



**Changement dans le risque fracturaire et le profil de
fracture suivant la chirurgie bariatrique
Étude de cohorte rétrospective utilisant les bases de données
administratives de la RAMQ**

Mémoire

Catherine Rousseau

**Maitrise en sciences cliniques et biomédicales
Maître ès sciences (M. Sc.)**

Québec, Canada

© Catherine Rousseau, 2018

**Changement dans le risque fracturaire et le profil de
fracture suivant la chirurgie bariatrique**
**Étude de cohorte rétrospective utilisant les bases de données
administratives de la RAMQ**

Mémoire

Catherine Rousseau

Sous la direction de :

Claudia Gagnon, directrice de recherche
Sonia Jean, codirectrice de recherche

Résumé

La chirurgie bariatrique a des impacts positifs démontrés sur la santé cardiométabolique, sur la qualité de vie et sur la diminution de la mortalité, mais elle semble également affecter négativement l'intégrité osseuse. Bien que les études aient démontré un remodelage osseux augmenté, une perte de densité minérale osseuse et des altérations histomorphométriques suggestives d'ostéomalacie après la chirurgie bariatrique, peu d'études ont évalué son impact sur le risque fracturaire. Nos objectifs sont donc d'évaluer le risque fracturaire de patients ayant subi une chirurgie bariatrique comparativement aux contrôles obèses n'ayant pas subi de chirurgie et aux contrôles non-obèses, d'évaluer les sites fracturaires prédominants dans l'obésité et après la chirurgie bariatrique et de déterminer si le type de chirurgie bariatrique influence le risque fracturaire. Cette étude, réalisée grâce aux bases de données administratives de la Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ), démontre que le risque fracturaire augmente avec le niveau d'obésité, que le profil de fracture se modifie après la chirurgie, passant d'un profil de fractures relié à l'obésité avant la chirurgie à un profil de type ostéoporotique en post-opératoire, et que la dérivation biliopancréatique est la seule chirurgie étant associée significativement à une augmentation du risque de fracture dans notre étude.

Abstract

Bariatric surgery has proven beneficial effects on cardiometabolic health, on quality of life and on mortality, but it also seems to negatively influence bone health. Although studies have shown an increase in bone remodeling, a decrease in bone mineral density and histomorphometric alterations suggesting osteomalacia after surgery, few studies have evaluated its impact on fracture risk. Our objectives are to evaluate fracture risk in obese individuals who submitted to bariatric surgery compared with obese and non-obese controls, to evaluate fracture sites in obesity and after bariatric surgery, and to evaluate if the type of surgery influences fracture risk. This study, using healthcare administrative databases, showed that fracture risk increases with the level of obesity, that pattern of fracture changes after surgery, from a pattern associated with obesity before surgery to a pattern typical of osteoporosis post-operatively, and that biliopancreatic diversion is the only type of surgery that was associated with a significant increase in fracture risk in our study.

Table des matières

Résumé	iii
Abstract	iv
Table des matières	v
Liste des tableaux	vii
Liste des figures	viii
Liste des abréviations	ix
Remerciements	x
Avant-propos	xi
1. Revue de la littérature	1
1.1 Introduction	1
1.2 La chirurgie bariatrique	2
1.2.1 Types de chirurgies bariatriques et leur impact sur la perte de poids et la résolution des comorbidités associées à l'obésité	4
1.2.1.1 Bande gastrique ajustable	5
1.2.1.2 Gastrectomie en manchon ou gastrectomie verticale	6
1.2.1.3 Dérivation gastrique en Y-de-Roux	6
1.2.1.4 Dérivation biliopancréatique	7
1.3 Métabolisme osseux	10
1.3.1 Composition de l'os	10
1.3.2 Remodelage osseux	11
1.3.3 Méthodes d'évaluation de l'intégrité osseuse	11
1.3.3.1 Marqueurs sériques du remodelage osseux	11
1.3.3.2 Méthodes d'évaluation de la densité minérale osseuse	13
1.3.3.3 Analyse histomorphométrique de l'os	14
1.3.4 Quelques facteurs impliqués dans l'intégrité osseuse	15
1.3.4.1 Facteurs mécaniques et activité physique	15
1.3.4.2 Vieillesse et ménopause	15
1.4 Intégrité osseuse chez l'obèse et après la chirurgie bariatrique	16
1.4.1 Intégrité osseuse chez l'obèse	16
1.4.1.1 Faible remodelage osseux dans l'obésité	16
1.4.1.2 Densité minérale osseuse augmentée dans l'obésité	17
1.4.1.3 Faible qualité osseuse relativement au poids corporel dans l'obésité	17
1.4.1.4 Risque de fractures dans l'obésité	18
1.4.2 Intégrité osseuse après la chirurgie bariatrique	19
1.4.2.1 Augmentation du remodelage osseux après la chirurgie bariatrique	19
1.4.2.2 Diminution de la densité minérale osseuse après la chirurgie bariatrique	20
1.4.2.3 Impact de la chirurgie bariatrique sur la qualité osseuse	21
1.4.2.4 Risque de fracture après la chirurgie bariatrique	21
1.4.3 Facteurs influençant l'intégrité osseuse dans l'obésité et après la chirurgie bariatrique	26
1.4.3.1 Charge ou décharge mécanique	26
1.4.3.2 Carences en nutriments et hyperparathyroïdie secondaire	26

1.4.3.3 Altérations hormonales.....	27
2. Hypothèses et objectifs	29
2.1 Hypothèses de l'étude.....	29
2.2 Objectifs de l'étude.....	29
3. Article.....	30
3.1 Publication, présentations et prix	30
3.2 Contribution des auteurs	31
3.3 Change in fracture risk and fracture pattern after bariatric surgery: nested case-control study.....	32
3.3.1 Résumé	33
3.3.2 Abstract.....	34
3.3.3 Introduction	35
3.3.4 Methods	35
3.3.5 Results.....	39
3.3.6 Discussion	41
3.3.7 Conclusions and policy implications	46
3.3.8 Bibliography	48
3.3.9 Legends to figures	52
3.3.10 Tables.....	53
3.3.11 Figures.....	57
3.3.12 Supplemental data.....	54
4. Discussion	59
4.1 Résumé des résultats	59
4.2 Interprétation des résultats.....	59
4.3 Comparaison de nos résultats avec les études publiées	64
4.4 Forces et limites de notre étude.....	67
5. Conclusion.....	69
5.1 Implications cliniques et de santé publique.....	69
5.2 Orientations futures.....	70
Bibliographie.....	72
Annexe	79
Altérations hormonales influençant l'intégrité osseuse dans l'obésité et après la chirurgie bariatrique.....	79

Liste des tableaux

Tableau 1 : Perte de poids, mortalité et résolution des comorbidités selon le type de chirurgie bariatrique

Tableau 2 : Résumé des études sur le risque fracturaire après la chirurgie bariatrique

Tableau 3 : Résumé de l'effet des différentes hormones sur le métabolisme osseux dans l'obésité et après la chirurgie bariatrique

Liste des figures

Figure 1 : Proportion (%) des divers types de chirurgies bariatriques pratiquées à l'échelle mondiale entre 2003 et 2013

Figure 2 : Répartition des différents types de chirurgies bariatriques au Québec en 2013-2014, en pourcentages

Figure 3 : Types de chirurgie bariatrique

Figure 4 : Cellules osseuses et processus de remodelage osseux

Figure 5 : Marqueurs de remodelage osseux

Figure 6 : Évaluation de la DMO avec le DXA, à la colonne lombaire et au col fémoral

Figure 7 : Avant-bras distal et tibia distal en HR-pQCT

Figure 8 : Variation de la DMO avec l'âge chez les hommes et les femmes

Figure 9 : Courbes de survie sans fracture selon les types de chirurgies bariatriques

Liste des abréviations

25(OH)D : 25-hydroxyvitamine D
aBMD : *Areal bone mineral density*
AGB : *Adjustable gastric banding* ou bande gastrique ajustable
BALP : *Bone alkaline phosphatase*
BPD ou BPD/DS : *Biliopancreatic diversion with or without duodenal switch* ou dérivation biliopancréatique avec ou sans commutation duodénale
CSM : Cellules souches mésenchymateuses
CTX : Télopeptide C-terminal du collagène de type 1
DMO : Densité minérale osseuse
DPD : Déoxypyridinoline
DXA : *Dual-energy X-Ray absorptiometry* ou *absorptiométrie biphotonique à rayons X*
HR-pQCT : *High resolution peripheral quantitative computed tomodensitometry* ou tomodensitomètre quantitatif périphérique à haute résolution
IC : Intervalle de confiance
IL-1 : Interleukine – 1
IL-6 : Interleukine – 6
IMC : Indice de masse corporelle
MCS-F : *Macrophage colony stimulating factor*
NTX : Télopeptide N-terminal du collagène de type 1
OC : Ostéocalcine
OPG : Ostéoprotégérine
P1CP : Propeptide C-terminal du collagène de type 1
P1NP : Propeptide N-terminal du collagène de type 1
pQCT : *Peripheral quantitative computed tomodensitometry* ou tomodensitomètre quantitatif périphérique
PTH : Hormone parathyroïdienne
PYD : Pyridinoline
RAMQ : Régie de l'assurance maladie du Québec
RANK : *Receptor activator of nuclear factor kappa-B*
RANK-L : Ligand du *Receptor activator of nuclear factor kappa*
RYGB : *Roux-en-Y gastric bypass* ou dérivation en Y-de-Roux
SG : *Sleeve gastrectomy* ou gastrectomie en manchon
TGF- β : *Tumor growth factor – beta* ou facteur de croissance tumorale beta
TNF- α : *Tumor necrosis factor- alpha* ou facteur de nécrose tumorale alpha
TRAP5b : Phosphatase acide tartrate résistante 5b
vBMD : *Volumetric bone mineral density*

Remerciements

Je tiens d'abord à remercier chaleureusement mes deux directrices de maîtrise ; Claudia Gagnon et Sonia Jean, sans qui je n'aurais pas pu y arriver. Travailler avec vous deux a été un pur plaisir. Votre soutien et votre disponibilité ont été très appréciés. Merci de m'avoir permis d'agrémenter mon parcours aux études supérieures par de si belles réalisations et reconnaissances qui me rendent si fière. Claudia, tu as su me mettre en confiance dès la première rencontre. Tu m'as fait connaître et surtout apprécier la recherche. Tu as su m'encourager alors que j'avais envie de tout quitter, tu as su me soutenir et me guider à travers toutes les étapes de cette belle aventure. Tu m'as enseigné tous les rudiments du monde de la recherche et m'as judicieusement conseillée quant à mon parcours professionnel. Ta rigueur, ton dévouement, ta joie de vivre et ton enthousiasme contagieux m'ont inspirée durant ces trois années et continueront assurément de m'inspirer dans ma future carrière. Merci pour tout. Sonia, ton rôle en tant que co-directrice a été très précieux pour moi. Tu m'en a appris énormément sur les analyses statistiques et la rigueur scientifique. Ton expérience en recherche, en épidémiologie et en santé publique m'ont été d'une grande aide tout au long de ma maîtrise. Tes commentaires judicieux m'ont poussée à me dépasser et à raffiner ma réflexion. Tu as su m'outiller et me faire voir un aspect différent de ce projet par ta capacité à garder en tête les implications cliniques de nos résultats et la façon de vraiment faire la différence auprès de la population. Tu as su donner tout son sens à ce projet. Ton positivisme et tes encouragements ont été source de réconfort à plus d'une reprise. Merci.

Merci également à tous les co-auteurs de l'article pour leur expertise, leur temps et leur support. Un merci tout spécial à Dr Stéfane Lebel et à l'équipe des chirurgiens bariatriques de l'Institut universitaire en cardiologie et en pneumologie de Québec (IUCPQ) qui m'ont accueillie lors d'un stage afin de m'initier à la réalité de la chirurgie bariatrique. Ce stage a été extrêmement pertinent pour moi afin de bien assimiler tous les aspects de ce projet. Merci à l'équipe de recherche de la Dre Claudia Gagnon ainsi qu'à celle de l'Institut national de santé publique du Québec (INSPQ) pour leur aide précieuse à différentes étapes de la réalisation de ce projet.

Merci à la faculté de médecine de l'université Laval, au Centre de recherche du CHU de Québec – Université Laval (CRCHU de Québec), principalement l'axe endocrinologie et néphrologie, à la Fondation du CHU de Québec et à Desjardins, à l'American Society for Bone and Mineral Research (ASBMR) et à l'Association des étudiantes et étudiants de Laval inscrits aux études supérieures (AELIES) pour leur soutien financier tout au long de ce projet.

Finalement, merci à ma famille de croire en moi peu importe mes projets, même lorsqu'ils semblent un peu démesurés. Merci pour votre support inestimable, votre compréhension, vos encouragements et vos sacrifices pour me permettre d'atteindre mes rêves. Votre simple présence sait me redonner le sourire à tout coup.

Avant-propos

Ce projet de recherche sur le risque fracturaire suivant la chirurgie bariatrique a été élaboré par Dre Claudia Gagnon, clinicienne-chercheure, en collaboration avec Sonia Jean, PhD. Mon implication a débuté dans le cadre d'un stage d'été en recherche du programme de médecine de l'Université Laval où j'ai réalisé la revue de la littérature et débuté l'analyse des résultats préliminaires. Ce projet s'est poursuivi durant une maîtrise en sciences clinique et biomédicale, réalisée dans le cadre du programme de MD-M.Sc. Le chapitre 3 présente l'article « *Change in fracture risk and fracture pattern after bariatric surgery : nested-case control study* » dont je suis la première auteure et qui fut publié dans le *British Medical Journal* en juillet 2016. La rédaction du manuscrit a été supervisée par Claudia Gagnon et Sonia Jean, mes codirectrices, et le manuscrit a été révisé par tous les co-auteurs de l'article soit ; Philippe Gamache, Stéphane Lebel, Fabrice Mac-Way, Laurent Biertho et Laëtitia Michou.

1. Revue de la littérature

1.1 Introduction

L'obésité est en augmentation autant au Québec qu'au Canada. En effet, environ 26,7 % de la population québécoise est obèse¹. L'obésité sévère, ou de classe III, est la classe d'obésité augmentant le plus rapidement. L'obésité est un problème de santé publique majeur puisqu'elle est associée à plusieurs comorbidités classiques telles que le diabète de type 2, l'hypertension artérielle et l'apnée du sommeil². De plus, la littérature récente suggère que malgré leur densité minérale osseuse (DMO) augmentée, les individus obèses auraient une faible qualité osseuse et seraient plus sujets aux fractures³. Les coûts directs et indirects reliés à l'obésité représentaient environ 1,5 milliard de dollars en 2011 au Québec⁴.

Parallèlement à l'épidémie d'obésité, les thérapies visant la perte de poids ont gagné en popularité. L'essor de la chirurgie bariatrique est attribuable, d'une part, à son efficacité en comparaison avec la modification des habitudes de vie pour assurer une perte de poids substantielle et soutenue au long cours^{2 5 6} et, d'autre part, à l'amélioration de la qualité de vie⁷ et de la survie globale⁸ qui en résultent. En conséquence, le volume de chirurgies bariatriques a plus que quadruplé depuis les dix dernières années au Canada, passant de 1 578 en 2006-2007 à 6 525 en 2013-2014⁹. Au Québec, durant la même période, celui-ci a triplé, passant de 804 à 2 411 chirurgies⁹.

La chirurgie bariatrique a des avantages notables sur la santé tels qu'une amélioration voire une résolution de certaines comorbidités associées à l'obésité incluant le diabète de type 2, l'apnée du sommeil et l'hypertension artérielle^{2 10}. Cependant, certaines études récentes suggèrent qu'elle pourrait avoir un impact négatif sur l'os. En effet, la chirurgie bariatrique résulte en une augmentation des marqueurs sériques du remodelage osseux, principalement des marqueurs de résorption osseuse¹¹⁻¹³. En accord avec ces changements, plusieurs études ont rapporté une diminution de la DMO suite à la chirurgie bariatrique^{14 15}. De plus, les quelques données provenant de biopsies osseuses ont démontré une altération dans les paramètres histomorphométriques de l'os en post-opératoire¹⁶⁻¹⁹. La majorité¹⁶⁻¹⁸, mais pas toutes¹⁹ les études, ont démontré des changements suggestifs d'ostéomalacie (décalcification osseuse) chez plusieurs patients après la chirurgie bariatrique.

Malgré l'accumulation des données rapportant un effet potentiellement délétère de la chirurgie bariatrique sur l'os, peu d'études ont évalué son impact sur la survenue des fractures et celles publiées sur le sujet sont contradictoires. De plus, les tailles d'échantillon de ces études ne sont pas suffisantes pour déterminer l'effet

de la chirurgie bariatrique sur les différents sites fracturaires ainsi que l'impact de divers types de procédures bariatriques sur le risque de fracture.

Pour répondre à ces questions, nous avons réalisé une étude rétrospective utilisant un devis de type cas-contrôles pour évaluer le risque de fracture suite à la chirurgie bariatrique chez 12 676 patients obèses ayant subi une chirurgie entre le 1^{er} avril 2001 et le 31 mars 2014 et les avons comparés à une cohorte contrôle d'individus obèses n'ayant pas subi de chirurgie et une cohorte contrôle d'individus non-obèses. L'objectif primaire de cette étude est d'évaluer si le **risque de fracture** est supérieur chez les individus du groupe bariatrique comparativement à ceux des deux groupes contrôles. Les objectifs secondaires de cette étude visent à évaluer si le risque de fracture selon le **site** est différent entre les groupes, et ce, autant **avant la chirurgie qu'après la chirurgie**, et de déterminer si le **type** de chirurgie a une incidence sur le risque de survenue d'une fracture. Cette étude vise à améliorer la prise en charge des patients ayant subi une chirurgie bariatrique. Advenant que nos hypothèses soient confirmées et que le risque fracturaire soit augmenté après la chirurgie bariatrique, les résultats de cette étude permettront d'adapter la prise en charge des patients ayant une obésité et d'intervenir en amont pour diminuer les fractures.

