinence de la mise en place du suivi. En 2005, Lamouroux et al. ont défini l'observance thérapeutique comme un comportement, c'est-à-dire le fait de suivre ou non le traitement (ou l'acte thérapeutique) prescrit (115). Il s'agit donc d'un phénomène objectivable et mesurable. En pharmaco épidémiologie, l'observance thérapeutique repose sur la combinaison d'une bonne acceptation du traitement, se traduisant en une conversion de la prescription en première délivrance pharmaceutique (observance primaire ou concordance), un bon respect des posologies (observance secondaire ou exécution) et une durée de prise du traitement adéquate (persistance).

Le terme d'adhésion thérapeutique, quant à lui, semble plus récent et renvoie au concept de la « dynamique subjective du soigné » décrite par Salicrù en 1997 : l'adhésion thérapeutique représente ainsi le degré d'acceptation du patient vis-à-vis de sa thérapeutique, c'est-à-dire son attitude et sa motivation lors du suivi de ses traitements et plus globalement de sa prise en charge (115).

En résumé, nous mesurons une observance thérapeutique, c'est-à-dire un degré de respect ou d'écart entre les prescriptions et les pratiques du patient, tandis que nous cherchons une amélioration de l'adhésion (ou du degré d'acceptation) du patient pour son traitement et plus globalement pour sa prise en charge thérapeutique.

Plus récemment en 2018, la société européenne pour l'adhésion, l'observance et la persistance des patients, (*ESPACOMP*), a publié des recommandations, en privilégiant le terme d'adhésion thérapeutique (*medication adherence*) pour décrire le processus par lequel les patients prennent leurs médicaments tels qu'ils sont prescrits (83). Ces recommandations incitent l'utilisation de la taxonomie publiée par Vrijens en 2012 (55) qui divise l'adhésion thérapeutique en trois phases interdépendantes qui se rapportent aux phases décrites en pharmacoépidémiologie : commencer à prendre ses médicaments à temps (initiation), continuer à les prendre pendant la durée recommandée (persistance) et les prendre conformément au schéma posologique recommandé (implémentation). La non-adhésion des médicaments peut survenir lors de l'une ou l'autre de ces phases, par exemple l'initiation tardive ou la non-initiation, la mise en œuvre sous-optimale du traitement (par exemple, une prise irrégulière ou excessive) ou l'arrêt prématuré du traitement (non-persistance).

10.2 Méthodes de mesure de l'adhésion thérapeutique

Différentes sources de données peuvent être utilisées pour mesurer l'observance et la persistance, selon ces sources on parle de méthodes directes ou indirectes. Les principales méthodes visant à mesurer l'observance ainsi que leurs avantages et inconvénients sont décrites dans le Tableau 5 (116,117).

Tableau 5 : Méthodes de mesure de l'adhésion thérapeutique

	Avantages	Inconvénients
Méthodes de mesure directes		
Observation directe de l'absorption	Mesure précise Objectivité des prises	Inapplicable dans la plupart des situations de la vie quotidienne Coûteux
Dosage du médicament ou des métabolites dans le sang	Mesure objective	Variations métaboliques intra et inter individuelles Prise de sang contraignante pour le patient Coûteux
Mesure de marqueur biologique dans le sang	Mesure objective	Prise de sang contraignante pour le patient Coûteux
Méthodes de mesure indirectes		
Auto-questionnaire patient	Simple, facile, peu coûteux Intégrée à la relation de soins Evalue les attitudes par rapport à la maladie et au traitement	Surestimation de l'observance
Comptage des comprimés	Mesure objective et facile à effectuer	Nombre de comprimés facilement modifié par le patient Nécessite une organisation spécifique => coûteux
Données de dispensation obtenues à partir de bases médico-administrative	Mesure objective	Quantité et complexité des données obtenues Surestimation de l'observance
Moniteurs électroniques de médicaments	Mesure objective Possibilité de connaitre les horaires de prise	Quantité et complexité des données obtenues Nécessite une organisation spécifique => coûteux

Les méthodes de dosage des médicaments ou de leurs métabolites dans le sang sont souvent citées comme le gold standard pour le suivi de l'adhésion médicamenteuse des patients, mais ne sont pas faisables pour tous les médicaments et sont invasives et coûteuses.

L’adhésion est le plus souvent évaluée de manière indirecte par des entretiens, des carnets patients, des questionnaires adressés aux patients ou aux professionnels de santé, des méthodes de mesure électroniques (piluliers électroniques) ou encore par l'analyse des données de dispensation de soins.

L’auto-évaluation de l'observance par les patients et/ou leur aidant se fait le plus souvent à l’aide de questionnaires standardisés. C’est la méthode de mesure la plus courante du fait de son faible coût et de la facilité de sa mise en place. Elle permet en théorie d’obtenir des informations plus précises sur la prise des traitements dispensés et sur la réalité des traitements prescrits. Cependant cette méthode est plus sensible aux biais de mesure, les patients ayant systématiquement tendance à surestimer l’observance des traitements et à minimiser volontairement ou involontairement les défauts d’observance (116). Cette méthode reste néanmoins la seule permettant, dans le cadre d’une étude observationnelle sur un grand échantillon de patients représentatif, d’obtenir des informations plus précises sur les déterminants associés à l’adhésion thérapeutique.