Ce mémoire présentera d'abord brièvement ce qu'est la chirurgie bariatrique et les différents types de chirurgies pratiquées. En deuxième lieu, une portion de cet ouvrage sera dédiée à la description du métabolisme des os, la composition de ceux-ci ainsi que les différentes molécules impliquées dans leur remodelage. J'enchaînerai ensuite avec les conséquences de l'obésité et de la chirurgie bariatrique sur l'intégrité osseuse. Une revue des différentes études publiées sur le risque de fracture suivant la chirurgie bariatrique s'ensuivra avant l'introduction de mon article. Je discuterai ensuite de nos résultats et analyserai de façon critique nos trouvailles en lien avec la littérature déjà publiée sur le sujet. Finalement, je conclurai sur l'impact de nos résultats sur la pratique clinique et la santé publique.

1.2 La chirurgie bariatrique

Répartition des divers types de chirurgies bariatriques pratiquées au Québec, au Canada et dans le monde

Mondialement, il s'est pratiqué près d'un demi-million de chirurgies bariatriques en 2013 (**Figure 1**). La chirurgie la plus populaire est la dérivation gastrique en Y-de-Roux (*Roux-en-Y gastric bypass*, RYGB), représentant 45 % de toutes les chirurgies bariatriques pratiquées¹⁰. Cependant, la gastrectomie en manchon (*Sleeve gastrectomy*, SG) gagne en popularité due à une complexité moindre et à son efficacité similaire sur la perte pondérale et l'amélioration des comorbidités¹². La bande gastrique ajustable (*Adjustable gastric banding*, AGB), très populaire il y a une dizaine d'années, est de moins en moins utilisée compte tenu de ses résultats décevants à long terme. Finalement, la dérivation biliopancréatique avec ou sans commutation duodénale

(*Biliopancreatic diversion with or without duodenal switch*, BPD ou BPD/DS) demeure une chirurgie peu pratiquée en raison principalement de sa complexité et de ses effets secondaires importants. Elle n'en demeure pas moins la chirurgie la plus efficace pour la perte de poids et la résolution des comorbidités²⁰.

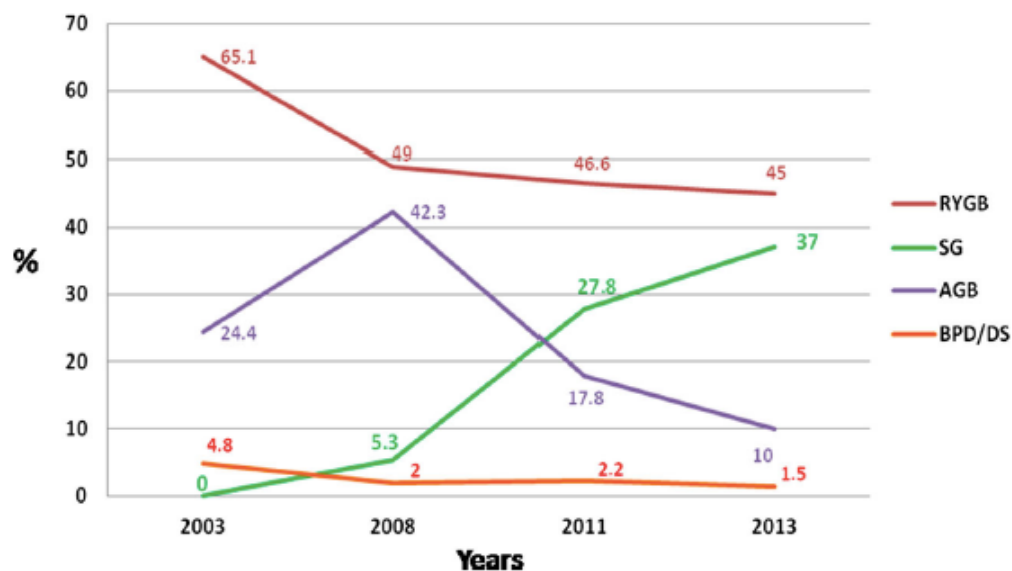


Figure 1 : Proportion (%) des divers types de chirurgies bariatriques pratiquées à l'échelle mondiale entre 2003 et 2013. RYGB = Dérivation gastrique en Y-de-Roux, SG = gastrectomie en manchon, AGB = bande gastrique ajustable, BPD/DS = dérivation biliopancréatique avec commutation duodénale. Figure tirée de *Angrisani et al.*, *Obesity Surgery*, 2015¹⁰.

En Amérique du Nord, la répartition des différents types de chirurgies bariatriques est similaire à celle rapportée mondialement avec une majorité de RYGB et de SG¹⁰. Elle est cependant légèrement différente au Québec, avec un peu moins de RYGB : SG (50 %), AGB (26 %), RYGB (13 %) et autres chirurgies (11 %), qui incluent la BPD (**Figure 2**)⁹.

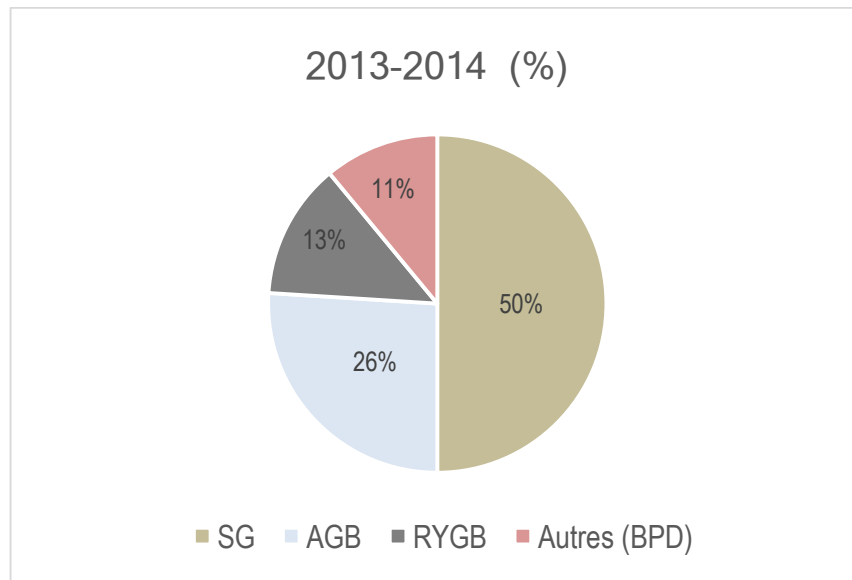


Figure 2 : Répartition des différents types de chirurgies bariatriques au Québec en 2013-2014, en pourcentages. RYGB = Dérivation en Y-de-Roux, SG = gastrectomie en manchon, AGB = bande gastrique ajustable, BPD = dérivation biliopancréatique.

Critères et prérequis pour la chirurgie bariatrique

Les critères d'admissibilité à la chirurgie bariatrique sont un indice de masse corporelle (IMC) $\geq 40 \text{ kg/m}^2$ ou un IMC $\geq 35 \text{ kg/m}^2$ en présence de comorbidités associées à l'obésité (comme le diabète de type 2 ou l'apnée du sommeil)⁹. Il faut également être prêt à se soumettre à toutes les rencontres et évaluations préopératoires ainsi qu'à s'engager dans un nouveau mode de vie. Comme toute intervention médicale, il faut également que le patient connaisse les bénéfices et les risques d'une telle intervention et qu'il en comprenne les effets secondaires possibles avant de s'y soumettre.

1.2.1 Types de chirurgies bariatriques et leur impact sur la perte de poids et la résolution des comorbidités associées à l'obésité

Chirurgies restrictives et chirurgies mixtes restrictives/malabsorptives

L'AGB et la SG sont qualifiées de chirurgie restrictive, car elles visent la diminution du poids via la restriction du volume d'aliments ingérés. D'autre part, la RYGB et la BPD sont qualifiées de chirurgie mixte puisqu'elles ont une composante restrictive à laquelle on ajoute une composante malabsorptive. Dans ces chirurgies, on adjoint à l'altération du volume gastrique (partie restrictive) une altération du montage des anses intestinales, résultant en une diminution de l'absorption intestinale des aliments et donc d'une perte de poids augmentée par rapport aux chirurgies purement restrictives. Plus la composante malabsorptive est importante, meilleure

est la perte pondérale et la résolution des comorbidités associées à l'obésité, au détriment cependant d'une augmentation des effets secondaires (diarrhées, flatulences, intolérances alimentaires, etc.).

La perte de poids suivant la chirurgie bariatrique est déterminée par le calcul du pourcentage d'excès de poids perdu ($\% \text{ d'excès de poids perdu} = [\text{perte de poids} / \text{excès de poids}] \times 100$)⁶. L'excès de poids perdu varie selon les chirurgies, les chirurgies malabsorptives engendrant un pourcentage d'excès de poids perdu supérieur comparativement aux chirurgies restrictives. Une résolution du diabète de type 2, de l'hypertension artérielle, de l'apnée du sommeil et de la dyslipidémie se produit chez une majorité de patients après la chirurgie bariatrique²⁰. Encore une fois, le pourcentage de résolution des comorbidités varie selon le type de chirurgie bariatrique. Plus le degré de malabsorption intestinale est important, meilleure est la résolution des comorbidités⁶. La mortalité à court terme associée à la chirurgie bariatrique est généralement inférieure à 1 % et varie selon les études, le type de chirurgie bariatrique et l'expertise des centres pratiquant ce type d'intervention⁶. Adams *et al.* ont évalué la mortalité à long terme chez environ 10 000 patients ayant subi un RYGB et ont démontré que, pour toutes maladies confondues, la mortalité avait diminué de 52 % chez les patients ayant subi une chirurgie bariatrique comparativement aux contrôles appariés pour l'âge, le sexe, l'année de la chirurgie et l'IMC après un temps de suivi moyen de 7,1 ans. Plus spécifiquement, il a observé une diminution de la mortalité de 49 %, 92 % et 60 % pour les décès reliés à une cause cardiovasculaire, au diabète et au cancer, respectivement²¹. Une étude québécoise a également démontré des résultats similaires chez 1 035 patients ayant subi une chirurgie bariatrique (RYGB chez > 80 % des individus) comparativement à 5 746 contrôles sévèrement obèses appariés pour l'âge, le sexe et la durée de suivi. En effet, Christou *et al.* ont démontré une diminution significative du risque de développer une maladie cardiovasculaire, un cancer, un désordre endocrinien, une maladie infectieuse, une maladie pulmonaire et une condition psychiatrique chez les individus ayant subi une chirurgie comparativement au groupe contrôle, ainsi qu'une diminution du risque relatif de mortalité à 5 ans de 89 %⁸. Le **tableau 1** résume les effets de la chirurgie sur le pourcentage de perte de poids, d'excès de poids perdu, de mortalité et de résolution du diabète, d'hypertension, d'apnée du sommeil et de dyslipidémie selon le type de chirurgie bariatrique.

1.2.1.1 Bande gastrique ajustable

La bande (ou anneau) gastrique ajustable est une chirurgie purement restrictive. Elle consiste en l'implantation d'un anneau de silicone au niveau du fundus gastrique, lequel est attaché à un réservoir implanté sur la paroi abdominale qui permet d'ajuster la circonférence de l'anneau en injectant du salin ou de l'air dans le dispositif (**Figure 3**). L'ajustement de la circonférence de l'anneau permet d'augmenter ou de réduire l'ouverture gastrique et ainsi de contrôler la prise alimentaire (poche gastrique habituellement de 15 à 20 ml)²². La perte de poids survient donc principalement via la restriction alimentaire et l'induction d'une satiété précoce. Le pourcentage d'excès de poids perdu suite à l'installation d'un AGB peut atteindre 41 à 54 %⁶. Elle a cependant

moins d'effet bénéfique sur le plan cardiométabolique²³ que les autres chirurgies bariatriques et la reprise pondérale est fréquente (environ 20 % des patients)^{22 24 25}. Jusqu'à 74 %, 64 %, 96 % et 61 % des patients auront une résolution de leur diabète de type 2, de leur hypertension, de leur apnée du sommeil et de leur dyslipidémie, respectivement, suivant l'installation d'un AGB²⁰ (**Tableau 1**).

1.2.1.2 Gastrectomie en manchon ou gastrectomie verticale

La SG est une chirurgie purement restrictive, un peu plus invasive que l'AGB. Elle se réalise en insérant une bougie dans le tube digestif, laquelle sert de guide afin de délimiter l'endroit de la résection. Un manchon gastrique vertical est ainsi formé le long de la petite courbure de l'estomac, permettant de réduire le volume d'aliment pouvant être ingéré (poche gastrique d'environ 150 à 200 ml)²² (**Figure 3**). La portion excédentaire de l'estomac (environ 80 %) est excisée¹². Légèrement supérieur à l'AGB, l'excès de poids perdu suivant la SG peut atteindre environ 45 à 64 %^{26 27}. Selon l'étude de Piché *et al.*, seule étude publiée à ce jour comparant les quatre types de chirurgies abordées dans ce mémoire, la résolution des comorbidités est également légèrement supérieure avec une disparition du diabète de type 2, de l'hypertension, de l'apnée du sommeil et de la dyslipidémie qui s'observe chez jusqu'à 86 %, 82 %, 100 % et 83 % des patients, respectivement²⁰ (**Tableau 1**).

1.2.1.3 Dérivation gastrique en Y-de-Roux

La RYGB est une chirurgie mixte restrictive et malabsorptive. Elle consiste en la formation d'une poche gastrique de volume variable (souvent environ 30 ml)¹², ce qui constitue la portion restrictive. L'estomac proximal est par la suite anastomosé au jéjunum sur une anse dite en Y-de-Roux. Cette portion d'anse intestinale devient l'anse alimentaire, par laquelle les aliments ingérés vont cheminer. La portion distale de l'estomac est suturée à son extrémité proximale et laissée en place. Le duodénum proximal est la portion dans laquelle sont déversées les sécrétions biliopancréatiques servant à la digestion des aliments. Cette portion d'anse intestinale devient donc l'anse biliopancréatique. L'anse commune représente la portion où l'anse alimentaire et l'anse biliopancréatique se rejoignent et représente la portion où les aliments seront donc en contact avec les sécrétions biliopancréatiques et où la digestion et l'absorption des nutriments se produira (**Figure 3**). La longueur de l'anse commune varie selon les chirurgies, mais elle est en général d'environ 5 mètres²⁸. La perte pondérale suivant le RYGB est supérieure à l'AGB et à la SG puisqu'elle inclut une portion malabsorptive. Le pourcentage d'excès de poids perdu après le RYGB est d'environ 58 à 75 %^{12 27}. L'amélioration des comorbidités est également plus importante que pour les deux types de chirurgies précédentes. L'étude de Piché *et al.* rapporte une résolution du diabète de type 2, de l'hypertension, de l'apnée du sommeil et de la dyslipidémie dans jusqu'à 93 %, 80 %, 100 % et 97 % des cas, respectivement, pour le RYGB²⁰ (**Tableau 1**).

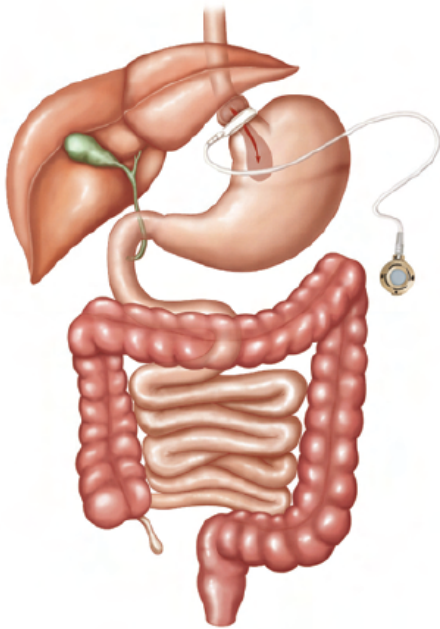
1.2.1.4 Dérivation biliopancréatique

La BPD est une chirurgie mixte. Elle représente la chirurgie qui comprend la plus grande portion malabsorptive. Elle correspond à une SG pour sa portion restrictive. Le duodénum est ensuite transéqué entre sa première et deuxième portion avant le lieu de déversement des sécrétions biliopancréatiques. La « poche » gastrique est anastomosée à l'iléon proximal pour devenir l'anse alimentaire. Le duodénum quant à lui est suturé proximement et la portion distale de cette anse biliopancréatique est anastomosée à l'iléon à environ 50 à 100 cm de la valvule iléo-caecale^{29 30}, laissant une courte anse commune où la digestion et l'absorption des aliments surviennent (**Figure 3**). Cette chirurgie peut parfois être réalisée en deux étapes soit la réalisation de la SG standard en première intention et, dans un second temps, la réalisation de la dérivation biliopancréatique.

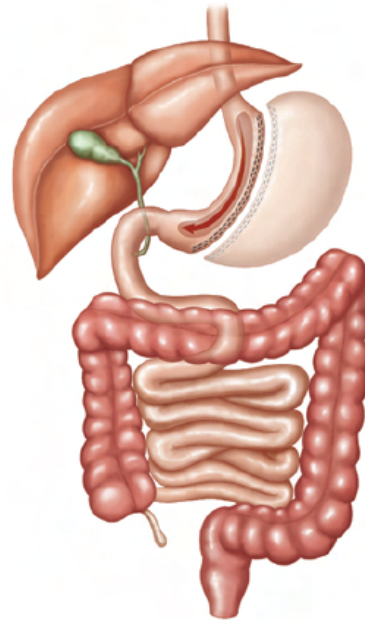
La BPD est supérieure au RYGB en termes de perte de poids et de résolution des comorbidités. Elle permettrait une perte d'excès de poids de l'ordre de 66 à 74 %⁶. La majorité des patients obtiennent une résolution de leurs comorbidités avec la résolution du diabète de type 2, de l'apnée du sommeil et de la dyslipidémie chez jusqu'à 100 % des patients et une résolution de l'hypertension chez jusqu'à 85 % des patients²⁰ (**Tableau 1**)

Chirurgies restrictives

Anneau gastrique ajustable

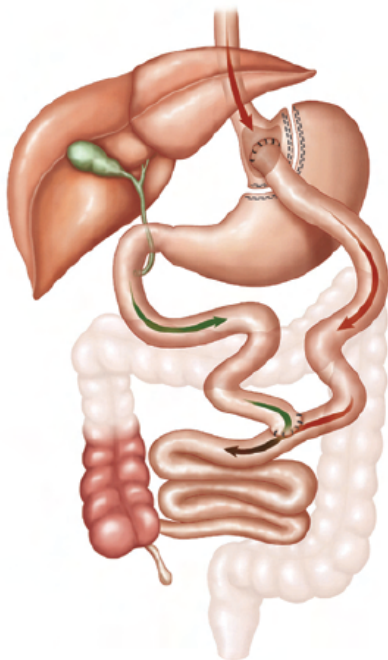


Gastrectomie verticale calibrée



Chirurgies mixtes (restrictives et malabsorptives)

Dérivation gastrique avec anse en Y de Roux



Dérivation biliopancréatique

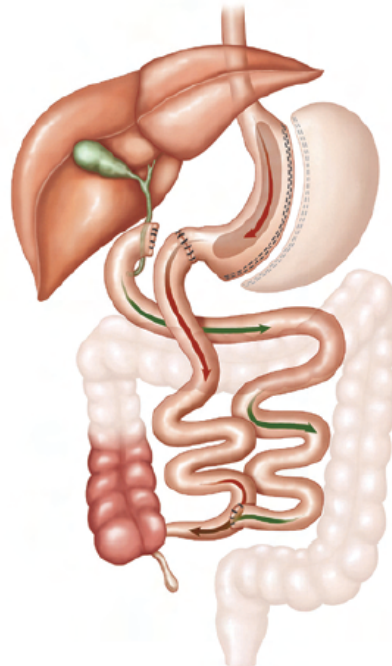


Figure 3 : Types de chirurgies bariatriques. Images reproduites avec la permission de Ethicon Endo-Surgery, Bariatric and Metabolic.

Tableau 1 : Perte de poids, mortalité et résolution des comorbidités selon le type de chirurgie bariatrique

Type de chirurgie	AGB	SG	RYGB	BPD
Perte de poids†				
1 an	14-30 %	20-28 %	23-43 %	38-52 %
2-5 ans	17-35 %	21 %	30-42 %	34-53 %
Excès de poids perdu^{6 12 26 27}				
	41-54 %	45-64 %	58-75 %	66-74 %
Mortalité à court terme‡				
	0-0,10 %	0,13-0,50 %	0,15-1,15 %	0,30-1,20 %
Résolution du diabète de type 2				
1 an	23-61 %	37-81 %	17-93 %	59-95 %
2-5 ans	20-74 %	14-86 %	50-84 %	90-100 %
Résolution de l'hypertension				
1 an	19-55 %	15-82 %	20-45 %	24-53 %
2-5 ans	17-64 %	25-75 %	29-80 %	57-85 %
Résolution de l'apnée du sommeil				
1 an	78 %	52-100 %	33-100 %	100 %
2-5 ans	33-96 %	39-91 %	67-80 %	74-92 %
Résolution de la dyslipidémie				
1 an	17 %	16-83 %	33-47 %	33-65 %
2-5 ans	23-61 %	5-48 %	52-97 %	70-100 %

† % de perte de poids perdu par rapport au poids initial, ‡Mortalité dans les 30 jours suivant la chirurgie bariatrique, AGB = adjustable gastric banding (bande gastrique ajustable), SG = sleeve gastrectomy (gastrectomie en manchon), RYGB = Roux-en-Y gastric bypass (dérivation en Y-de-Roux), BPD = biliopancreatic diversion (dérivation biliopancréatique). Tableau adapté de Piché *et al.*, Can J Cardiol 2015²⁰.

1.3 Métabolisme osseux

1.3.1 Composition de l'os

Le tissu osseux comprend deux types d'os ; l'os trabéculaire et l'os cortical³¹. L'os trabéculaire est composé de travées ou de trabécules. Il se retrouve dans les épiphyses (extrémités) des os longs, dans les os plats (sternum, bassin) et dans les vertèbres. L'os cortical constitue la couche externe des os et se retrouve principalement dans la diaphyse (partie médiane) des os longs. De plus, le tissu osseux est composé de plusieurs cellules importantes dont les ostéoblastes (impliqués dans la formation osseuse), les ostéoclastes (impliqués dans la résorption osseuse) et les ostéocytes (cellules mécano-sensibles)³¹.

Les **ostéoblastes** proviennent des cellules souches mésenchymateuses. Ils sont responsables de la fabrication de la matrice extracellulaire osseuse (tissu ostéoïde), de la minéralisation et de la calcification des os. Au cours du processus de formation osseuse, certains de ces ostéoblastes deviennent des **ostéocytes**. Ceux-ci seraient responsables du « mécanostat » du tissu osseux. En effet, ils seraient en mesure de traduire la charge mécanique appliquée sur l'os en une adaptation osseuse, soit par l'augmentation de la formation ou de la résorption osseuse. La charge mécanique réfère à la contrainte exercée sur l'os. Par exemple, la charge mécanique augmente lors de l'augmentation du poids ou de l'entraînement en résistance, alors qu'elle diminue lors de l'alitement prolongé ou en état d'apesanteur dans l'espace. La décharge mécanique, qui se produit lors de la perte de poids, est « ressentie » par les ostéocytes qui augmentent alors la résorption osseuse³². Ils peuvent aussi détecter les variations hormonales environnementales ainsi que les microlésions osseuses pour amorcer le processus de remodelage osseux dans le but de réparer l'os³². Finalement, les **ostéoclastes** dérivent de la lignée hématopoïétique des macrophages-monocytes et ont la capacité de libérer des enzymes lysosomiales et des acides permettant la destruction de la matrice osseuse via la dégradation des protéines et minéraux composant celle-ci (**Figure 4**).

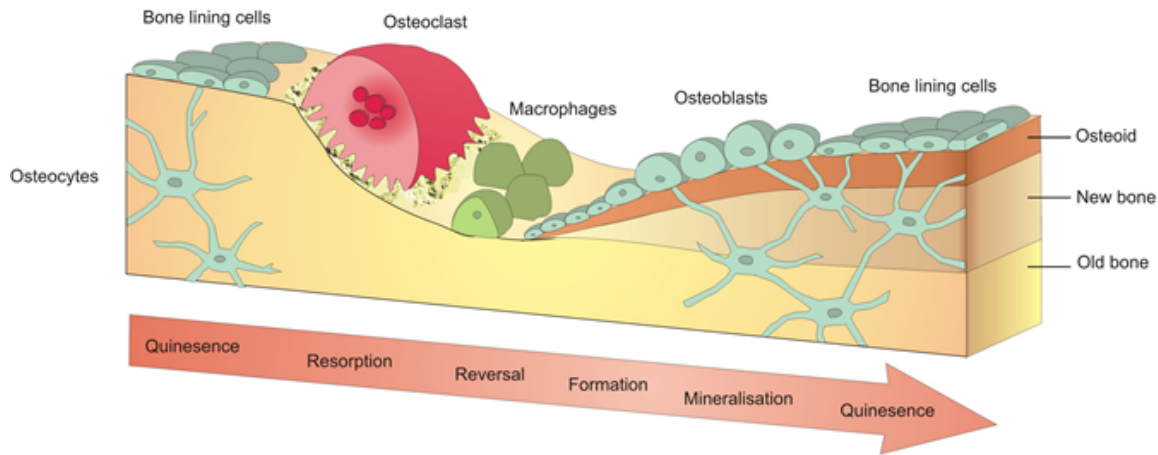


Figure 4 : Cellules osseuses et processus de remodelage osseux. Figure tirée de Seeman *et al.*, New Eng J Med, 2006³³.

1.3.2 Remodelage osseux

Environ 5 % du tissu osseux est en processus de remodelage en tout temps en réponse à la charge mécanique, à la réparation de microlésions et pour maintenir l'homéostasie du calcium et du phosphore. Environ 10 % de la masse osseuse est remplacée annuellement par ce processus³². Le remodelage débute d'abord par la résorption osseuse (via les ostéoclastes) pour ensuite passer à l'étape de la formation osseuse (via les ostéoblastes), de la minéralisation et finalement la quiescence de l'os, phase où la minéralisation de la matrice est terminée et où l'os atteint une stabilité jusqu'au prochain cycle de remodelage osseux (**Figure 4**). Normalement, la formation et la résorption osseuse sont en équilibre, ce qui permet de maintenir la masse osseuse.

1.3.3 Méthodes d'évaluation de l'intégrité osseuse

1.3.3.1 Marqueurs sériques du remodelage osseux

Les marqueurs du remodelage osseux permettent d'apprécier le renouvellement osseux. Ils sont généralement des enzymes ou des sous-produits provenant de l'activité des ostéoblastes ou des ostéoclastes (**Figure 5**). On les catégorise en marqueurs de la formation osseuse (de l'activité ostéoblastique) et de la résorption osseuse (de l'activité ostéoclastique).

Les **marqueurs de la formation osseuse** sont l'ostéocalcine (OC), la phosphatase alcaline osseuse (BALP), le propeptide N-terminal du pro-collagène de type I (P1NP) et le propeptide C-terminal du pro-collagène de type I (P1CP)³¹. Les ostéoblastes recrutés au site de résorption vont synthétiser la matrice osseuse via la libération d'un peptide, l'OC, d'une enzyme, la BALP et du pro-collagène de type I. Celui-ci sera ensuite clivé

de ses portions terminales N et C pour libérer le P1NP et le P1CP³⁴. Les **marqueurs de la résorption osseuse** sont la cathepsine k, le phosphatase acide tartrate résistante 5b (TRAP5b), le télopeptide C-terminal du collagène de type I (CTX-I), le télopeptide N-terminal du collagène de type I (NTX-I), la pyridinoline (PYD) et la déoxypyridinoline (DPD). La cathepsine k et le TRAP5b sont des enzymes sécrétées par les ostéoclastes. Elles servent à dégrader le collagène de type I³⁴. Les produits de dégradation de la fibre de collagène sont le CTX-I sérique, le NTX-I urinaire, la PYD et la DPD³¹. La **sclérostine**, quant à elle, est sécrétée par les ostéocytes et agit à titre de régulateur du remodelage osseux. Sa principale fonction est l'inhibition de la formation osseuse, mais elle stimule également la résorption osseuse³⁵.

Plusieurs études ont démontré un lien entre l'augmentation des marqueurs de remodelage osseux, la diminution de la DMO et la survenue de fractures. En effet, après ajustement pour l'âge, la DMO et un antécédent de fracture, une augmentation des marqueurs de remodelage osseux prédit de façon indépendante la survenue de fracture pour tous sites confondus³⁶. Récemment, Muschitz *et al.* a démontré que la sclérostine était corrélée négativement à la DMO³⁷.

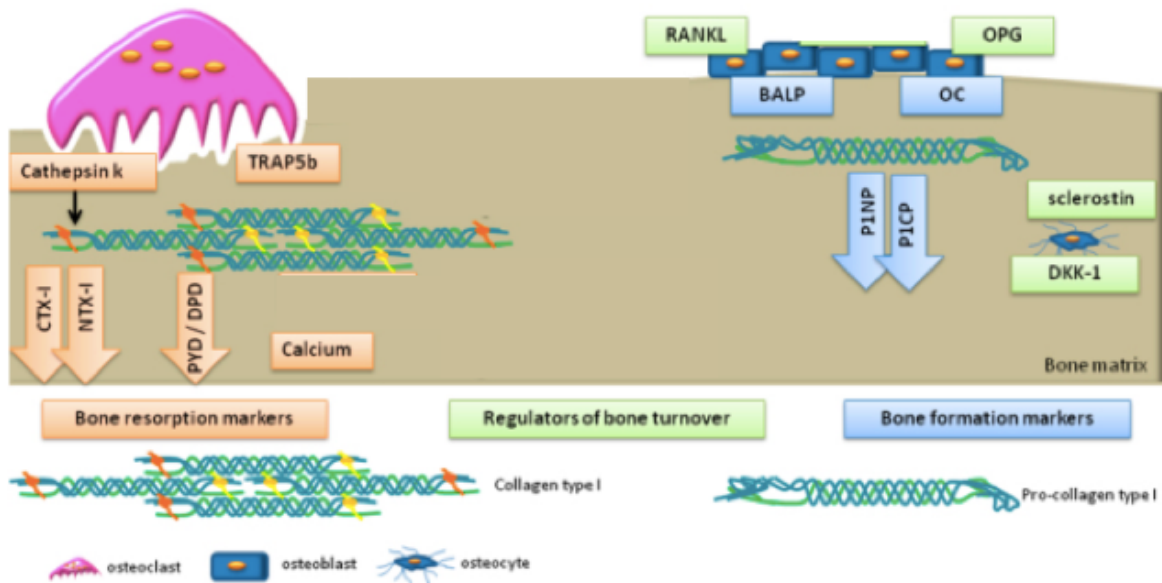


Figure 5 : Marqueurs de remodelage osseux. Image tirée de Ferreira *et al.*, Bonekey Rep., 2015³⁴. Télopeptide C-terminal du collagène de type I (CTX-I) sérique, Télopeptide N-terminal du collagène de type I (NTX-I) urinaire, D oxypyridinoline (DPD), Phosphatase acide tartrate résistante 5b (TRAP5b), Ostéocalcine (OC), Phosphatase alcaline osseuse (BALP), Propeptide N-terminal du pro-collagène de type I (P1NP), Propeptide C-terminal du pro-collagène de type I (P1CP), Ligand « receptor activator of NF-κB » (RANKL), Ostéoprotégérine (OPG).

1.3.3.2 Méthodes d'évaluation de la densité minérale osseuse

DXA – Absorptiométrie biphonique à rayons X (*Dual-energy X-Ray Absorptiometry*)

Le DXA est la méthode la plus utilisée en clinique pour évaluer la DMO. Il permet de mesurer la DMO en deux dimensions (2D), permettant ainsi une estimation de l'aire osseuse (aBMD en g/cm^2). Les principaux sites analysés par le DXA sont la colonne lombaire, la hanche et le radius (**Figure 6**). En le combinant avec l'outil FRAX (*Fracture risk assessment*), l'évaluation de la DMO par DXA permet une estimation du risque de fracture ostéoporotique à 10 ans. Par contre, la mesure de la DMO par DXA varie selon la grosseur de l'os et considère que le tissu mou est homogène. Il est donc moins approprié pour évaluer la DMO dans certaines populations, telles que les enfants et les individus obèses, ainsi que lors d'un changement de poids important³¹. En effet, les tissus mous d'une personne obèse ne sont pas homogènes, mais plutôt constitués de tissu adipeux et de tissu maigre, ce qui limite l'interprétation des mesures de DMO obtenues par DXA dans cette population. Une quantité excessive de tissu adipeux autour des os imagés peut faussement élever la DMO²⁷, avec une surestimation de la DMO pouvant atteindre 6 %¹². De plus, les tables des appareils de DXA peuvent supporter un poids maximal ne permettant pas d'imager les individus sévèrement obèses. Finalement, la perte de poids peut également fausser les mesures de DMO par DXA en altérant la composition des tissus mous.

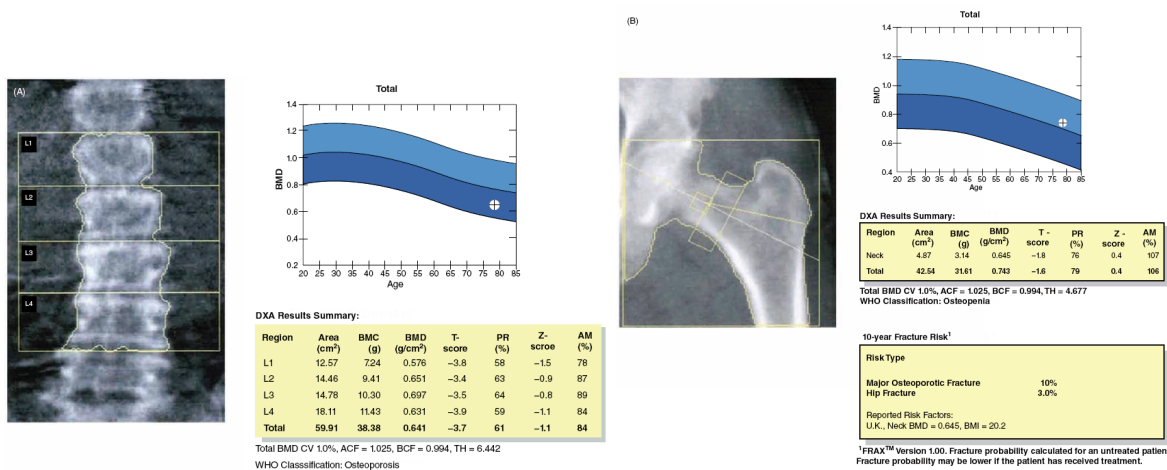


Figure 6 : Évaluation de la DMO avec le DXA, à la colonne lombaire et au col fémoral. Images tirées de Rosen *et al.* Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism, 8th edition, 2013³¹.

QCT, pQCT et HR-pQCT – Tomodensitomètre quantitatif périphérique (*peripheral quantitative computed tomography*) et tomodensitomètre quantitatif périphérique à haute résolution (*high resolution peripheral quantitative computed tomography*)

En raison des multiples limitations de l'utilisation du DXA pour la mesure de la DMO, le QCT devient une alternative intéressante, particulièrement dans la population obèse ou ayant perdu du poids³⁸. En effet, il

semblerait que les mesures de DMO par QCT soient un peu moins affectées par les artéfacts de la composition corporelle, les rendant plus fiables dans ces populations³⁸. Le QCT permet l'évaluation de la DMO en trois dimensions (3D) et permet d'imager les mêmes sites que le DXA. En plus de permettre l'évaluation de la DMO volumétrique totale (vBMD, g/cm³), le QCT permet de distinguer la DMO du compartiment cortical et trabéculaire, et d'évaluer la solidité osseuse. Le pQCT permet quant à lui d'imager les sites périphériques tels que l'avant-bras distal (radius) et le tibia distal. L'épaisseur des coupes réalisées grâce au HR-pQCT est nettement inférieure au pQCT, ce qui permet l'analyse de la microarchitecture osseuse comme, entre autres, l'épaisseur du cortex, la densité corticale et la densité trabéculaire (**Figure 7**). Le pQCT et le HR-pQCT sont avantageux dans la population obèse puisque la mesure de la DMO est volumétrique et l'épaisseur de tissu adipeux est moindre dans les sites périphériques, diminuant donc le risque d'erreur dû à l'épaisseur de tissu mou comparativement aux mesures faites au squelette axial³⁸.