Les « carnets patients » journaliers (« *daily diary methods* ») (à savoir, le relevé de toutes les activités de la journée), sont une autre forme d'auto-évaluation. Les avantages de cette méthode sont l’immédiateté (relevé quotidien, voire immédiat en cas de l’utilisation d’une application smartphone) qui réduit les problèmes de mémoire, et la discrétion du relevé des prises médicamenteuses quotidiennes, noyées dans les activités réalisées dans la journée, qui réduit la désirabilité sociale de répondre. Les inconvénients de la méthode sont les risques de lassitude des patients en cas d’auto-relevé, la lourdeur du processus et la quantité et la complexité des données obtenues. L’intérêt principal de cette méthode est de permettre aux chercheurs de recueillir des informations sur les habitudes de vie des patients (par exemple un emploi du temps trop chargé ou une activité interférant avec l’heure habituelle de la prise du traitement) qui peuvent être des facteurs de mauvaise gestion des traitements et de faible adhésion.

Les méthodes de mesures électroniques permettent une mesure continue et sur le long terme sans être affecté par les biais de réponse (118). Les piluliers électroniques enregistrent de façon automatique les prises médicamenteuses lors de leur ouverture. Ces dispositifs de surveillance permettent un enregistrement précis de la date et de l'heure de prise des traitements, et peuvent identifier une variété de problèmes d'adhésion, comme la sous ou sur-utilisation, ou les retards de prise. Ils permettent également de repérer les « saisonnalités » d’adhésion. De ce fait, ces méthodes de mesure électroniques sont considérées comme un possible « gold standard » de la mesure de l’adhésion thérapeutique en l’absence de mesures sanguines disponibles. Cependant, comme tout appareil électronique, il existe un risque de dysfonctionnement et donc de perte de données. Les données obtenues sont nombreuses et complexes à traiter. En outre, ils sont coûteux, ce qui compromet leur utilisation dans des études à grande échelle.

L’avantage des données de dispensation telles que celles des bases de données de l’Assurance Maladie est qu’elles sont exhaustives pour ce qui concerne les traitements nécessitant une prescription médicale. Elles permettent de tracer avec une grande fiabilité tous les médicaments dispensés aux patients et remboursés par l’Assurance Maladie.

En revanche, les données de dispensation ne permettent pas de connaitre les médicaments en vente libre achetés sans ordonnance et ne faisant donc pas l'objet d'un remboursement par l'Assurance Maladie. D'autre part, cette base de données ne contenant pas les données de prescription, l'utilisation de ces données ne permet pas d'évaluer l'adhésion aux traitements qui seraient prescrits par le médecin mais non initiés par le patient. De plus, en cas d'interruption des dispensations pour un médicament, on ne peut différencier un arrêt de prescription par le médecin d'une interruption de la prise du traitement par le patient. Enfin, le taux de couverture surestime légèrement l'adhésion thérapeutique car il correspond au cas où le patient prend effectivement son traitement suite à la dispensation et ne le stocke pas. Il a cependant été démontré que l'analyse des données de dispensation permettait une bonne estimation du taux d'adhésion thérapeutique réel dans le cas des traitements chroniques. En effet, une étude française datant de 2009, a mis en évidence une bonne corrélation avec un coefficient kappa de 0,73 entre le taux d'observance aux traitements anti-ostéoporotique obtenu à partir de questionnaires remplis par les patients et l'utilisation des données de dispensation de bases médico-administratives (119).

Cette méthode d'évaluation de l'adhésion médicamenteuse est utilisée couramment en pharmacoépidémiologie car elle est moins coûteuse et permet d'obtenir des résultats pour un grand nombre d'individus et plus rapidement que les autres méthodes d'évaluation.

10.3 Indices de mesure de l'adhésion thérapeutique

L'analyse des données de dispensation permet d'évaluer l'adhésion thérapeutique par un taux de couverture (en anglais, *Medication Possession Ratio = MPR* ou *Continuous Measure of Medication Availability = CMA*), qui correspond au rapport entre le nombre total de jours couverts par les médicaments achetés (défini spécifiquement pour chaque médicament en fonction des doses prescrites ou recommandées) et le temps de suivi du patient.

$$\text{Taux de couverture } (MPR \text{ ou } CMA) = \frac{\text{Nombre de jours couverts par le médicament}}{\text{Nombre de jours dans l'intervalle}}$$

Plusieurs versions de l'indice *CMA* ont été décrites par Vollmer *et al* (82). Ils sont définis par quatre paramètres :

- la façon dont la période d'observation (*observation window* ou *OW*) est délimitée,
- si les valeurs de *CMA* sont plafonnées ou non à 100%,
- si le surplus de médicament lié à une dispensation antérieure à la date de fin de couverture théorique de la dernière dispensation est ajouté à la dispensation suivante,
- si le surplus de médicaments disponible à la date de début de la période d'observation est pris en compte.