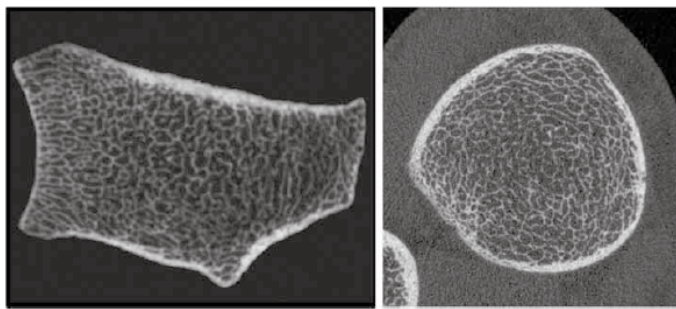


Figure 7 : Avant-bras distal et tibia distal en HR-pQCT. Images tirées de Rosen *et al.* Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism, 8th edition, 2013³¹.

1.3.3.3 Analyse histomorphométrique de l'os

L'analyse histomorphométrique de l'os est une méthode d'évaluation osseuse qui se fait à l'aide d'une biopsie réalisée à la crête iliaque. La biopsie permet de recueillir du tissu osseux qui sera par la suite analysé en laboratoire afin d'évaluer les différents paramètres de l'os et du remodelage osseux. Avant d'effectuer la biopsie, le patient reçoit deux doses de tétracycline (un antibiotique), à environ 14 jours d'intervalle et la biopsie est effectuée de 5 à 14 jours suivant la 2^e dose d'antibiotique. La tétracycline est intégrée à l'os et permet d'évaluer la vitesse de minéralisation osseuse. Plusieurs paramètres osseux sont analysés tels que l'aire, le volume et le périmètre osseux, la largeur du *core*, la largeur des cortex et leur porosité, le volume de l'os trabéculaire, la surface occupée par les ostéoblastes et leur nombre, la surface occupée par les ostéoclastes et leur nombre, la surface, l'épaisseur et le volume ostéoïde, la surface érodée, la surface minéralisée, le temps de minéralisation et le taux de formation osseuse. L'analyse histomorphométrique de l'os permet d'obtenir des informations plus précises que le DXA et le HR-pQCT sur l'intégrité osseuse en

évaluant sa structure interne et sa fragilité. Elle permet aussi de récolter des informations sur le taux de remodelage osseux³¹.

1.3.4 Quelques facteurs impliqués dans l'intégrité osseuse

Chez l'individu sain, la vitesse du remodelage osseux et le taux de changement de la DMO varient en fonction d'une multitude de facteurs intrinsèques et extrinsèques. Le sexe, l'âge, le vieillissement, la ménopause, l'activité physique, la prise de médication et la qualité de l'alimentation ne sont que quelques-uns des facteurs pouvant influencer l'intégrité osseuse. Ces facteurs ne seront pas tous abordés dans ce mémoire, mais quelques éléments importants qui reviendront dans la section sur la chirurgie bariatrique seront discutés, soit les facteurs mécaniques et l'activité physique ainsi que le vieillissement et la ménopause.

1.3.4.1 Facteurs mécaniques et activité physique

La charge mécanique exercée sur l'os contribue à stimuler la formation osseuse et ainsi augmenter la DMO. Ce processus se fait via la diminution de l'apoptose et l'augmentation de la prolifération et la différenciation des ostéoblastes et des ostéocytes. Cet effet est démontré non seulement pour l'excès pondéral qui augmente la charge mécanique sur l'os et qui force l'os à s'adapter pour transporter cet excédent de poids, mais également pour la charge dynamique musculaire lors de l'entraînement en résistance, par exemple³⁹. L'augmentation de la DMO qui accompagne l'augmentation de poids et donc de charge mécanique serait davantage reliée à la quantité de masse maigre que de masse grasse. L'activité physique serait donc bénéfique sur l'os via l'augmentation de la masse maigre, influençant ainsi positivement la DMO tout en améliorant l'équilibre et l'agilité, et en diminuant les chutes qui peuvent prédisposer aux fractures³⁹. L'entraînement en résistance ainsi que les activités physiques avec impact élevé semblent les plus favorables à l'augmentation de la DMO³⁹, bien que certaines activités physiques à faible impact telles que la marche et le Tai-Chi aient démontré des bienfaits sur la masse osseuse⁴⁰.

1.3.4.2 Vieillesse et ménopause

Le vieillissement contribue également à affecter la DMO et l'intégrité osseuse. À partir de la trentaine, moment où elle est à son paroxysme, la masse osseuse commence à décliner graduellement à raison de 0,7 à 1,3 % par année⁴¹. Les hormones sexuelles contribuent à ralentir la perte osseuse à l'âge adulte jusqu'à la ménopause où la perte osseuse est accélérée (1,3 à 1,5 % annuellement)⁴¹, principalement chez la femme en périménopause³² (**Figure 8**). La perte osseuse après la cinquantaine est caractérisée par un remodelage osseux accéléré³². Lorsqu'il est trop rapide, le remodelage osseux peut contribuer à la fragilité osseuse puisque l'os nouvellement formé est moins solide que l'os précédemment résorbé. Avec l'âge, il se produit également un retard dans le processus de formation osseuse après la résorption, rendant l'os plus vulnérable

aux microlésions. Finalement, la fragilité osseuse est augmentée avec l'avancement en âge par un processus d'altération de l'isomérisation et de la maturation du collagène³³.

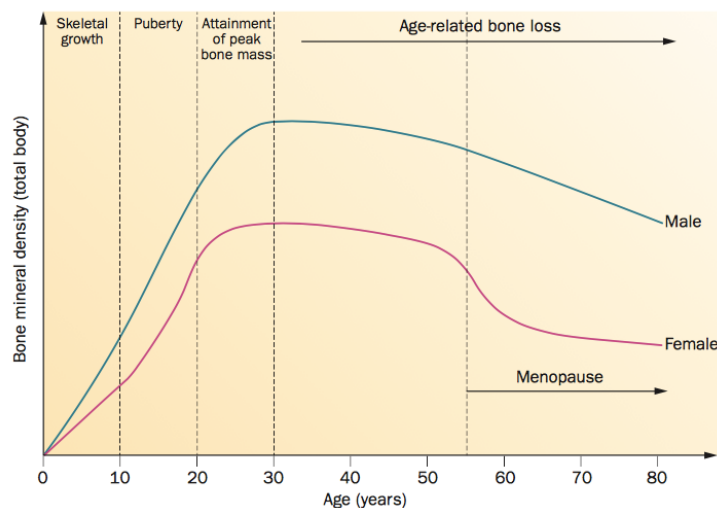


Figure 8 : Variation de la DMO avec l'âge chez les hommes et les femmes. Tiré de Hendrickx *et al.* Nat Rev Rheumatol, 2015³².

1.4 Intégrité osseuse chez l'obèse et après la chirurgie bariatrique

1.4.1 Intégrité osseuse chez l'obèse

L'obésité a un impact important sur le métabolisme osseux. En effet, les cellules adipeuses et les ostéoblastes dérivent de la même lignée cellulaire, soit des cellules souches mésenchymateuses (CSM). L'existence d'une relation entre les adipocytes et les ostéoblastes pourrait expliquer qu'il y ait certaines anomalies de l'os lorsque la masse adipeuse se modifie. Les sections suivantes traiteront de l'impact de l'obésité sur le remodelage osseux, la DMO, la qualité osseuse et le risque de fractures.

1.4.1.1 Faible remodelage osseux dans l'obésité

Les études ont montré que les taux sériques des marqueurs de remodelage osseux sont inférieurs chez les individus obèses comparativement aux individus non-obèses⁴²⁻⁴⁵. Evans *et al.* ont démontré des taux inférieurs de marqueurs de la formation osseuse (P1NP) et de la résorption osseuse (CTX) chez 100 hommes et femmes obèses (IMC ≥ 30 kg/m²) comparativement à 100 hommes et femmes ayant un IMC normal, avec un abaissement plus grand de la formation osseuse comparativement à la résorption osseuse⁴³. Viljkanen *et al.* ont également démontré une diminution des marqueurs de la formation osseuse (P1NP et OC) et des marqueurs de la résorption osseuse (TRACP5b et CTX) chez 34 individus obèses (IMC moyen 40,4 kg/m²) comparés à des contrôles ayant un IMC normal et ce, même après l'ajustement pour la DMO⁴². Les individus obèses auraient également des taux circulants plus bas de collagène de type 1²⁷. L'obésité est également associée à une invasion de la moelle osseuse par les cellules adipeuses. De par leur relation étroite, les

adipocytes entrent donc en compétition avec l'ostéoblastogénèse lors de la différenciation des CSM. En effet, dans l'obésité, les CSM se différencient en adipocytes au détriment des ostéoblastes. D'un autre côté, l'inflammation de la moelle osseuse associée à l'obésité favoriserait la perte osseuse via l'activation et l'augmentation des ostéoclastes⁴⁶.

1.4.1.2 Densité minérale osseuse augmentée dans l'obésité

Il a été démontré que la DMO était plus élevée chez les individus ayant un IMC élevé comparativement à ceux ayant un IMC normal. En effet, la DMO mesurée par DXA est supérieure à la colonne, à la hanche^{43 44 47 48} et au radius distal⁴⁴ chez les individus obèses comparativement aux contrôles non-obèses. Dans les études ayant utilisé le HR-pQCT pour évaluer la DMO volumétrique, les résultats sont divergeants. Sornay-Rendu *et al.* ont démontré une augmentation de la DMO volumétrique totale, corticale et trabéculaire pour le radius distal et le tibia distal chez les individus obèses comparativement à des contrôles non-obèses⁴⁴. D'un autre côté, Andersen *et al.* ont pu mettre en évidence une augmentation de la DMO totale au tibia distal seulement et non au radius distal et il n'ont pas observé de différence de DMO corticale et trabéculaire entre les groupes⁴⁸. L'augmentation de la DMO chez les individus obèses pourrait être partiellement expliquée par la charge mécanique accrue associée à l'obésité, qui stimule la formation osseuse et favorise la différenciation des ostéoblastes et des ostéocytes³⁹, tel que discuté précédemment. Cela pourrait expliquer pourquoi l'obésité est plus fortement corrélée à la DMO aux sites porteurs comme la hanche⁴⁹ ou le tibia⁴⁸. De plus, l'augmentation de la masse adipeuse avec l'obésité entraîne des altérations hormonales³⁹. Plusieurs d'entre elles jouent un rôle dans le métabolisme osseux, mais leur effet net sur l'os demeure partiellement élucidé. Ces altérations hormonales et leur impact sur l'os seront abordés un peu plus loin dans ce mémoire et décrits en détail en annexe. Il semble aussi y avoir un effet de l'âge sur la DMO dans la population obèse. En effet, la différence de DMO est supérieure entre les sujets obèses et les contrôles non-obèses plus âgés que celle observée chez les sujets obèses et non-obèses plus jeunes⁴³, suggérant que l'effet positif de l'obésité sur l'os serait prédominant avec l'avancement en âge et minimiserait la perte osseuse liée au vieillissement.

1.4.1.3 Faible qualité osseuse relativement au poids corporel dans l'obésité

Malgré leur DMO augmentée comparativement aux individus non-obèses, les individus obèses semblent avoir une qualité osseuse altérée, quoique les études ne soient pas unanimes sur le sujet. Plusieurs études ont démontré une solidité osseuse augmentée au radius^{43 44} et au tibia distal^{43 44 48} chez les individus obèses comparativement aux contrôles non-obèses. Plusieurs de ces études ont cependant analysé les paramètres de la solidité osseuse en relation avec le poids corporel et ont trouvé que, lorsque mise en relation avec le poids, la charge de rupture (*failure load*, FL), définie par la charge maximale supportable par l'os en compression axiale⁴⁸, était nettement inférieure chez les individus obèses comparativement aux non-obèses, suggérant une faiblesse osseuse relative (FL/kg de poids corporel)^{44 47 48}. Beck *et al.* ont évalué la géométrie

osseuse chez l'obèse pour valider si la DMO supérieure était synonyme de solidité supérieure de l'os⁴⁷. Ils ont analysé l'aire osseuse du fémur lorsque des forces étaient générées en compression axiale (*cross-section area, CSA*) ou en compression en flexion (*section modulus, SM*). Ils ont pu démontrer que l'IMC influence positivement la DMO, mais aussi la CSA et la SM, suggérant que les sujets obèses ont effectivement des fémurs plus forts en absolu. Par contre, relativement à leur poids corporel, leur solidité osseuse serait diminuée. En effet, la solidité de l'os est surtout corrélée à l'augmentation de la masse maigre et non de la masse grasse. Leur poids corporel élevé étant majoritairement constitué de masse grasse, les obèses présenteraient donc une fragilité osseuse augmentée⁴⁷. Par ailleurs, le syndrome métabolique souvent associé à l'obésité altérerait la structure et la solidité de l'os²⁷.

Peu d'études ont évalué l'intégrité osseuse des individus obèses à l'aide de biopsies osseuses. Compston *et al.* ont démontré que les paramètres histomorphométriques étaient altérés chez les sujets obèses, avec des trouvailles compatibles avec de l'ostéomalacie (augmentation du volume de tissu ostéoïde non minéralisé) chez 8 % des patients⁵⁰. Dans cette étude, 25 % des individus obèses avaient des valeurs sous-optimales de vitamine D pouvant expliquer le haut remodelage osseux dans cette population. D'un autre côté, Marceau *et al.* ont démontré, dans une cohorte de 24 patients obèses allant subir une chirurgie bariatrique, que le volume trabéculaire était diminué et que l'épaisseur corticale était augmentée comparativement à un groupe de référence constitué de femmes canadiennes françaises d'âge similaire et d'IMC normal¹⁹. De façon similaire, Steiniche *et al.* ont démontré que l'épaisseur corticale moyenne était augmentée chez les sujets obèses et que leur volume trabéculaire, bien que normal en valeur absolue, était diminué relativement à la masse osseuse totale. Tout comme Marceau *et al.*, ils n'ont pas démontré de différence par rapport aux paramètres relatifs à la formation, à la minéralisation et à la résorption osseuse⁵¹. En somme, sur le plan histomorphométrique, l'obésité semble altérer le volume de l'os trabéculaire plus que de l'os cortical.

1.4.1.4 Risque de fractures dans l'obésité

Alors que les individus obèses ont longtemps été réputés pour avoir une DMO augmentée et ainsi être « protégés » contre les fractures, les études plus récentes tendent à contredire cette notion. En effet, il a été démontré que les individus obèses avaient un risque de fracture augmenté lorsque les données sont ajustées pour tenir compte de la DMO⁵². C'est donc dire que pour un niveau donné de DMO, les individus obèses sont davantage à risque de subir une fracture. Ces données suggèrent donc que l'augmentation de la DMO vue avec l'obésité n'est pas suffisante pour soutenir l'excédent de poids⁴⁴. Cette relation peut possiblement être expliquée par l'augmentation du tissu adipeux au détriment de la masse musculaire avec l'augmentation du poids, le tissu maigre ayant un impact plus important sur la DMO que le tissu adipeux³⁹. D'autres hypothèses pour expliquer l'augmentation du risque de fracture chez les individus obèses ont également été soulevées, notamment une augmentation du risque de chute et un profil de chute différent⁵³, une diminution de la

production d'adiponectine, une carence en vitamine D et une hyperparathyroïdie secondaire, une augmentation des comorbidités (dont le diabète de type 2) et de la prise de médication pouvant affecter l'intégrité osseuse ainsi que l'hypogonadisme (chez l'homme) relié à l'obésité⁵⁴.

Certaines études ont également démontré que les individus obèses se fracturaient à des sites différents comparativement aux individus non-obèses. Par exemple, plusieurs d'entre elles ont noté une augmentation du risque de fracture de la cheville avec l'augmentation du niveau d'obésité^{3 55 56}, probablement en lien avec l'excédent de poids supporté par cette articulation chez l'individu obèse^{56 57} et des forces générées de façon différente (inversion, éversion)⁵⁴. D'un autre côté, il semblerait que les individus obèses soient moins susceptibles à subir une fracture de la hanche et du poignet. Tout d'abord, ils sembleraient protégés des fractures de la hanche et du bassin par la couche de tissu adipeux recouvrant ces os lors d'une chute^{54 57 58}. Par ailleurs, le profil de chute chez les individus obèses pourrait expliquer pourquoi ils subissent moins de fractures des poignets comparativement aux individus non-obèses. En effet, les individus obèses auraient tendance à chuter davantage par l'arrière ou sur le côté plutôt que par l'avant^{54 58}, pouvant ainsi contribuer à épargner leur poignet. Cependant, la relation entre l'obésité et le risque de fracture de l'humérus est moins claire; certaines études démontrant que le risque est augmenté chez les sujets obèses^{52 55 59} alors que d'autres études n'ont pas pu observer un tel risque dans cette population ^{3 60}.

1.4.2 Intégrité osseuse après la chirurgie bariatrique

1.4.2.1 Augmentation du remodelage osseux après la chirurgie bariatrique

Après la chirurgie bariatrique, une multitude d'études ont montré que les marqueurs de remodelage osseux sont augmentés, principalement les marqueurs de la résorption osseuse²⁴. L'intensité de l'augmentation des marqueurs de remodelage osseux varie selon les études et selon les types de chirurgie bariatrique. Les résultats sont contradictoires pour les marqueurs de la formation osseuse. À 12 mois, une augmentation des marqueurs de la formation allant jusqu'à 68 % après l'AGB et 218 % après le RYGB est rapportée¹². D'un autre côté, les données concernant les marqueurs de la résorption osseuse sont unanimes et montrent une augmentation atteignant jusqu'à 131 %, 140 % et 319 % après l'AGB, la SG et le RYGB, respectivement¹². Il semblerait que l'augmentation des marqueurs de remodelage osseux perdure dans le temps, une étude ayant montré des taux d'OC et de BALP élevés 4 ans après la BPD¹⁹ et une autre étude ayant montré des taux d'OC et de NTX augmentés de 18 mois jusqu'à 10 ans après le RYGB²⁷. De plus, il a été démontré que la sclérostine augmentait 6 mois après le RYGB et la SG et qu'elle était corrélée à la perte osseuse à la colonne lombaire ($r=-0,45$ et $r=-,049$, $P<0,05$), à la hanche totale ($r=-0,53$ et $r=-0,46$, $P<0,05$) et au corps entier ($r=-0,38$ et $r=-0,37$, $P<0,05$), respectivement³⁷. Un remodelage osseux augmenté après la chirurgie bariatrique

serait néfaste pour l'os en raison d'un déséquilibre entre les processus de formation et de résorption osseuse, au profit de la résorption²⁷.

1.4.2.2 Diminution de la densité minérale osseuse après la chirurgie bariatrique

La plupart des études ayant évalué le changement de DMO après divers types de chirurgies bariatriques ont utilisé le DXA, qui a plusieurs limites dans la population obèse et suite à une perte de poids importante, tel que discuté précédemment. Pour le col fémoral, les différentes études publiées sur le sujet ne rapportent aucun changement (surtout après l'AGB) jusqu'à une diminution de 12,9 % de la DMO (surtout après le RYGB), 6 à 36 mois après la chirurgie²⁴. Ces changements de DMO à la hanche semblent être liés à la quantité de poids perdu²⁷. Concernant la colonne lombaire et les vertèbres, les études rapportent une augmentation jusqu'à 7,9 % (surtout après l'AGB et la SG), aucun changement ou une diminution allant jusqu'à 12,8 % de la DMO (surtout après le RYGB), 9 à 24 mois après la chirurgie²⁴. Pour le corps entier, les études rapportent une augmentation de 3 % après l'AGB et une diminution allant jusqu'à 3,5 % de la DMO pour le RYGB, 6 à 39 mois après la chirurgie²⁴. Malgré les limites de ces études, il est cependant possible de conclure que les chirurgies malabsorptives telles que le RYGB semblent associées à une perte de DMO plus importante que les chirurgies purement restrictives telles que l'AGB⁶¹. Peu d'études ont été publiées sur la DMO post-BPD, mais la majorité suggèrent que cette chirurgie affecte la colonne lombaire avec une diminution de 4 à 8 % de la DMO^{19 61} et ce, malgré un apport adéquat en calcium⁶¹. Il ne semblerait cependant pas y avoir d'impact pour ce qui est du col fémoral¹⁹. D'un autre côté, une étude ayant inclus un petit nombre (n=7) de BPD dans leur population majoritairement composée de RYGB n'a pas démontré de changement de DMO trois ans après la chirurgie⁶².

Peu d'études ont été réalisées avec le QCT et le HR-pQCT, la majorité ayant été faites avec le DXA¹². Yu *et al.* ont évalué la DMO à l'aide du QCT chez 30 patients ayant subi un RYGB comparativement à un groupe contrôle non chirurgical apparié pour l'âge, l'IMC, le poids, le niveau d'activité physique, l'apport en calcium et en vitamine D ainsi que les valeurs de laboratoire et de DMO avant la chirurgie. Comparativement aux contrôles, ils ont démontré, dans le groupe obèse, une diminution de la DMO totale et trabéculaire à la colonne de l'ordre de 5 % et 7 %, respectivement, 24 mois après la chirurgie. Ils ont aussi démontré une diminution de la DMO trabéculaire à la hanche totale et au col fémoral de l'ordre de 7 % et 6 %, respectivement¹⁵. Aux sites périphériques, la DMO totale évaluée par HR-pQCT a diminué de 9 % au radius et au tibia comparativement aux contrôles après 24 mois de suivi. Au radius, la DMO trabéculaire a été principalement affectée (-8,6 %) alors que les deux compartiments ont été affectés pour ce qui est du tibia (-4,6 % cortical et -4,1 % trabéculaire)¹⁵. Une autre étude ayant utilisé le HR-pQCT a démontré une diminution de l'aire totale (de l'ordre de 0,2 %), une diminution de l'aire, de l'épaisseur et de la densité corticale (de l'ordre de 2 à 4 %) et une augmentation de l'aire trabéculaire (de l'ordre de <1 %) autant au radius qu'au tibia,

principalement chez les patients ayant subi un RYGB comparativement à ceux ayant subi une chirurgie restrictive (AGB and SG)⁶³.

1.4.2.3 Impact de la chirurgie bariatrique sur la qualité osseuse

Peu d'études ont évalué la qualité osseuse à l'aide de biopsies après la chirurgie bariatrique. Les quelques études sur le sujet rapportent des résultats contradictoires. Les études de Mosekilde *et al.*, Parfitt *et al.* et Compston *et al.* ont trouvé un défaut de la minéralisation osseuse, une réduction du taux de formation osseuse, une augmentation de la surface de résorption et une augmentation du tissu ostéoïde non minéralisé suggérant une ostéomalacie¹⁶⁻¹⁸, 1 à 5 ans après la BPD¹⁸ ou 5 à 7 ans après une dérivation intestinale autre¹⁶ 17. Compston *et al.* ont démontré ces anomalies osseuses chez 73 % des patients (n = 41) ayant subi une BPD partielle ou totale malgré des niveaux sériques normaux de vitamine D¹⁸. Dans cette étude, 22 % des patients présentaient cependant de l'hypocalcémie. D'un autre côté, Marceau *et al.* n'ont pas pu démontrer de défaut de la minéralisation osseuse dans les biopsies osseuses de 24 patients, 4 ans après avoir subi une BPD. Ils ont cependant pu mettre en évidence un remodelage osseux, un taux de formation osseuse et un volume trabéculaire augmentés ainsi qu'une diminution de l'épaisseur corticale¹⁹. Il faut cependant noter que les études précédentes employaient une technique différente de BPD, plus malabsorptive que celle décrite dans l'étude de Marceau *et al.*, ce qui peut contribuer à expliquer ces résultats divergents.

1.4.2.4 Risque de fracture après la chirurgie bariatrique

À notre connaissance, cinq études seulement ont évalué l'impact de la chirurgie bariatrique sur le risque fracturaire. Dans une étude rétrospective de 258 patients caucasiens (82 % femmes, âge médian 43,6 ans) d'un hôpital du Minnesota, Nakamura *et al.* ont démontré une augmentation du risque fracturaire de deux fois celui de contrôles appariés pour l'âge et le sexe provenant de la population générale des États-Unis suite à un RYGB. Le temps moyen à la première fracture était de 13 ans. Dans cette étude, les variables confondantes étudiées étaient l'activité physique, la malnutrition, le tabagisme, la consommation d'alcool et les antécédents de fractures. L'IMC n'a pas été pris en compte⁶⁴.

De plus, Lu *et al.* ont démontré que le risque fracturaire était augmenté de 1,2 fois suite à la chirurgie bariatrique chez 2 064 patients taiwanais (64 % femmes, âge moyen 31,8 ans) comparativement aux 5 027 contrôles appariés selon un score de propension (méthode d'ajustement prenant en compte les facteurs confondants potentiels) sur un suivi moyen de 4,8 ans et après ajustement pour l'âge, le sexe, l'année du diagnostic d'obésité, les antécédents de diabète, d'hypertension et d'hyperlipidémie. Ils ont cependant démontré que cette augmentation du risque était valable uniquement pour les chirurgies mixtes restrictives et malabsorptives (dérivation gastrique haute et gastroentérostomie)⁶⁵.

L'étude la plus récente ayant démontré une augmentation du risque fracturaire après la chirurgie bariatrique est l'étude de Yu *et al.* qui a comparé le risque fracturaire de 7 516 patients ayant subi une RYGB comparativement à 7 516 patients ayant subi l'installation d'une AGB sur une période de 2,3 ans (79 % femmes, âge moyen 43,6 ans)⁶⁶. Dans cette étude, les auteurs ont pu démontrer, pour tous sites confondus, un risque fracturaire augmenté de 1,43 fois après la RYGB comparativement à l'AGB, principalement pour les fractures du poignet et de la hanche (1,45 fois et 1,54 fois, respectivement). Dans cette étude, les variables confondantes prises en considération étaient l'âge, la date de la chirurgie, la région géographique, les antécédents d'ostéoporose, la prise de médication pour l'ostéoporose, un antécédent de chutes, la DMO, les marqueurs d'intensité des soins de santé et certaines comorbidités (index d'Elixhauser).

D'un autre côté, Lalmohamed *et al.* n'ont pas pu démontrer d'augmentation du risque chez 2 079 patients (84 % femmes, âge moyen 44,6 ans) ayant subi pour la majorité (60 %) l'installation d'un AGB ou un RYGB (29 %) comparativement à 10 442 contrôles appariés pour l'âge, le sexe et l'IMC sur un suivi moyen de 2,2 ans. Néanmoins, il rapporte une tendance à l'augmentation du risque après 3 à 5 ans, risque qui semble proportionnel à la quantité de poids perdu, après l'ajustement pour le tabagisme, les chutes, les fractures, la médication et les maladies chroniques. Cette étude est cependant une des seules ayant inclus des contrôles appariés pour l'IMC⁶⁷.

Douglas *et al.* n'ont pas non plus été en mesure de démontrer une augmentation du risque fracturaire chez 3 882 patients bariatriques (81 % femme, âge moyen 45 ans), dont 47 % avait subi l'installation d'une AGB, 37 % avait eu un RYGB et 16 % une SG, comparativement à un nombre équivalent de contrôles appariés pour l'IMC et selon un score de propension sur un suivi moyen de 3,4 ans. Dans cette étude visant à évaluer l'effet de la chirurgie bariatrique sur plusieurs autres comorbidités reliées à l'obésité, le risque de fracture a été évalué pour tous sites, pour la hanche, le poignet et la colonne. Cependant, l'analyse du risque fracturaire selon le type de chirurgie bariatrique n'a pas été fait⁶⁸.

Malheureusement, les études publiées sur le sujet ont des limites importantes. Tout d'abord, la plupart de ces études ont de petites tailles d'échantillon ne permettant pas de tirer de solides conclusions. La moitié des études ont un court temps de suivi, limitant l'évaluation du risque fracturaire à plus long terme. Les études sont également difficiles à comparer entre elles puisqu'elles ont des groupes contrôles hétérogènes (population générale, obèses, autre type de chirurgie bariatrique). De plus, toutes les études ont un petit nombre de fractures, rendant impossible l'évaluation du risque fracturaire selon le site. Certaines études ont évalué le risque fracturaire avec un ou deux types de chirurgies seulement, ce qui limite l'interprétation des données

pour les autres types de chirurgies. Finalement, aucune étude n'a évalué le risque de fracture avant la chirurgie dans la population présentant une obésité sévère.

Il s'avère donc nécessaire de réaliser des études afin de répondre à ces limites. Particulièrement, il convient de réaliser une étude ayant une taille d'échantillon suffisante pour évaluer le risque fracturaire global de façon rigoureuse et ainsi pouvoir amorcer l'analyse du risque fracturaire selon le site de fracture et le type de chirurgie bariatrique.

Tableau 2 : Résumé des études sur le risque fracturaire après la chirurgie bariatrique

Études	Méthode	n	% F	Âge moyen (ans)	Chirurgie bariatrique	Définition Fractures	Suivi moyen (ans)	Risque de fracture	Limites et forces
Nakamura et al. (2013)	Étude de cohorte États-Unis Revue des dossiers médicaux	258 chirurgies Contrôles = Population générale n fractures total = comparé au nombre de fracture attendu dans la population générale n fractures bariatriques = 132	82	43,6	RYGB 94 % VGB 5 % Autres <1 %	Fractures : Ostéoporotiques (hanche, poignet, colonne, humérus) Non ostéoporotique Métastatiques exclues Niveau de trauma (trauma sévère, chute de sa hauteur et moins, spontané, autre, inconnu)	8,9	SIR Fracture (IC à 95%): Tous sites = 2,3 (1,8-2,8)* Trauma moyen et moins = 3,2 (2,4-4,1)* Ostéoporotiques = 2,0 (1,3-3,0)* Non ostéoporotiques = 2,4 (1,8-3,0)* Avant-bras = 2,0 (0,97-3,5) Humérus = 5,0 (2,2-9,9)* Vertèbre = 3,1 (1,4-5,9)* Bassin = 1,0 (0,03-5,7) Fémur = 5,5 (1,5-14)* Jambe = 2,4 (1,5-3,7)*	Long temps de suivi (+) Petit échantillon (-) Comparé à la population générale (+/-) Un type de chirurgie (-) Petit n de fractures : ne permettant pas de conclure sur le risque fracturaire par site (-) Données manquantes (-) Pas d'ajustement pour la médication (-)
Lu et al. (2015)	Étude de cohorte Taiwan Bases de données administratives	2064 chirurgies 5027 contrôles appariés selon un score de propension n fractures total = 557 n fractures bariatriques = 183	64	31,8	289 chirurgies malabsorptives 1775 chirurgies restrictives	Tous sites confondus Sites analysés individuellement	4,8	HR (IC à 95%) Fractures (tous sites): Chirurgies = 1,21 (1,01-1,44)* Malabsorptives = 1,47 (1,01-2,15)* Restrictives = 1,17 (0,97-1,41) Sites ostéoporotiques = NS Avant-bras = 0,94 (0,56-1,58) Humérus = 1,10 (0,54-2,24) Vertèbres = 0,95 (0,47-1,49) Bassin = 0,94 (0,09-9,60) Fémur = 1,82 (0,76-4,32) Jambe = 1,14 (0,76-1,73) Non ostéoporotiques : clavicule/scapula/sternum = 2,16 (1,27-1,68)* pieds/orteils = 1,53 (1,02-2,30)*	Pas d'appariement pour l'IMC (-) Pas d'ajustement pour la médication (-) Données manquantes dans les bases de données (-) Population 10 ans plus jeune que l'âge moyen de la population subissant une chirurgie bariatrique en Occident (-)

Yu et al. (2017)	Étude de cohorte États-Unis Bases de données administratives	7516 chirurgies 7516 contrôles (AGB) n fractures total = 281 n fractures RYGB = 163	79	43,6	RYGB AGB (contrôles)	Fractures : Ostéoporotiques (humérus, poignet, hanche, bassin) Vertébrales exclues	2,3	HR (IC à 95%): Tous sites = 1,43 (1,13-1,81)* Humérus = 1,23 (0,73-2,07) Poignet = 1,45 (1,01-2,07)* Hanche = 1,54 (1,03-2,30)* Bassin = 1,29 (0,51-3,26)	Échantillon substantiel (+) Ajustement pour la médication (+) Groupe contrôle bariatrique apparié selon un score de propension (+) Petit temps de suivi (-) Pas d'information sur la perte de poids (-) Petit n de fractures (-) Données manquantes dans les bases de données (-)
Lalmohamed et al. (2012)	Étude cohorte rétrospective Royaume-Uni Bases de données administratives	2079 chirurgies 10 442 contrôles appariés (âge, sexe, IMC ±10%, pratique) n fractures total = 245 n fractures bariatrique = 38	84	44,6	RYGB 29 % AGB 60 %	Fractures : Ostéoporotiques (colonne, hanche, avant-bras ou humérus) Non-ostéoporotiques	2,2	RR ajusté (IC à 95 %): Tous sites = 0,89 (0,60-1,33) Ostéoporotiques (colonne, hanche, avant-bras, humérus) = 0,67 (0,34-1,32) AGB = 0,82 (0,50-1,36) RYGB = 0,77 (0,27-2,16) Autres = 1,28 (0,42-3,92)	Apparié pour IMC (+) Information sur médication et autres facteurs risque (+) Court temps de suivi (-) Petit n de fractures (-) Information incomplète sur la perte de poids (-)
Douglas et al. (2015)	Étude de cohorte rétrospective Royaume-Uni Bases de données administratives	3882 chirurgies 3882 contrôles appariés selon un score de propension n fractures total = 71 n fractures bariatrique = 39	81	45	AGB 47 % RYGB 37 % SG 16 % Autres <1 %	Fractures : Hanche, poignet, colonne	3,4	HR (IC à 95%): Tous sites = 1,26 (0,79-2,01) Hanche = 1,15 (0,42-3,18) Poignet = 1,56 (0,86-2,84) Colonne = 1,50 (0,69-3,23)	Contrôles appariés pour l'IMC et selon un score de propension (+) Échantillon substantiel (+) Exclusion des patients ayant une histoire de fracture (-) Petit n de fractures : ne permettant pas de conclure sur le risque fracturaire par site (-)

*p<0,05, RYGB = Roux-en-y gastric bypass (dérivation en Y-de-Roux), VBG = vertical banded gastroplasty (gastroplastie verticale), SIR = standardized incidence ratio, HR = Hazard ratio, NS= non significatif, AGB = adjustable gastric banding (bande gastrique ajustable), IMC = indice de masse corporelle.

1.4.3 Facteurs influençant l'intégrité osseuse dans l'obésité et après la chirurgie bariatrique

Les raisons pour lesquelles les individus obèses et ceux ayant subi une chirurgie bariatrique ont une intégrité osseuse altérée sont encore inconnues. Plusieurs hypothèses ont été avancées, comme par exemple, la décharge mécanique, les carences en certains nutriments comme le calcium et la vitamine D et l'hyperparathyroïdie secondaire qui l'accompagne ainsi que les altérations hormonales.