Les différentes versions de *CMA* sont présentées dans le Tableau 6. Les *CMA*1 et 2 (encore appelés *Medication possession ratio* ou *MPR*) corresponde au simple rapport entre le nombre total de jours de traitement fournis pendant la période d'observation et le nombre de jours de la période d'observation. Les durées de toutes les dispensations sont additionnées, entraînant une surestimation de l'adhésion en cas de chevauchement des durées de dispensations (avec éventuellement un taux supérieur à 100%). Les *CMA*3 à 6 (encore appelés *Proportion of days covered* ou *PDC*) sont plafonnés à 100% et prennent en compte le nombre de jours d'écart (intervalle ou chevauchement) entre les dispensations, mais ignorent les surplus potentiels de médicaments avant la première dispensation ainsi que l'intervalle entre la dernière dispensation et la fin de la période d'observation.

Tableau 6 : Les différentes versions du *Continuous medication availabily* (*CMA*) décrites par Vollmer et al. (82,120)

CMA	Description
1	total number of days of medication supplied in the OW, excluding the last event; the durations of all events are added up, possibly resulting in an estimate > 1.0
	$\frac{\text{\# days supply excluding last event}}{\text{first to last event}}$
2	total number of days of medication supplied in the OW, including the last event; the durations of all events are added up, possibly resulting in an estimate > 1.0
	$\frac{\text{\# days supply including last}}{\text{first event to OW end}}$
3	CMA1, capped at 1
4	CMA2, capped at 1
5	number of gap days for all event intervals are extracted from the total time interval; (accounting for carry over within OW and excluding the supply left)
	$\frac{\text{\# days of theoretical use}}{\text{first to last event}}$
6	number of gap days for all event intervals are extracted from the total time interval; (accounting for carry over within OW and excluding the supply left)
	$\frac{\text{\# days of theoretical use}}{\text{first event to OW end}}$
7	number of gap days for all event intervals extracted from the total time interval; (accounting for carry over from before the OW and within OW, and excluding the supply left at the OW end)
	$\frac{\text{\# days of theoretical use}}{\text{OW start to OW end}}$

L'indice *CMA*7 permet de prendre en compte les surplus de traitements disponibles à la date de début de la période d'observation (Figure 7). En cas d'initiation de traitement, les indices *CMA*6 et *CMA*7 sont équivalents car il n'y a aucun surplus de médicament en début de période d'observation.

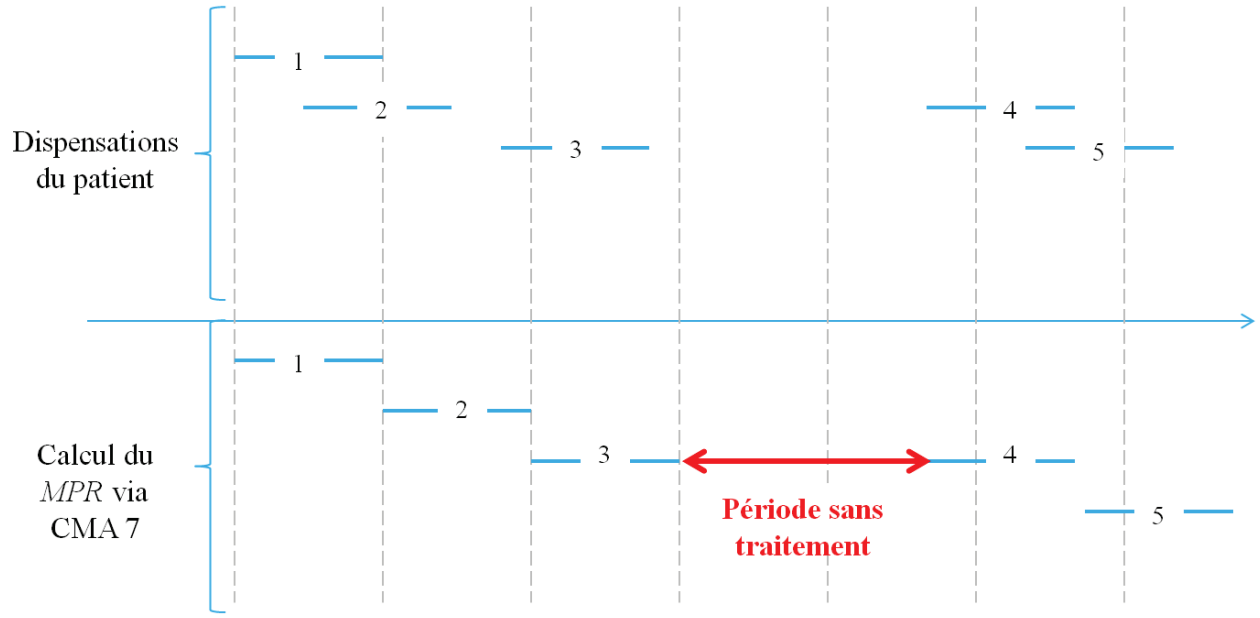

Figure 7 : Détail du calcul de l'adhésion thérapeutique par le CMA7

Cette version 7 du *CMA* permet donc de minimiser la surestimation de l'adhésion thérapeutique mais son calcul est relativement complexe. Le *CMA*7 est complémentaire au taux de non couverture (*Continuous Measure of Medication Gaps= CMG) : CMA* = 1 - *CMG*. Le taux de non couverture correspond à la proportion de jours pendant lesquels le patient n'est pas couvert par le traitement sur une période donnée.