1.4.3.1 Charge ou décharge mécanique

La charge mécanique sur l'os force celui-ci à s'adapter en modulant sa DMO via les ostéocytes et la sclérostine⁶¹. Les individus obèses ayant un poids corporel plus élevé ont une DMO plus élevée, leur permettant de supporter cet excès pondéral. Avec la perte de poids, une perte osseuse est observée et elle semble corrélée à la quantité de poids perdue¹². Tel que mentionné précédemment, la décharge mécanique pourrait contribuer à expliquer pourquoi les sites porteurs, comme la hanche et le tibia, qui portent respectivement deux à trois fois et une fois le poids corporel, semblent principalement affectés⁶¹. Cependant, la décharge mécanique ne semble pas expliquer à elle seule la perte osseuse suivant la chirurgie bariatrique, car une perte osseuse aux sites non porteurs a également été rapportée, suggérant qu'un mécanisme pathophysiologique systémique est aussi impliqué.

1.4.3.2 Carences en nutriments et hyperparathyroïdie secondaire

Des altérations dans le métabolisme du calcium, de la vitamine D et de l'hormone parathyroïdienne (PTH) sont également bien documentées. L'apport en calcium, en vitamine D et en phosphore est essentiel au maintien d'une bonne santé osseuse. Une carence en ces nutriments peut altérer la minéralisation et accroître la résorption osseuse entraînant ainsi une perte de la solidité et de la masse osseuse et une augmentation du risque de fractures³². La vitamine D est essentielle à l'absorption optimale du calcium et du phosphore par l'intestin³¹. Ces deux minéraux se déposent sur la matrice osseuse pour augmenter la solidité de l'os. Par ailleurs, l'augmentation de la sécrétion de PTH (hyperparathyroïdie secondaire) associée à la carence en calcium et en vitamine D favorise la résorption osseuse via son action sur les ostéoblastes.

Dans l'obésité : Une carence en vitamine D est fréquente dans la population obèse, le plus souvent de façon concomitante avec une hyperparathyroïdie secondaire⁶⁹. En effet, 25 à 90 %⁷⁰ des individus obèses auraient une carence en 25-hydroxyvitamine D (25(OH)D) et une hyperparathyroïdie secondaire¹¹, probablement en lien avec la séquestration de la vitamine D, une vitamine liposoluble, dans le tissu adipeux³⁹. Les sujets obèses ont également une alimentation pauvre en nutriments, dont en calcium et en vitamine D⁷¹. De plus, les individus obèses auraient une exposition solaire diminuée de par leur mode de vie peu actif et leur tendance à se couvrir davantage^{70 72}.

Après la chirurgie bariatrique : L'apport en calcium et en vitamine D peut être diminué lors de la chirurgie bariatrique. Tout d'abord, les chirurgies restrictives comme l'AGB et la SG diminuent la quantité d'aliments ingérés, diminuant par le fait même la quantité de nutriments consommés⁷². Par ailleurs, le RYGB et la SG diminuent l'absorption de calcium via la diminution de l'acide gastrique qu'ils entraînent⁷². Il est raisonnable de penser que la BPD ait le même effet puisque sa portion restrictive est constituée d'une SG, bien que cela n'ait pas été évalué spécifiquement dans la littérature. Finalement, le RYGB et la BPD excluent le duodénum et le jéjunum proximal, lieux préférentiels d'absorption du calcium. Ces chirurgies ont également une composante malabsorptive, nuisant à l'absorption de la vitamine D, qui nécessite des sécrétions biliaires et pancréatiques pour son absorption⁷². Certaines études ont montré une diminution, aucun changement ou une augmentation de la vitamine D (mais qui demeure insuffisante) post-RYGB⁷⁰. La prévalence de l'hyperparathyroïdie après la chirurgie bariatrique varie selon les sources. Certaines études suggèrent que la PTH augmente rapidement après la chirurgie bariatrique^{14 63 73-75}, demeurant élevée même jusqu'à 10 ans après la BPD¹⁹, alors que d'autres études ont démontré qu'elle demeurerait inchangée après la chirurgie^{11 76}. Ces résultats contradictoires peuvent être expliqués par des types de chirurgie différents ainsi que par le type, la dose et l'observance à la prise de suppléments de calcium et de vitamine D en post-opératoire. Des études ont démontré que l'hyperparathyroïdie secondaire suite au RYGB ou à la BPD était associée à l'augmentation des marqueurs de remodelage osseux^{73 77} ainsi qu'à la perte osseuse corticale au tibia⁶³.

1.4.3.3 Altérations hormonales

Une autre hypothèse importante stipule que les multiples altérations hormonales présentes dans l'obésité et après la chirurgie bariatrique pourraient altérer l'intégrité osseuse. En effet, il se produit des variations sur le plan des hormones sexuelles, gastro-intestinales et adipeuses chez l'individu obèse et après la chirurgie bariatrique. Ces hormones sont toutes impliquées, de près ou de loin, dans la régulation du métabolisme osseux et leur variation laisse présager des impacts sur l'intégrité osseuse. Les effets de ces altérations hormonales sur l'os et sur la survenue de fracture sont incertains pour le moment. Le **tableau 3** résume les effets rapportés de ces hormones et leur impact présumé sur l'intégrité osseuse. Pour une lecture approfondie, une explication plus détaillée des impacts de ces hormones sur le métabolisme osseux se retrouve en annexe.

Tableau 3 : Résumé de l'influence des différentes hormones sur le métabolisme osseux dans l'obésité et après la chirurgie bariatrique

Facteurs	Influence sur l'os	Effet global présumé sur l'os	Obésité	Après la chirurgie bariatrique			
				AGB	SG	RYGB	BPD
PTH	↑ la résorption osseuse	Négatif	↑ ^{11 69}	↑ ⁷⁵	=/↑ ^{75 76}	=/↑ ^{75 76}	=/↑ ¹⁹
25(OH)D Apport en calcium	↑ la résorption osseuse si carence Nécessaires pour la formation et la minéralisation osseuse	Positif	↓ ^{11 69}	↓ ⁷²	↓ ⁷²	↓ ⁷²	↓ ⁷²
Hormones sexuelles							
Œstrogènes Testostérone	↑ la formation osseuse, ↓ la perte osseuse	Positif	↑ (estradiol) et ↓ (testostérone totale) ^{70 78}	?	↓(estradiol) ⁷⁰	↓ (estradiol) et ↑(testostérone totale) ⁷⁰	↓ (estradiol) et ↑(testostérone totale) ⁷⁹
Hormones gastro-intestinales							
Ghreline	↑ la formation osseuse	Positif	↓ ⁸⁰	=/↑ ²⁷	↓ ^{27 81}	=/↑/↓ ^{27 70}	↓ ⁸¹
PYY	↓ la DMO et ↓ la formation osseuse	Négatif	↓ ^{27 70}	↑ ^{27 72}	↑ ^{27 72}	↑ ^{27 72}	↑ ^{27 72}
GLP-1	↓ la résorption osseuse	Positif	=/↓ ⁸²⁻⁸⁶	=/↓ ^{27 72 87 88}	↑ ^{27 72}	↑ ^{27 72}	↑ ⁸¹
GIP	↑ la formation osseuse, ↓ la résorption osseuse	Positif	↑ ⁷⁰	= ^{86 87}	↑ ⁸¹	↓ ^{70 86}	= ⁸¹
Hormones dérivées du tissu adipeux							
Leptine	↑ la formation osseuse, ↓ la résorption osseuse (direct) ↓ la formation osseuse, ↑ la résorption osseuse (indirect)	?	↑ (résistance à l'effet central) ¹¹	↓ ⁸⁹	↓ ⁹⁰	↓ ^{11 72 90}	↓ ⁹¹
Adiponectine	↓ DMO (demeure incertain)	Négatif	↓ ^{27 92}	↑ chez les non Db ⁸⁹	↑ ⁹³	↑ ^{70 72 93}	=/↑ ⁹¹

AGB = Adjustable gastric banding (bande gastrique ajustable), Db = diabétiques, SG = sleeve gastrectomy (gastrectomie en manchon), RYGB = Roux-en-Y gastric bypass (dérivation en Y-de-Roux), BPD= biliopancreatic diversion (dérivation biliopancréatique), PTH = hormone parathyroïdienne, PYY = peptide YY, GLP-1 = glucagon-like peptide-1, GLP-2 = glucagon-like peptide 2, GIP = glucose insulinotropic peptide.

2. Hypothèses et objectifs

Alors que les individus obèses ont longtemps été réputés protégés des fractures dû à leur DMO supérieure, plusieurs études récentes tendent à démontrer leur fragilité osseuse relative comparativement aux individus non-obèses et leur propension à fracturer des sites différents. La littérature a également bien démontré que l'os était altéré suite à la chirurgie bariatrique. Malgré qu'il y ait une altération des marqueurs de remodelage osseux favorisant une résorption osseuse, une diminution de la DMO et des altérations histomorphométriques suggestives d'ostéomalacie, l'impact net de ces changements sur le risque fracturaire demeure inconnu. De plus, les études ont pour la plupart été réalisées avec le RYGB, ne permettant pas de déterminer l'impact des autres types de chirurgies bariatriques sur le risque fracturaire.

2.1 Hypothèses de l'étude

L'hypothèse de l'étude était que les individus ayant une obésité sévère **avant** la chirurgie bariatrique allaient subir davantage de fractures que les individus obèses qui ne subiront pas de chirurgie et que les individus non-obèses. De plus, nous avons émis l'hypothèse que les individus obèses **ayant subi** une chirurgie bariatrique allaient avoir davantage de fractures que les individus obèses n'ayant pas subi de chirurgie et également que la population non-obèse. Finalement, nous estimions que les sites fracturaires allaient différer entre les individus obèses et les non-obèses et que les chirurgies bariatriques restrictives allaient être associées à un risque fracturaire moindre que les chirurgies mixtes (restrictives et malabsorptives).

2.2 Objectifs de l'étude

Les objectifs de cette étude étaient d'évaluer si les individus obèses sévères avant une chirurgie bariatrique avaient un risque supérieur de subir une fracture comparativement aux contrôles obèses et non-obèses n'ayant pas subi de chirurgie, et de vérifier si ce risque variait selon les sites fracturaires. Nous visions également à valider l'impact du type de chirurgie bariatrique sur le risque fracturaire.

3. Article

3.1 Publication, présentations et prix

Mon article a été publié dans le journal *British Medical Journal* (BMJ) en juillet 2016. Le BMJ est un journal médical prestigieux; il se classe en 4^e place au palmarès des journaux de médecine générale et a un facteur d'impact de 20,7 (juin 2017).

J'ai également présenté les résultats préliminaires de cette étude au congrès annuel de l'*American Society for Bone and Mineral Research* (ASBMR) qui s'est tenu à Seattle en octobre 2015. J'ai présenté les résultats du risque fracturaire (tous sites) dans une session d'affiche et les résultats concernant le changement de profil de fractures (sites fracturaires) en exposé oral. D'ailleurs, mon exposé oral a su retenir l'attention puisqu'il a été mentionné dans les *highlights* du congrès lors de la conférence d'ouverture. Seulement 2 % des milliers de résumés reçus sont sélectionnés pour être présentés dans cette conférence. De plus, ma participation à ce congrès d'envergure m'a valu un prix *Young Investigator Award*, prix remis aux résumés les plus prometteurs du congrès.

Par ailleurs, ces résultats de recherche ont été présentés au congrès 2015 de l'*International Symposium on Nutritional Aspects of Osteoporosis* (ISNAO) en juin 2015. Cette présentation orale a été réalisée par Dre Claudia Gagnon, qui a également reçu un prix *Young Investigator Award*.

Finalement, cette publication a reçu le prix de la recherche de l'année 2017 octroyé par la Fédération des médecins spécialistes du Québec (FMSQ).

3.2 Contribution des auteurs

Catherine Rousseau : Revue de la littérature, participation à l'élaboration et à la réalisation du devis de recherche, participation à l'analyse des données, rédaction de l'article scientifique.

Sonia Jean : Participation à l'élaboration et à la réalisation du devis de recherche, analyse statistique des données, participation à la rédaction, relecture et correction de l'article scientifique.

Philippe Gamache : Analyse statistique des données, relecture et correction de l'article scientifique.

Stéfane Lebel : Participation à l'élaboration et à la réalisation du devis de recherche, relecture et correction de l'article scientifique.

Fabrice Mac-Way : Participation à l'élaboration et à la réalisation du devis de recherche, relecture et correction de l'article scientifique.

Laurent Biertho : Participation à l'élaboration et à la réalisation du devis de recherche, relecture et correction de l'article scientifique.

Laëtitia Michou : Participation à l'élaboration et à la réalisation du devis de recherche, relecture et correction de l'article scientifique.

Claudia Gagnon : Élaboration et réalisation du devis de recherche, participation à l'analyse des données, participation à la rédaction, relecture et correction de l'article scientifique.

3.3 Change in fracture risk and fracture pattern after bariatric surgery: nested case-control study

Catherine Rousseau,^{1 2} medical student and MSc student, Sonia Jean,^{2 3} PhD researcher, Philippe Gamache,³ statistician, Stéfane Lebel,⁴ bariatric surgeon, Fabrice Mac-Way,^{1 2} MD and assistant professor, Laurent Biertho,⁴ bariatric surgeon, Laëtitia Michou,^{1 2} MD, PhD and associate professor, Claudia Gagnon,^{1 2 5} MD and assistant professor

¹Endocrinology and Nephrology Unit, CHU de Québec Research Centre, Quebec City, Canada, G1V 4G2

²Department of Medicine, Laval University, Quebec City, Canada, G1V 0A6

³Institut national de santé publique du Québec, Quebec City, Canada, G1V 5B3

⁴Quebec Heart and Lung Institute – Laval University, Quebec City, Canada, G1V 4G5

⁵Institute of Nutrition and Functional Foods, Quebec City, Canada, G1V 0A6

Correspondence to: C Gagnon claudia.gagnon@crchudequebec.ulaval.ca

Accepted: 27 June 2016

3.3.1 Résumé

Objectif : Évaluer le risque fracturaire après la chirurgie bariatrique.

Méthodologie : Étude rétrospective de type cas-contrôle.

Contexte : Les patients ayant subi une chirurgie bariatrique dans la province de Québec, Canada, entre 2001 et 2014 ont été sélectionnés en utilisant les bases de données administratives de la RAMQ.

Participants : 12 676 patients ayant subi une chirurgie bariatrique ont été comparés à 38 028 contrôles obèses et 126 760 contrôles non-obèses appariés pour le sexe et l'âge.

Issues primaires : L'incidence et les sites de fracture des patients ayant subi une chirurgie bariatrique ont été comparés avec ceux des contrôles obèses et non-obèses. Le risque de fracture a aussi été comparé avant et après la chirurgie (date index) pour chaque groupe et par type de chirurgie bariatrique pour la période s'étendant de 2006 à 2014. Des régressions conditionnelles de Poisson multivariées ont été réalisées et ajustées pour les antécédents de fractures, le nombre de comorbidités, la défavorisation socio-matérielle et l'endroit de résidence.

Résultats : Avant la chirurgie, les patients ayant subi une chirurgie bariatrique (9169 (72,3 %) femmes; âge moyen 42 (DS 11) ans) étaient plus à risque de subir une fracture (1326; 10,5 %) que les contrôles obèses (3065; 8,1 %) et non-obèses (8329; 6,6 %). Après un suivi moyen de 4,4 ans, les patients ayant subi une chirurgie bariatrique étaient plus susceptibles de subir une fracture (514; 4,1 %) que les contrôles obèses (1013; 2,7 %) et non-obèses (3008; 2,4 %). Le risque de fracture ajusté après la chirurgie était supérieur dans le groupe bariatrique comparativement aux groupes obèse (risque relatif 1,38, intervalle de confiance à 95 % 1,23 à 1,55) et non-obèse (RR 1,44, IC à 95 % 1,29 à 1,59). Avant la chirurgie, le risque de faire une fracture aux membres inférieurs était plus élevé, le risque de fracture aux membres supérieurs était moindre et le risque de faire une fracture à la colonne, à la hanche, au fémur et au bassin était similaire dans les groupes bariatriques et obèses comparativement au groupe non-obèse. Après la chirurgie, le risque de fracture aux membres inférieurs a diminué (RR 0,66, IC à 95 % 0,56 à 0,78), alors que les risques de fracture aux membres supérieurs (RR 1,64, IC à 95 % 1,40 à 1,93), à la colonne (RR 1,78, IC à 95 % 1,08 à 2,93), au bassin, à la hanche et au fémur (RR 2,52, IC à 95 % 1,78 à 3,59) ont augmenté. Par type de chirurgie, le risque de fracture augmenté était significatif seulement pour la dérivation biliopancréatique.

Conclusions : Les patients avec une obésité sévère avant une chirurgie bariatrique sont plus à risque de fracture que les contrôles obèses et non-obèses et ce risque est encore plus élevé après la chirurgie. Le risque de fracture est site-spécifique et change d'un profil associé à l'obésité à un profil typiquement relié à l'ostéoporose après la chirurgie. Seulement la dérivation biliopancréatique a clairement été associée à un risque fracturaire augmenté. Cependant, les résultats pour la dérivation gastrique en Y-de-Roux et pour la gastrectomie en manchon demeurent non concluants. Le dépistage et la prise en charge des fractures devraient être partie intégrante du suivi des patients ayant subi une chirurgie bariatrique.

3.3.2 Abstract

Objective: To investigate whether bariatric surgery increases the risk of fracture.

Design: Retrospective nested case-control study.

Setting: Patients who underwent bariatric surgery in the province of Quebec, Canada, between 2001 and 2014, selected using healthcare administrative databases.

Participants: 12 676 patients who underwent bariatric surgery, age and sex matched with 38 028 obese and 126 760 non-obese controls.

Main outcome measures: Incidence and sites of fracture in patients who had undergone bariatric surgery compared with obese and non-obese controls. Fracture risk was also compared before and after surgery (index date) within each group and by type of surgery from 2006 to 2014. Multivariate conditional Poisson regression models were adjusted for fracture history, number of comorbidities, sociomaterial deprivation, and area of residence.

Results: Before surgery, patients undergoing bariatric surgery (9169 (72.3%) women; mean age 42 (SD 11) years) were more likely to fracture (1326; 10.5%) than were obese (3065; 8.1%) or non-obese (8329; 6.6%) controls. A mean of 4.4 years after surgery, bariatric patients were more susceptible to fracture (514; 4.1%) than were obese (1013; 2.7%) and non-obese (3008; 2.4%) controls. Postoperative adjusted fracture risk was higher in the bariatric group than in the obese (relative risk 1.38, 95% confidence interval 1.23 to 1.55) and non-obese (1.44, 1.29 to 1.59) groups. Before surgery, the risk of distal lower limb fracture was higher, upper limb fracture risk was lower, and risk of clinical spine, hip, femur, or pelvic fractures was similar in the bariatric and obese groups compared with the non-obese group. After surgery, risk of distal lower limb fracture decreased (relative risk 0.66, 0.56 to 0.78), whereas risk of upper limb (1.64, 1.40 to 1.93), clinical spine (1.78, 1.08 to 2.93), pelvic, hip, or femur (2.52, 1.78 to 3.59) fractures increased. The increase in risk of fracture reached significance only for biliopancreatic diversion.

Conclusions: Patients undergoing bariatric surgery were more likely to have fractures than were obese or non-obese controls, and this risk remained higher after surgery. Fracture risk was site specific, changing from a pattern associated with obesity to a pattern typical of osteoporosis after surgery. Only biliopancreatic diversion was clearly associated with fracture risk; however, results for Roux-en-Y gastric bypass and sleeve gastrectomy remain inconclusive. Fracture risk assessment and management should be part of bariatric care.

3.3.3 Introduction

Obesity is reaching epidemic proportions in developed countries. As bariatric surgery is effective in inducing weight loss and reducing comorbidities associated with obesity, it is being increasingly used in several countries.¹ A concern is that bariatric surgery may adversely affect bone health by increasing bone resorption markers,^{2,4} reducing bone mineral density,⁵ and altering bone histomorphometry parameters.⁶⁻⁸ Despite this, only three studies have looked at its effect on risk of fracture and results are contradictory.⁹⁻¹¹ Moreover, the baseline risk of fracture in severely obese patients undergoing bariatric surgery has not been determined, the effect of bariatric surgery on fracture sites has not been established owing to insufficient study power, and whether fracture risk differs by type of bariatric procedure remains unclear. Therefore, larger studies exploring the risk of fracture before and after bariatric surgery are needed. This question is very important, as it may lead to a change in the preoperative and postoperative management of these patients. It may also stimulate the development of preventive and therapeutic strategies to minimize the effect of this procedure on bone.

This study aimed to evaluate the effect of obesity and bariatric procedures on risk and sites of fracture in severely obese patients who underwent bariatric surgery compared with age and sex matched obese and non-obese controls. We hypothesized that severely obese patients undergoing bariatric surgery would be at increased risk of fracture before surgery owing to their higher degree of obesity, which could predispose to falls as well as to diseases (such as type 2 diabetes) and abnormalities in mineral metabolism (such as vitamin D deficiency and secondary hyperparathyroidism) that are associated with impaired bone health¹²⁻¹⁵; that fracture risk would be higher after surgery owing to altered bone metabolism resulting from weight loss and from anatomical changes induced by surgery (such as nutrient deficiencies)^{2,3,16-18}; that fracture sites would change after surgery, favoring cortical sites owing to the high prevalence of secondary hyperparathyroidism after surgery and also the hip owing to the massive weight loss induced by bariatric surgery¹⁹⁻²¹; and that bariatric procedures that include a malabsorptive component would have a more unfavorable effect on fracture risk than purely restrictive procedures, owing to their higher risk of inducing deficiencies in nutrients that are important for bone health.^{22,23}

3.3.4 Methods

Study design and data sources

We did a retrospective, nested case-control study in the province of Quebec, Canada, between 2001 and 2014, using administrative databases from the Quebec Integrated Chronic Diseases Surveillance System (QICDSS).²⁴ The QICDSS links five population based healthcare administrative databases that contain information related to the management of the public health insurance programs covering the health services offered to all residents. The QICDSS contains information on 95.3% of the Quebec population,²⁴ and its creation has been approved by the

government agencies with legal management of these databases, the Research Ethics Board of public health, and the Commission d'accès à l'information.

For this study, we used the health insurance registry (FIPA), hospital discharges (Med-Echo), and physician billing claims (PCD) databases. FIPA contains demographic information as well as data about the eligibility and admissibility of individuals to health insurance programs. Med-Echo includes information related to hospital admissions (date of admission, length of stay, diagnoses and comorbidities at admission, all hospital care provided, destination at discharge). Diagnoses are coded using 16 diagnostic codes from ICD-9-CM (international classification of diseases, ninth revision, clinical modification) before 1 April 2006 and 26 diagnostic codes from ICD-10-CA (international classification of diseases, 10th revision, Canada) thereafter. Therapeutic interventions were recorded using the Canadian Classification of Diagnostic, Therapeutic, and Surgical procedures (CCP with ICD-9-CM) and the Canadian Classification of Interventions (CCI with ICD-10-CM). Finally, PCD contains information related to physicians' reimbursement (medical service billing codes for the clinical services, dates and locations of the clinical services provided, and ICD-9-CM diagnosis codes).

Identification of cohorts

We combined diagnostic, therapeutic, and medical service billing codes to construct three groups: a group of severely obese patients who had undergone bariatric surgery (bariatric group), a control group of obese people who did not undergo bariatric surgery (obese group), and a control group of non-obese people (non-obese group). To be in the bariatric group, patients had to have a medical service billing code (PCD) associated with any bariatric surgery accompanied by a diagnostic code of obesity, a hospital admission (Med-Echo) within 30 days of the billing code with a primary or secondary diagnostic code of obesity, and an intervention code from the CCP/CCI associated with bariatric surgery during the hospital admission. We defined the index date as the date of the medical service billing code related to the surgery (see appendix 1 for codes). We paired the cohort of bariatric patients in a one to three ratio with obese people and in a one to 10 ratio with non-obese people of the same age (± 3 years) and sex. The following conditions were required for people to be in the obese group: at least three medical service claims associated with a diagnostic code of obesity on different dates but within two years; at least one of these claims had to appear within six months of the index date of their bariatric counterpart; no claim or intervention code related to bariatric surgery. To be in the non-obese group, no record of any medical service claim or hospital admission mentioning a diagnosis of obesity or bariatric surgery had to be found. Detailed information related to the type of bariatric surgery was available only after implementation of ICD-10-CA coding in the hospital discharge database in 2006. We used CCI intervention codes to define four types of bariatric surgeries: adjustable gastric banding (1.NF.78.XP, 1.NF.78.EJ, 1.NF.78.XO), sleeve gastrectomy (1.NF.78.WJ, 1.NF.78.GB), Roux-en-Y gastric bypass

(1.NF.78.SH, 1.NF.78.DQ), and biliopancreatic diversion (1.NF.78.SJ, 1.NF.78.DO, 1.NF.78.SI, 1.NF.78.DI) (see appendix 1 for details).

Fracture outcomes

The primary endpoint was the occurrence of a fracture. To identify fracture events and sites, we used a previously developed and validated algorithm that uses PCD.¹⁶ The algorithm was designed to first select all medical service billing codes potentially associated with fracture treatment: claims with medical service billing codes definitively related to fracture care (that is, open or closed reduction) or claims with medical service billing codes not limited to fracture care (that is, immobilization, consultation, principal or follow-up visit with an orthopedic surgeon, emergency physician, or general practitioner) if they were combined with ICD-9-CM diagnostic codes of fracture. The algorithm considered an incident fracture to have occurred if there was at least one claim associated with fracture treatment (open reduction, closed reduction, immobilization), principal visit to an orthopedic surgeon with at least one other claim, or consultation with an orthopedic surgeon with at least one other claim. We referred to the claim allowing identification of fracture as the “index claim”.

We defined fracture sites by the specific medical service code of the index claim related to the treatment of fracture or, if not specific to the treatment of fracture, to the ICD-9-CM code. To establish the complete temporal sequence of medical care for each fracture, the algorithm identified any other claim (emergency room visit, follow-up visit) related to the same anatomical site. The date of the fracture corresponded to the date of the first claim in the temporal sequence of medical care. Finally, we established a six-month period as the “washout period” between two clinical sequences related to the same anatomical fracture to minimize potential misclassification of fracture follow-up as a new incident fracture. The validity of this algorithm has been evaluated and published.²⁰ Briefly, a sensitivity and positive predictive value of at least 80% have been shown for non-vertebral fractures. Craniofacial, hand, finger, and toe fractures were excluded.

Confounding factors associated with fracture risk

We assessed several potential confounding factors, including material and social deprivation,²⁵ area of residence, fracture history, and number of comorbidities. We divided information on the area of residence into subsets (urban versus rural)²⁵ and noted fracture history before surgery (yes/no). Finally, we used a coding algorithm developed by *Quan et al* to define 30 relevant Elixhauser comorbidities in administrative databases: namely, AIDS/HIV, alcohol abuse, anemia, cardiac arrhythmia, rheumatoid arthritis, coagulopathy, chronic pulmonary disease, dementia, depression, complicated and uncomplicated diabetes, drug abuse, fluid and electrolyte disorders, heart failure, complicated and uncomplicated hypertension, liver disease, lymphoma, metastatic cancer, other neurological disorders, osteoporosis, paralysis, pulmonary circulation disorders, psychoses, renal failure, hypothyroidism, solid tumor, peptic ulcer disease, valvular disease, peripheral vascular disease, and weight loss.²⁶ We selected the model

adjusted for the number of comorbidities over a model that adjusted for the most prevalent and relevant comorbidities included individually (cardiovascular disease, hypertension, chronic pulmonary disease, diabetes, cancer), as it was significantly better (more appropriate according to fitting criterion; that is, lower quasi-likelihood information criterion) and more parsimonious. We considered people to have the comorbidity if there was one hospital admission or two physician claims, at least 30 days apart, recorded in the five years before the index date, excluding the 30 days before the index date.²⁷

Statistical analyses

We used SAS Enterprise Guide, version 6.1, for analyses. We compared descriptive characteristics of the groups by using the χ^2 test for age and sex and univariate conditional multinomial regression for other characteristics. To evaluate changes in fracture risk and pattern before and after the index date, we used crude and adjusted conditional Poisson regression models to estimate relative risks and their 95% confidence intervals. This regression method took into account paired data and included a stratum indicator variable that considers that matched individuals come from the same cluster. As loss to follow-up and deaths were very low after the index date and similar between groups, censor rates were very low and did not affect the results. We preferred Poisson regression models over survival models, as they consider all fractures sustained by an individual during each period. Within each group, we compared fracture rates before and after the index date by using adjusted Poisson regression models for clustered data. The observations were not completely independent in this analysis, as the same individuals were compared before and after their index date (repeated measures).

As time to first fracture is also important after bariatric surgery to evaluate whether fracture risk was growing more rapidly in the bariatric group than in the control groups, we used life table methods to compare survival curves and hazard functions between groups for the period after bariatric surgery (or the index date). In this analysis, we analyzed the time between the index date and the first of the following events: time to first fracture (event of interest), death (censored), loss to follow-up (censored), and end of study (censored). Survival curves and hazard functions were not adjusted for potential confounding factors. Lastly, we did a subgroup analysis on fracture risk by type of bariatric surgery in patients who had undergone bariatric surgery since 2006. As results were similar when we analyzed sexes separately, only data for the entire group are presented.

Patient involvement

No patients were involved in setting the research question or the outcome measures, nor were they involved in developing plans for design of the study. No patients were asked to advise on interpretation or writing up of results. There are no plans to disseminate the results of the research to study participants or the relevant patient community.

3.3.5 Results

Baseline characteristics of groups

Between 1 April 2001 and 31 March 2014, we identified 12 676 severely obese people who had undergone bariatric surgery; 9169 (72.3%) were women, and the mean age was 42.6 (SD 11.1) years (**table 1**). The obese and non-obese groups were composed of 38 028 and 126 760 age and sex matched people, respectively. Bariatric patients were more likely to come from small cities and rural areas, to be materially and socially disadvantaged, and to have a history of fracture compared with people in both control groups. Moreover, the proportion of patients with three or more comorbidities in the five years before their index date was higher in the bariatric group than in the control groups. People in the bariatric group were more likely to have cardiovascular disease, hypertension, chronic pulmonary disease, diabetes, hypothyroidism, renal failure, and depression but less likely to be diagnosed as having osteoporosis.

Comparison of overall fracture risk between groups by period

Before surgery, 1326 (10.5%) patients in the bariatric group had at least one fracture compared with 3065 (8.1%) obese and 8329 (6.6%) non-obese controls (**table 2**). After adjustment, risk of fracture was significantly higher in the bariatric (relative risk 1.30, 95% confidence interval 1.21 to 1.39) and obese groups (1.18, 1.13 to 1.23), compared with the non-obese group. After a mean follow-up of 4.4 (range <1-13) years, bariatric patients were more likely to have sustained at least one fracture (n=514; 4.1%) compared with the obese (n=1013; 2.7%) and the non-obese (n=3008; 2.4%) groups, with a median time to first fracture of 3.9 (interquartile range 1.6-5.8) years. Postoperative adjusted fracture risk was significantly higher in the bariatric group compared with the non-obese group (relative risk 1.44, 1.29 to 1.59). Fracture risk was also significantly higher in the bariatric group than in the obese group (relative risk 1.38, 1.23 to 1.55; data not shown in tables). Fracture risk over time remained relatively stable for both control groups whereas it increased as early as year one postoperatively in the bariatric group, reaching a first peak at year three and then plateauing, and started to rise again at year eight, reaching a second higher peak at year 11 (**fig 1**). The number of patients decreased over time in the bariatric group, with 2119 remaining at year 8 and 518 at year 11.

Comparison of fracture risk between groups by site and period

Table 3 shows the distribution of fracture sites by group before and after surgery. Before surgery, the proportion of distal lower limb fractures was higher and the proportion of upper limb fractures was lower with the level of obesity. The proportion of clinical spine, hip, femur, and pelvic fractures was similar between groups. After surgery, the proportion of distal lower limb fracture almost halved in the bariatric group (from 64.2% to 37.5%). On the other hand, the proportion of upper limb fracture increased (from 28.3% to 46.1%), and the proportion of pelvic, hip, and femur fracture tripled (from 4.5% to 12.2%), being higher than in the obese (7.2%) and the non-obese (7.3%) groups.

Table 4 shows relative risks of fracture between groups by fracture site and period. Before surgery, the bariatric and obese groups had a significantly higher risk of sustaining a distal lower limb fracture (relative risk 1.71 (1.57 to 1.85) and 1.43 (1.35 to 1.52), respectively), whereas their risk of having an upper limb fracture was lower (0.89 (0.80 to 1.00) and 0.93 (0.87 to 1.00), respectively) than the non-obese group. The risk of clinical spine, pelvic, hip, and femur fractures was similar between groups. After surgery, the risk of sustaining a distal lower limb fracture in the bariatric group was still slightly higher than in the non-obese group, although this was no longer statistically significant (relative risk 1.15, 0.98 to 1.35). The risks of upper limb (relative risk 1.65, 1.42 to 1.91), clinical spine (1.70, 1.06 to 2.73), and pelvic, hip, and femur fractures (1.88, 1.37 to 2.58) were all higher in the bariatric group compared with the non-obese group. Fracture risk in both control groups remained relatively stable for all sites before and after the index date, except for a decrease in distal lower limb fracture in the obese group and an increase in pelvic, hip, and femur fracture in the non-obese group (fig 2). In the bariatric group, the adjusted risk of having a distal lower limb fracture decreased (relative risk 0.66, 0.56 to 0.78), whereas the risk of upper limb and clinical spine fracture almost doubled and the risk of pelvic, hip, or femur fractures increased 2.5-fold after surgery (**fig 2**). **Figure 3** shows non-adjusted fracture-free survival rates by fracture site for each group.

Comparison of fracture risk by type of bariatric procedure

Between 2006 and 2014, 9300 bariatric surgeries were performed. During this period, the annual number of surgeries increased greatly from 259 in 2006 to 1945 in 2013, and a change in practice occurred. In 2006 mixed restrictive and malabsorptive procedures (Roux-en-Y gastric bypass and biliopancreatic diversion) represented about two thirds of the surgeries, and the other third was adjustable gastric banding. In 2013 restrictive procedures (sleeve gastrectomy and adjustable gastric banding) represented the great majority of surgeries (80%), and biliopancreatic diversion and Roux-en-Y gastric bypass were performed less frequently (10% each). This change is explained by the arrival of sleeve gastrectomy in 2009; since then, it has gained in popularity and represented half of the surgeries in 2013. The proportion of adjustable gastric banding increased initially from 37.5% in 2006 to 50.2% in 2009 and then decreased to 28.1% in 2013. The proportion of biliopancreatic diversion decreased from 46.3% in 2006 to 10.9% in 2013, whereas the proportion of Roux-en-Y gastric bypass remained relatively stable between 6% and 16%.

Appendix 2 gives characteristics of patients undergoing the different types of bariatric surgeries. Patients undergoing sleeve gastrectomy were older and were more likely to be men, to be materially disadvantaged, and to have comorbidities including cardiovascular disease and renal failure. Patients undergoing Roux-en-Y gastric bypass were more likely to be socially disadvantaged and to have comorbidities but less likely to have a history of fracture. Patients undergoing biliopancreatic diversion were less likely to come from metropolitan area and to have a history of fracture or depression. Before surgery, adjusted fracture risks in the surgery groups were all significantly higher than in the non-obese group, except for Roux-en-Y gastric bypass (**table 5**). After surgery, only biliopancreatic diversion was

clearly associated with an increased risk of fracture (adjusted relative risk 1.60, 1.25 to 2.03). **Figure 4** shows fracture-free survival rates by type of bariatric surgery.