$$\text{Taux de non couverture } (CMG) = \frac{\text{Nombre de jours non couverts par le médicament}}{\text{Nombre de jours dans l'intervalle}}$$

11. Annexe 3 : Références bibliographiques

1. Downey PA, Siegel MI. Bone biology and the clinical implications for osteoporosis. Phys Ther. janv 2006;86(1):77-91.

2. Syed FA, Ng AC. The pathophysiology of the aging skeleton. Curr Osteoporos Rep. déc 2010;8(4):235-40.

3. NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. JAMA. 14 févr 2001;285(6):785-95.

4. WHO Scientific Group. WHO scientific group on the assessment of osteoporosis at primary health care level. Summary meeting report. Brussels: World Health Organization; 2004. In Brussels, Belgium; 2004. Disponible sur: http://www.who.int/chp/topics/Osteoporosis.pdf

5. Maravic M, Le Bihan C, Landais P, Fardellone P. Incidence and cost of osteoporotic fractures in France during 2001. A methodological approach by the national hospital database. Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA. déc 2005;16(12):1475-80.

6. Briot K, Maravic M, Roux C. Changes in number and incidence of hip fractures over 12 years in France. Bone. déc 2015;81:131-7.

7. DREES. Quel risque de décès un an après une fracture du col du fémur ? [Internet]. 2016 [cité 8 oct 2018]. Disponible sur: http://www.grio.org/documents/page187/actualites-professionnelles-250-1454612636.pdf

8. Thomas T, Gabach P, Buchon D, Douge M, Féron J, Grange L, et al. O116. Évaluation de la prise en charge avant et après hospitalisation pour fracture de fragilité en France à partir des données de la base SNIIRAM. Rev Rhum. 2015;(82S):A57-134.

9. LeBlanc ES, Hillier TA, Pedula KL, Rizzo JH, Cawthon PM, Fink HA, et al. Hip fracture and increased short-term but not long-term mortality in healthy older women. Arch Intern Med. 14 nov 2011;171(20):1831-7.

10. Melton LJ, Achenbach SJ, Atkinson EJ, Therneau TM, Amin S. Long-term mortality following fractures at different skeletal sites: a population-based cohort study. Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA. mai 2013;24(5):1689-96.

11. 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. 4 févr 2009;301(5):513-21.

12. Clinton J, Franta A, Polissar NL, Neradilek B, Mounce D, Fink HA, et al. Proximal humeral fracture as a risk factor for subsequent hip fractures. J Bone Joint Surg Am. 1 mars 2009;91(3):503-11.

13. Bliuc D, Nguyen TV, Eisman JA, Center JR. The impact of nonhip nonvertebral fractures in elderly women and men. J Clin Endocrinol Metab. févr 2014;99(2):415-23.

14. Cuddihy MT, Gabriel SE, Crowson CS, O'Fallon WM, Melton LJ. Forearm fractures as predictors of subsequent osteoporotic fractures. Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA. 1999;9(6):469-75.

15. Kanis JA, WHO Study Group. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis: Synopsis of a WHO report. Osteoporos Int. 1 nov 1994;4(6):368-81.

16. Briot K, Roux C, Thomas T, Blain H, Buchon D, Chapurlat R, et al. 2018 update of French recommendations on the management of postmenopausal osteoporosis. Jt Bone Spine Rev Rhum. 11 avr 2018;

17. Reymondier A, Caillet P, Abbas-Chorfa F, Ambrosi V, Jaglal SB, Chapurlat R, et al. MENOPOST - calcium and vitamin D supplementation in postmenopausal osteoporosis treatment: a descriptive cohort study. Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA. févr 2013;24(2):559-66.

18. Kanis JA, Johnell O, Oden A, Johansson H, McCloskey E. FRAX and the assessment of fracture probability in men and women from the UK. Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA. avr 2008;19(4):385-97.

19. Russell RGG, Watts NB, Ebetino FH, Rogers MJ. Mechanisms of action of bisphosphonates: similarities and differences and their potential influence on clinical efficacy. Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA. juin 2008;19(6):733-59.

20. Wells G, Cranney A, Peterson J, Boucher M, Shea B, Robinson V, et al. Risedronate for the primary and secondary prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women. Cochrane Database Syst Rev. 23 janv 2008;(1):CD004523.

21. 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. 23 janv 2008;(1):CD001155.

22. 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. 23 janv 2008;(1):CD003376.

23. Black DM, Delmas PD, Eastell R, Reid IR, Boonen S, Cauley JA, et al. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. N Engl J Med. 3 mai 2007;356(18):1809-22.

24. Hochberg MC. Nonvertebral fracture risk reduction with nitrogen-containing bisphosphonates. Curr Osteoporos Rep. sept 2008;6(3):89-94.

25. Baker DE. Alendronate and risedronate: what you need to know about their upper gastrointestinal tract toxicity. Rev Gastroenterol Disord. 2002;2(1):20-33.

26. Silverman SL, Landesberg R. Osteonecrosis of the jaw and the role of bisphosphonates: a critical review. Am J Med. févr 2009;122(2 Suppl):S33-45.

27. Suresh E, Pazianas M, Abrahamsen B. Safety issues with bisphosphonate therapy for osteoporosis. Rheumatol Oxf Engl. janv 2014;53(1):19-31.

28. Hanley DA, Adachi JD, Bell A, Brown V. Denosumab: mechanism of action and clinical outcomes. Int J Clin Pract. déc 2012;66(12):1139-46.

29. Cummings SR, San Martin J, McClung MR, Siris ES, Eastell R, Reid IR, et al. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. N Engl J Med. 20 août 2009;361(8):756-65.

30. Riggs BL, Hartmann LC. Selective estrogen-receptor modulators -- mechanisms of action and application to clinical practice. N Engl J Med. 13 févr 2003;348(7):618-29.

31. 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. 18 août 1999;282(7):637-45.

32. Reginster JY, Neuprez A, Dardenne N, Beaudart C, Emonts P, Bruyere O. Efficacy and safety of currently marketed anti-osteoporosis medications. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. déc 2014;28(6):809-34.

33. Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, Prince R, Gaich GA, Reginster JY, et al. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. N Engl J Med. 10 mai 2001;344(19):1434-41.

34. Stepan JJ, Alenfeld F, Boivin G, Feyen JHM, Lakatos P. Mechanisms of action of antiresorptive therapies of postmenopausal osteoporosis. Endocr Regul. déc 2003;37(4):225-38.

35. Cauley JA, Robbins J, Chen Z, Cummings SR, Jackson RD, LaCroix AZ, et al. Effects of estrogen plus progestin on risk of fracture and bone mineral density: the Women's Health Initiative randomized trial. JAMA. 1 oct 2003;290(13):1729-38.

36. Chlebowski RT, Hendrix SL, Langer RD, Stefanick ML, Gass M, Lane D, et al. Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women: the Women's Health Initiative Randomized Trial. JAMA. 25 juin 2003;289(24):3243-53.

37. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. JAMA. 17 juill 2002;288(3):321-33.

38. Udell JA, Fischer MA, Brookhart MA, Solomon DH, Choudhry NK. Effect of the Women's Health Initiative on osteoporosis therapy and expenditure in Medicaid. J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res. mai 2006;21(5):765-71.

39. Haute Autorité de Santé. Prévention, diagnostic et traitement de l'ostéoporose. 2006.

40. Briot K, Cortet B, Thomas T, Audran M, Blain H, Breuil V, et al. 2012 update of French guidelines for the pharmacological treatment of postmenopausal osteoporosis. Jt Bone Spine Rev Rhum. mai 2012;79(3):304-13.

41. Haute Autorité de Santé. Guide de bon usage des traitements de l'ostéoporose. 2014.

42. Lems WF, Dreinhöfer KE, Bischoff-Ferrari H, Blauth M, Czerwinski E, da Silva J, et al. EULAR/EFORT recommendations for management of patients older than 50 years with a fragility fracture and prevention of subsequent fractures. Ann Rheum Dis. mai 2017;76(5):802-10.

43. Orimo H, Nakamura T, Hosoi T, Iki M, Uenishi K, Endo N, et al. Japanese 2011 guidelines for prevention and treatment of osteoporosis--executive summary. Arch Osteoporos. 2012;7:3-20.

44. Camacho PM, Petak SM, Binkley N, Clarke BL, Harris ST, Hurley DL, et al. American association of clinical endocrinologists and american college of endocrinology clinical practice guidelines for the diagnosis and treatment of postmenopausal osteoporosis - 2016 - Executive summary. Endocr Pract Off J Am Coll Endocrinol Am Assoc Clin Endocrinol. sept 2016;22(9):1111-8.

45. Elliot-Gibson V, Bogoch ER, Jamal SA, Beaton DE. Practice patterns in the diagnosis and treatment of osteoporosis after a fragility fracture: a systematic review. Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA. oct 2004;15(10):767-78.

46. Cadarette SM, Jaglal SB, Hawker GA. Fracture prevalence and treatment with bone-sparing agents: are there urban-rural differences? A population based study in Ontario, Canada. J Rheumatol. mars 2005;32(3):550-8.

47. Solomon DH, Brookhart MA, Gandhi TK, Karson A, Gharib S, Orav EJ, et al. Adherence with osteoporosis practice guidelines: a multilevel analysis of patient, physician, and practice setting characteristics. Am J Med. 15 déc 2004;117(12):919-24.

48. Jaglal SB, Weller I, Mamdani M, Hawker G, Kreder H, Jaakkimainen L, et al. Population trends in BMD testing, treatment, and hip and wrist fracture rates: are the hip fracture projections wrong? J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res. juin 2005;20(6):898-905.

49. Eisman J, Clapham S, Kehoe L, Australian BoneCare Study. Osteoporosis prevalence and levels of treatment in primary care: the Australian BoneCare Study. J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res. déc 2004;19(12):1969-75.

50. Andrade SE, Majumdar SR, Chan KA, Buist DSM, Go AS, Goodman M, et al. Low frequency of treatment of osteoporosis among postmenopausal women following a fracture. Arch Intern Med. 22 sept 2003;163(17):2052-7.

51. Solomon DH, Johnston SS, Boytsov NN, McMorrow D, Lane JM, Krohn KD. Osteoporosis medication use after hip fracture in U.S. patients between 2002 and 2011. J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res. sept 2014;29(9):1929-37.

52. Leslie WD, Giangregorio LM, Yogendran M, Azimaee 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 J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA. mai 2012;23(5):1623-9.

53. Sabaté E, Organization WH. Adherence to Long-term Therapies: Evidence for Action. World Health Organization; 2003. 230 p.

54. Briesacher BA, Andrade SE, Fouayzi H, Chan KA. Comparison of drug adherence rates among patients with seven different medical conditions. Pharmacotherapy. avr 2008;28(4):437-43.

55. Vrijens B, De Geest S, Hughes DA, Przemyslaw K, Demonceau J, Ruppar T, et al. A new taxonomy for describing and defining adherence to medications. Br J Clin Pharmacol. mai 2012;73(5):691-705.

56. Cramer JA, Gold DT, Silverman SL, Lewiecki EM. A systematic review of persistence and compliance with bisphosphonates for osteoporosis. Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA. août 2007;18(8):1023-31.

57. Imaz I, Zegarra P, González-Enríquez J, Rubio B, Alcazar R, Amate JM. Poor bisphosphonate adherence for treatment of osteoporosis increases fracture risk: systematic review and meta-analysis. Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA. nov 2010;21(11):1943-51.

58. Confavreux CB, Canoui-Poitrine F, Schott A-M, Ambrosi V, Tainturier V, Chapurlat R. Persistence at 1 Year of Oral Anti-osteoporotic Drugs: a Prospective Study in a Comprehensive Health Insurance Database. Eur J Endocrinol Eur Fed Endocr Soc [Internet]. 18 janv 2012 [cité 30 mars 2012]; Disponible sur: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22258112

59. Cotté F-E, Fardellone P, Mercier F, Gaudin A-F, Roux C. Adherence to monthly and weekly oral bisphosphonates in women with osteoporosis. Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA. janv 2010;21(1):145-55.

60. Belhassen M, Confavreux CB, Cortet B, Lamezec L, Ginoux M, Van Ganse E. Anti-osteoporotic treatments in France: initiation, persistence and switches over 6 years of follow-up. Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA. 2017;28(3):853-62.

61. Landfeldt E, Ström O, Robbins S, Borgström F. Adherence to treatment of primary osteoporosis and its association to fractures--the Swedish Adherence Register Analysis (SARA). Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA. févr 2012;23(2):433-43.

62. Briesacher BA, Andrade SE, Yood RA, Kahler KH. Consequences of poor compliance with bisphosphonates. Bone. nov 2007;41(5):882-7.

63. Décision du 27 mai 2014 de l'Union nationale des caisses d'assurance maladie relative à la liste des actes et prestations pris en charge par l'assurance maladie.

64. Haute Autorité de Santé. Utilité clinique du dosage de la vitamine D [Internet]. Haute Autorité de Santé; 2013 oct. Disponible sur: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-10/utilite_clinique_du_dosage_de_la_vitamine_d_-_rapport_devaluation.pdf

65. Souberbielle J-C, Benhamou CL, Cortet B, Rousière M, Roux C, Abitbol V, et al. Rapport de la HAS sur les dosages de vitamine D : ne passons pas d'une situation extrême à une autre situation tout aussi extrême. Presse Médicale. janv 2014;43(1):5-8.

66. Talbot JC, Elener C, Praveen P, Shaw DL. Secondary prevention of osteoporosis: Calcium, Vitamin D and bisphosphonate prescribing following distal radial fracture. Injury. nov 2007;38(11):1236-40.

67. Merle B, Dupraz C, Haesebaert J, Barraud L, Aussedat M, Motteau C, et al. Osteoporosis prevention: where are the barriers to improvement in a French general population? A qualitative study. Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA. 10 oct 2018;

68. Goldberg M. Le réseau REDSIAM: mieux utiliser le SNIIRAM pour la recherche, la surveillance, l'évaluation et la santé publique [Internet]. ISPED; 2013. Disponible sur: http://adelf.isped.u-bordeaux2.fr/LinkClick.aspx?fileticket=q_iAJntdF2g%3D&tabid=166

69. Effective Practice and Organisation of Care (EPOC). EPOC Taxonomy [Internet]. 2015 [cité 12 oct 2018]. Disponible sur: https://epoc.cochrane.org/epoc-taxonomy

70. Majumdar SR, McAlister FA, Johnson JA, Weir DL, Bellerose D, Hanley DA, et al. Critical impact of patient knowledge and bone density testing on starting osteoporosis treatment after fragility fracture: secondary analyses from two controlled trials. Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA. sept 2014;25(9):2173-9.

71. Wong CKH, Wong WCW, Lam CLK, Wan YF, Wong WHT, Chung KL, et al. Effects of Patient Empowerment Programme (PEP) on clinical outcomes and health service utilization in type 2 diabetes mellitus in primary care: an observational matched cohort study. PloS One. 2014;9(5):e95328.

72. Merle B, Chapurlat R, Vignot E, Thomas T, Haesebaert J, Schott A-M. Post-fracture care: do we need to educate patients rather than doctors? The PREVOST randomized controlled trial. Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA. 2017;28(5):1549-58.

73. Majumdar SR, Lier DA, Beaupre 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. 12 janv 2009;169(1):25-31.

74. Yates CJ, Chauchard M-A, Liew D, Bucknill A, Wark JD. Bridging the osteoporosis treatment gap: performance and cost-effectiveness of a fracture liaison service. J Clin Densitom Off J Int Soc Clin Densitom. juin 2015;18(2):150-6.

75. Kwon J-W, Park H-Y, Kim YJ, Moon S-H, Kang H-Y. Cost-effectiveness of Pharmaceutical Interventions to Prevent Osteoporotic Fractures in Postmenopausal Women with Osteopenia. J Bone Metab. mai 2016;23(2):63-77.

76. Patrick AR, Schousboe JT, Losina E, Solomon DH. The economics of improving medication adherence in osteoporosis: validation and application of a simulation model. J Clin Endocrinol Metab. sept 2011;96(9):2762-70.

77. Oakley A, Strange V, Bonell C, Allen E, Stephenson J. Process evaluation in randomised controlled trials of complex interventions. BMJ. 16 févr 2006;332(7538):413-6.

78. Ringe JD, Möller G. Differences in persistence, safety and efficacy of generic and original branded once weekly bisphosphonates in patients with postmenopausal osteoporosis: 1-year results of a retrospective patient chart review analysis. Rheumatol Int. déc 2009;30(2):213-21.

79. Ström O, Landfeldt E. The association between automatic generic substitution and treatment persistence with oral bisphosphonates. Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA. août 2012;23(8):2201-9.

80. Sheehy O, Kindundu CM, Barbeau M, LeLorier J. Differences in persistence among different weekly oral bisphosphonate medications. Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA. août 2009;20(8):1369-76.

81. van Boven JFM, de Boer PT, Postma MJ, Vegter S. Persistence with osteoporosis medication among newly-treated osteoporotic patients. J Bone Miner Metab. sept 2013;31(5):562-70.

82. Vollmer WM, Xu M, Feldstein A, Smith D, Waterbury A, Rand C. Comparison of pharmacy-based measures of medication adherence. BMC Health Serv Res. 12 juin 2012;12:155.

83. De Geest S, Zullig LL, Dunbar-Jacob J, Helmy R, Hughes DA, Wilson IB, et al. ESPACOMP Medication Adherence Reporting Guideline (EMERGE). Ann Intern Med. 3 juill 2018;169(1):30-5.

84. Kim SC, Kim DH, Mogun H, Eddings W, Polinski JM, Franklin JM, et al. Impact of the U.S. Food and Drug Administration's Safety-Related Announcements on the Use of Bisphosphonates After Hip Fracture. J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res. 2016;31(8):1536-40.

85. Gleeson T, Iversen MD, Avorn J, Brookhart AM, Katz JN, Losina E, et al. Interventions to improve adherence and persistence with osteoporosis medications: a systematic literature review. Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA. déc 2009;20(12):2127-34.

86. Iversen MD, Vora RR, Servi A, Solomon DH. Factors Affecting Adherence to Osteoporosis Medications: A Focus Group Approach Examining Viewpoints of Patients and Providers. J Geriatr Phys Ther 2001. 2011;34(2):72-81.

87. Ministère des Solidarités et de la Santé. Ma santé 2022 : un engagement collectif [Internet]. 2018 [cité 12 oct 2018]. Disponible sur: https://solidarites-sante.gouv.fr/actualites/presse/dossiers-de-presse/article/ma-sante-2022-un-engagement-collectif

88. Strom B, Kimmel S, Hennessy S. Pharmacoepidemiology. 5th éd. Wiley-Blackwell; 2012. 976 p. (General Pharmacology & Pharmaceutical Medicine).

89. Noize P, Bazin F, Dufouil C, Lechevallier-Michel N, Ancelin M-L, Dartigues J-F, et al. Comparison of health insurance claims and patient interviews in assessing drug use: data from the Three-City (3C) Study. Pharmacoepidemiol Drug Saf. avr 2009;18(4):310-9.

90. Arrêté du 6 novembre 1995 relatif au Comité national des registres.

91. Coorevits P, Sundgren M, Klein GO, Bahr A, Claerhout B, Daniel C, et al. Electronic health records: new opportunities for clinical research. J Intern Med. déc 2013;274(6):547-60.

92. De Roquefeuil L. L'échantillon généraliste de bénéficiaires : représentativité, portée et limites. Prat Organ Soins 2009403213-223. 2009;40(3):213-23.

93. Tuppin P, de Roquefeuil L, Weill A, Ricordeau P, Merlière Y. French national health insurance information system and the permanent beneficiaries sample. Rev DÉpidémiologie Santé Publique. 1 août 2010;58(4):286-90.

94. Yood MU, Campbell UB, Rothman KJ, Jick SS, Lang J, Wells KE, et al. Using prescription claims data for drugs available over-the-counter (OTC). Pharmacoepidemiol Drug Saf. sept 2007;16(9):961-8.

95. Martin-Latry K, Bégaud B. Pharmacoepidemiological research using French reimbursement databases: yes we can! Pharmacoepidemiol Drug Saf. mars 2010;19(3):256-65.

96. RNIPP : Répertoire national d'identification des personnes physiques | CNIL [Internet]. [cité 15 oct 2018]. Disponible sur: https://www.cnil.fr/fr/rnipp-repertoire-national-didentification-des-personnes-physiques-0

97. Ordonnance n° 96-345 du 24 avril 1996 relative à la maîtrise médicalisée des dépenses de soins.

98. Décret n°82-103 du 22 janvier 1982 relatif au répertoire national d'identification des personnes physiques. 82-103 janv 22, 1982.

99. RNIAM: Répertoire national interrégimes des bénéficiaires de l'assurance maladie | CNIL [Internet]. [cité 15 oct 2018]. Disponible sur: https://www.cnil.fr/fr/rniam-repertoire-national-interregimes-des-beneficiaires-de-lassurance-maladie-0

100. ATIH : Agence technique de l'information sur l'hospitalisation [Internet]. [cité 15 oct 2018]. Disponible sur: https://www.atih.sante.fr/

101. Code de la santé publique - Article L6113-7. Code de la santé publique.

102. Code de la santé publique - Article L6113-8. Code de la santé publique.

103. Loi n° 2003-1199 du 18 décembre 2003 de financement de la sécurité sociale pour 2004.

104. Chiffres clés de l'hospitalisation | Publication ATIH [Internet]. [cité 15 oct 2018]. Disponible sur: https://www.atih.sante.fr/acces-aux-donnees/chiffres-cles-de-l-hospitalisation

105. Présentation | Publication ATIH [Internet]. [cité 15 oct 2018]. Disponible sur: https://www.atih.sante.fr/mco/presentation

106. LOI n° 2004-810 du 13 août 2004 relative à l'assurance maladie. 2004-810 août 13, 2004.

107. Définition de l'ALD [Internet]. [cité 15 oct 2018]. Disponible sur: https://www.ameli.fr/medecin/exercice-liberal/presciption-prise-charge/situation-patient-ald-affection-longue-duree/definition-ald

108. Décret n°2004-1049 du 4 octobre 2004 relatif à la liste des affections comportant un traitement prolongé et une thérapeutique particulièrement coûteuse. 2004-1049 oct 4, 2004.

109. Direction de la Stratégie, des Etudes et des Statistiques, CNAMTS. Le système national d'information interrégimes de l'Assurance Maladie - Sniiram [Internet]. 2015 [cité 15 oct 2018]. Disponible sur: https://www.ameli.fr/fileadmin/user_upload/documents/Presentation_du_Sniiram.pdf

110. Loi n° 98-1194 du 23 décembre 1998 de financement de la sécurité sociale pour 1999.

111. Arrêté du 19 juillet 2013 relatif à la mise en œuvre du Système national d'information interrégimes de l'assurance maladie.

112. Qu'est-ce que le SNDS ? | SNDS [Internet]. [cité 15 oct 2018]. Disponible sur: https://www.snds.gouv.fr/SNDS/Qu-est-ce-que-le-SNDS

113. Décret n° 2016-1871 du 26 décembre 2016 relatif au traitement de données à caractère personnel dénommé « système national des données de santé ». 2016-1871 déc 26, 2016.

114. Processus d'accès aux données | SNDS [Internet]. [cité 15 oct 2018]. Disponible sur: https://www.snds.gouv.fr/SNDS/Processus-d-acces-aux-donnees

115. Lamouroux A, Magnan A, Vervloet D. [Compliance, therapeutic observance and therapeutic adherence: what do we speak about?]. Rev Mal Respir. févr 2005;22(1 Pt 1):31-4.

116. Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. N Engl J Med. 4 août 2005;353(5):487-97.

117. Whalley Buono E, Vrijens B, Bosworth HB, Liu LZ, Zullig LL, Granger BB. Coming full circle in the measurement of medication adherence: opportunities and implications for health care. Patient Prefer Adherence. 2017;11:1009-17.

118. El Alili M, Vrijens B, Demonceau J, Evers SM, Hiligsmann M. A scoping review of studies comparing the medication event monitoring system (MEMS) with alternative methods for measuring medication adherence. Br J Clin Pharmacol. 2016;82(1):268-79.

119. Noize P, Bazin F, Dufouil C, Lechevallier-Michel N, Ancelin M-L, Dartigues J-F, et al. Comparison of health insurance claims and patient interviews in assessing drug use: data from the Three-City (3C) Study. Pharmacoepidemiol Drug Saf. avr 2009;18(4):310-9.

120. Dima AL, Dediu D. Computation of adherence to medication and visualization of medication histories in R with AdhereR: Towards transparent and reproducible use of electronic healthcare data. PloS One. 2017;12(4):e0174426.