3.3.6 Discussion

In this large study representative of patients undergoing bariatric surgery in Quebec, mainly women in their early 40s, we showed that severely obese people undergoing surgery are at increased risk of fracture compared with obese and non-obese controls and that their risk remains higher after surgery. Our study highlighted for the first time that risk of fracture is site specific and changes from a pattern associated with obesity (higher susceptibility for distal lower limb fracture and lower susceptibility for upper limb fracture) to a pattern in which risk of lower limb fracture is reduced but risk of fracture at sites typical of osteoporosis is increased (upper limb, clinical spine, pelvis, hip, femur).²⁸ Furthermore, only biliopancreatic diversion, a mixed malabsorptive and restrictive procedure, was clearly associated with an increased risk of fracture. However, fracture risk associated with sleeve gastrectomy and Roux-en-Y gastric bypass remains inconclusive owing to the small number of cases for Roux-en-Y gastric bypass (n=873; median follow-up of 2.7 years) and the short follow-up for sleeve gastrectomy (median follow-up of 1.3 years).

Comparison with other studies

To our knowledge, only three studies have examined risk of fracture after bariatric surgery. In a retrospective review of medical files from a single Minnesota hospital including 258 Caucasian patients (82% women; mean age 43.6 years), *Nakamura et al* showed that fracture risk doubled after Roux-en-Y gastric bypass compared with age and sex matched people from the general US population, after adjustment for physical activity, malnutrition, smoking, alcohol consumption, and fracture history, but not for body mass index.⁹ The results of this study are difficult to compare with ours, as Roux-en-Y gastric bypass was underrepresented in our study, precluding us from drawing firm conclusions on fracture risk associated with this procedure. Nevertheless, our study showed that another mixed malabsorptive and restrictive procedure, biliopancreatic diversion, was associated with an increased risk of fracture. The first fracture occurred much earlier in our study (mean of 3.9 v 13 years). This may be due to a higher baseline fracture risk in our population, a shorter follow-up, different surgery types, or postoperative management protocols. *Lu et al* showed that fracture risk was 1.2 times higher after bariatric surgery in 2064 Thai patients (64% women; mean age 31.8 years) compared with 5027 propensity score matched controls followed for a mean of 4.8 years.¹¹ A higher risk of fracture was restricted to malabsorptive procedures (high gastric bypass and gastroenterostomy), which is in line with our findings. On the other hand, *Lalmohamed et al* compared fracture risk between 2079 patients (84% women; mean age 44.6 years) undergoing adjustable gastric banding (60%) and Roux-en-Y gastric bypass (29%) and 10 442 controls matched for age, sex, and body mass index.¹⁰ No change in fracture risk following surgery was seen after a mean follow-up of 2.2 years, but there was a trend for an increased risk after three to five years, after adjustment for

smoking, falls, fractures, chronic diseases, and drugs. The short follow-up, the small number of fractures (n=39), and the use of mainly adjustable gastric banding, which, according to our findings, does not seem to have a negative effect on bone metabolism and is less likely to be performed in severely obese patients who have several comorbidities, may explain the negative findings. This is, however, the only study using a control group that was matched for body mass index.

Our study showed that a positive relation existed between the level of obesity and risk of fracture. At baseline, fracture risk was about 30% higher in the group undergoing bariatric surgery and 18% greater in the obese group compared with the non-obese group. The degree of obesity is probably the main explanation for the difference in fracture risk observed between the obese group and the group undergoing bariatric surgery, as our groups were not matched for body mass index or for comorbidities.²⁹ The typical body mass index in the Quebec bariatric population is around 45-50 kg/m², which is likely significantly higher than that of the obese control group.³⁰⁻³² Our results support recent data suggesting that obesity may not be as protective for fracture as was originally thought. *Johansson et al* showed, in a large meta-analysis including 398 610 women, that when adjusted for bone mineral density, higher body mass index was associated with a slight but significant increase in fracture risk (hazard ratio per 1 unit increase in body mass index 1.01, 95% confidence interval 1.01 to 1.02; P<0.001).³³ These results suggest that the increase in bone mineral density seen with the increase in weight is not sufficient to protect against fractures. Another proposed explanation is that in obesity, bone quality plays a predominant role over bone quantity in decreasing bone strength.³⁴ Prevalent factors in obesity that may affect bone strength and fracture risk include vitamin D deficiency, secondary hyperparathyroidism, subclinical chronic inflammation, type 2 diabetes, and changes in adipokines.^{18 35} In our study, patients in the bariatric group had more comorbidities than did people in the other groups, including a higher prevalence of type 2 diabetes. However, increased fracture risk in obesity is unlikely to be explained only by the presence of comorbidities, as we adjusted for this factor in our analyses. Our study also showed that fracture risk is site specific in obesity. At baseline, patients in both the bariatric and the obese groups were at a higher risk of a distal lower limb fracture but at a lower risk of an upper limb fracture compared with the non-obese group. The risk of ankle fracture is known to increase linearly with the increase in weight (hazard ratio per 5 kg increase 1.05, 1.02 to 1.07; P<0.001)³⁶ and body mass index (relative risk per 5 unit increase 1.18, 1.12 to 1.24; P<0.001).³⁷ The increased risk in distal lower limb fracture with obesity is thought to result from the fact that the lower body has to support a greater weight.³⁵ Regarding the lower risk of upper limb fracture with obesity, our results are difficult to compare with other studies owing to the different grouping of fracture sites. Some studies have shown an increase in risk of proximal humerus and shoulder fracture,^{33 38} whereas others failed to show this.³⁶ Moreover, some but not all studies showed an increase in risk of distal forearm and wrist fracture with obesity.^{33 36 38} The lower risk of upper limb fracture observed in our study may be due to a different falls pattern in obese compared with non-obese people.^{35 38} Contrary to what was observed in several studies,^{33 37 38} risk of hip and femur fracture was similar between obese and non-

obese people in our study, likely owing to the small number of such fractures in our relatively young population. Further studies are needed to elucidate the mechanisms explaining the site-specific fracture risk in obese people.

Our study also showed for the first time that bariatric surgery seems to have deleterious effects on bone at some sites but limited effects at other sites. Whereas risk of distal lower limb fracture was reduced after surgery, the risk of upper limb, clinical spine, hip, femur, and pelvic fracture increased. The specific factors explaining the changes in fracture sites after bariatric surgery remain largely hypothetical and incompletely understood. For instance, the reduction in distal lower limb fractures after surgery may be driven by the lower weight supported by this part of the body after weight loss. However, whereas weight reduction seemed to be beneficial on the risk of distal lower limb fracture, this effect was not seen in other weight bearing sites such as the hip and pelvis, suggesting that other factors are involved. The increase in upper limb fractures may be partly explained by secondary hyperparathyroidism, which is prevalent after malabsorptive surgeries and known to affect predominantly cortical bone.^{18 38 39 40} However, the fact that fracture risk at the lower limb, which is also mainly composed of cortical bone, was not increased in our study suggests that other factors play a role in the increase in risk of upper limb fracture after bariatric surgery. One hypothesis is that falls pattern changes after bariatric surgery, resulting in different fracture sites. Although no study has evaluated falls pattern in this context, prevalence of falls is high after surgery; 34% of patients reported two or more falls and 24% reported balance problems five years after Roux-en-Y gastric bypass.⁴¹ Moreover, a recent randomized controlled trial comparing conventional treatment and Roux-en-Y gastric bypass for diabetes found a greater number of falls leading to fractures in the surgery group than in the conventional group after two years.⁴² These results may be explained by the fact that rapid weight loss often results in loss of muscle,⁴³ which could predispose to falls.⁴⁴ Finally, the change to an osteoporotic-like fracture pattern after surgery may be partly explained by the ageing of our mainly female population through follow-up, some becoming menopausal. This factor could be involved in the second peak in fracture risk observed in our study at year 11 after surgery, as the mean age of our cohort was 42 years at study entry. This second peak may also be artifactual owing to smaller sample size at this time point (n=518). However, menopause is unlikely to explain the first peak in fracture risk that occurred three years after surgery.

The increase in fracture risk at sites typically seen in osteoporosis is consistent with studies showing that bone loss occurs at most osteoporotic sites after bariatric surgery—namely, the forearm, hip, femoral neck, and spine.^{23 45} Also, markers of bone turnover, and particularly of bone resorption, increase markedly and rapidly after bariatric surgery.^{3 39} These markers stay elevated in the long term, up to 10 years after biliopancreatic diversion in one study,⁸ even when weight has stabilized. This increase is also seen despite adequate calcium and vitamin D supplementation and normal parathyroid hormone concentrations.^{2 46} Altogether, these results imply that other factors are involved and that the increase in bone remodeling seen after bariatric surgery is likely to be multifactorial. Several mechanisms have

been proposed, but their relative importance remains unclear and likely depends on the type of bariatric procedure. Nutritional factors are probably involved, as well as factors associated with weight loss and with anatomical changes induced by surgery. One recent study showed that sclerostin concentrations, which are increased after surgery owing to mechanical unloading, correlate with the increase in bone loss at the lumbar spine, total hip, and total body.¹⁶ The effect on bone of changes in hormonal factors associated with weight loss, such as the diminution of leptin and estrogen concentrations and the increase in adiponectin concentrations, is complex and remains to be clarified in humans, especially after bariatric surgery. Reduced peripheral leptin and estrogen concentrations could lead to an increase in bone resorption.^{18 39 47} On the other hand, although adiponectin decreased osteoclastogenesis and promoted osteoblastogenesis in vivo and in vitro, clinical studies showed an inverse association between adiponectin concentrations and bone mineral density.^{2 17 18} Similarly, the roles of ghrelin, a hormone secreted by the stomach that promotes osteoblast function and bone formation, and gut hormones such as glucagon-like peptide 1 and peptide YY in the alteration of bone metabolism after surgery are unknown.^{3 18} Other factors such as metabolic acidosis could also be implicated in the bone loss seen after bariatric surgery by increasing urinary calcium and by activating osteoclast activity.^{48 49} Finally, physical activity may be increased after surgery, possibly leading to more traumatic fractures.

Regarding the effect of different types of bariatric surgery on fracture risk, the results of published studies are in line with our findings. We found that biliopancreatic diversion, a mixed malabsorptive and restrictive procedure, was associated with an increased risk of fracture and that adjustable gastric banding was not.⁹⁻¹¹ It seems plausible that surgeries that include a malabsorptive component lead to greater bone loss than do purely restrictive procedures, as they induce greater weight loss and are more likely to cause deficiencies in nutrients that are important for bone health, including calcium, vitamin D, and protein.^{23 29 50} After all bariatric surgeries, especially mixed malabsorptive and restrictive procedures, clinical guidelines recommend supplementation with multivitamins, calcium, and vitamin D, ensuring adequate protein intake, and encouraging aerobic physical activity and strength training.⁵¹ However, the efficacy of these interventions relies on long term adherence, which at least for multivitamin use was reported to be poor in both adolescents and adults (30% and 50%, respectively).^{52 53} Moreover, a recent survey showed that healthcare professionals who take care of bariatric patients often do not follow recommendations on multivitamin, calcium, and vitamin D supplementation.⁵⁴ Unfortunately, we could not assess compliance with supplement and physical activity recommendations in our study. However, vitamin D deficiency was reported to be very low after biliopancreatic diversion in Quebec,⁵⁵ so compliance with vitamin D supplements does not seem to be the main factor explaining our results, at least for this procedure. Nevertheless, our results emphasize the importance of reinforcing adherence of patients and bariatric centers to clinical guidelines. A recently published prospective interventional study showed that a multimodal approach including calcium citrate, vitamin D, and protein supplements, combined with Nordic walking (45 minutes three times a week) and strength perseverance and equipment training (30 minutes twice

a week) for two years resulted in a lower decrease in lean body mass as well as in bone mineral density at the lumbar spine, hip, and femoral neck and a lower increase in bone turnover markers and parathyroid hormone in patients undergoing Roux-en-Y gastric bypass and sleeve gastrectomy.⁴⁶ Although no evidence yet shows that this approach reduces fracture risk, it certainly contributes to limiting postoperative muscle and bone loss. Good quality randomized controlled trials are needed to delineate the best strategy to adopt to minimize the effect of bariatric surgery on bone. In addition, as long term benefits of bariatric surgery on reduction of comorbidities and mortality, improved quality of life, and reduced healthcare costs have been well demonstrated over the past 20 years,⁵⁶⁻⁵⁸ and as randomized controlled trials have confirmed the superiority of bariatric surgery over medical treatment,⁵⁹⁻⁶¹ the risk of bone fracture after surgery must be balanced against these well described long term health benefits.

Strengths and limitations of study

Our study has several strengths. Firstly, this is one of the very few studies that have assessed the hard outcome of fracture after bariatric surgery and, most importantly, our sample size is by far the largest to date, enabling us to assess fracture risk by site. We are also confident that fractures and study groups were correctly identified, as we used a validated algorithm for fracture identification, intervention codes for bariatric surgery were repeated in both the PCD and Med-Echo, and stringent criteria were established to identify obese people. Furthermore, the use of healthcare administrative databases to identify obese people has been shown to have a good positive predictive value.⁶²

The study does, however, have limitations. The bariatric and the obese groups were not matched for body mass index, as this information was not available in the databases. This could have resulted in the group of obese controls being less obese and having fewer comorbidities than the bariatric group, which could partly explain the difference in fracture risk observed between these groups at baseline and follow-up. However, the fact that fracture sites changed after bariatric surgery suggests that the increased baseline fracture risk in the bariatric group is not the sole factor explaining the higher risk of fracture after bariatric surgery. Although we acknowledge that the impossibility of assessing body mass index in each group is an important limitation of our study, we think that both comparator groups are still valuable as they provide a gradient of obesity across the groups. In an attempt to bypass this limitation, we also compared each group with itself after versus before the index date. In addition, surgical subgroups were not necessarily comparable in terms of body mass index and comorbidities, which could partly explain differences in fracture risk among bariatric procedures. Moreover, we did not exclude patients with a history of fracture who could have had an underlying secondary cause of osteoporosis before surgery. We decided to include all patients undergoing bariatric surgery to ensure that this population was representative of the bariatric population. Previous fracture history or risk factors for osteoporosis are not contraindications for surgery, and previous history of fracture is a strong risk factor for future fracture. As such, excluding patients with a previous fracture history would

exclude patients who are at high risk of fracture after bariatric surgery. In addition, only clinical spine fractures were identified in the databases, leading to an underestimation of fractures at this site. Another limitation is that the level of trauma and several important confounders that may affect bone health or risk of fracture or falls were not assessed, including drugs, physical activity, weight loss, smoking, and alcohol use. Finally, as reliable codification of bariatric procedures in Med-Echo and the PCD was not available until 2006, the follow-up for sleeve gastrectomy was short and the number of Roux-en-Y gastric bypasses was small, precluding us from drawing firm conclusions on fracture risk with these procedures. Also, the great majority of our study population had a European background, and results of this study may not be generalizable to other ethnic groups.

3.3.7 Conclusions and policy implications

In conclusion, severely obese patients undergoing bariatric surgery are more susceptible to fracture than are obese and non-obese people, and this risk remains higher after surgery. Moreover, fracture risk is site specific in this group before and after surgery. Bariatric surgery seems to have a limited effect on risk of lower limb fracture, but it seems to increase susceptibility for fracture sites typically seen in osteoporosis. Although our study suggests that biliopancreatic diversion is associated with an increased fracture risk and adjustable gastric banding is not, we could not make conclusions about fracture risk associated with sleeve gastrectomy and Roux-en-Y gastric bypass owing to short follow-up and small number of patients. To minimize the effect of bariatric surgery on bone, guidelines should be followed and the importance of adherence to supplements and physical activity should be reinforced among patients and healthcare professionals. A referral to a bone specialist should be considered in cases in which fracture risk is high before surgery or when the biochemical parameters do not normalize or a fracture occurs after surgery. Finally, it is important to weigh the benefits and risks of surgery for a given patient in order to propose the type of surgery that is best suited to the patient, as the efficacy of bariatric surgeries differs in terms of resolution of comorbidities associated with obesity.⁶¹ More studies that aim at understanding the mechanisms underlying the increased risk of fracture and at evaluating the efficacy of preventive and therapeutic strategies to reduce the effect of bariatric surgery on bone are needed given the paucity of evidence based guidelines in this area.

We are grateful to Patricia Lamontagne (Institut national de santé publique du Québec, Quebec City, Canada) and Mohsen Agharazii (CHU de Québec Research Centre, Quebec City, Canada), who provided input and helpful comments on the manuscript.

Contributors: CG and SJ had the idea for the study. CG, SJ, SL, and FM-W designed the study. SJ and PG did the statistical analyses. CG, SJ, CR, SL, PG, and FM-W interpreted the findings. CR, CG, and SJ wrote the first draft of

the manuscript and revised subsequent versions. The other authors provided input, expertise, and critical review of the paper. All authors read and approved the final version of the paper. CG, SJ, and PG are the guarantors.

Funding: CR is supported by a scholarship from the Department of Medicine, Laval University and from the Fondation du CHU de Québec. CG and FM-W are supported by scholarships from the Fonds de la recherche du Québec-Santé (FRQ-S). FM-W is also supported by a scholarship from the KRESCENT program of the Kidney Foundation of Canada.

Competing interests: All authors have completed the ICMJE uniform disclosure form at www.icmje.org/coi_disclosure.pdf (available on request from the corresponding author) and declare: no support from any organisation for the submitted work; LB has received grants from Johnson and Johnson, Valen Tx, and GI Windows; LM has received honorariums (speakers' fees) from Amgen, Abbvie, Eli Lilly, and Britsol Myers Squibb, as well as research equipment from Roche Diagnostics Canada; CG has been a member of advisory boards for Amgen and Eli Lilly; LB has been a member of advisory board for GI Windows; no other relationships or activities that could appear to have influenced the submitted work.

Ethical approval: Not needed.

Data sharing: Additional data from the study are available from the corresponding author at claudia.gagnon@crchudequebec.ulaval.ca.

Transparency statement: The lead author affirms that this manuscript is an honest, accurate, and transparent account of the study being reported; that no important aspects of the study have been omitted; and that any discrepancies from the study as planned (and, if relevant, registered) have been explained.

3.3.8 Bibliography

- 1 Angrisani L, Santonicola A, Iovino P, Formisano G, Buchwald H, Scopinaro N. Bariatric Surgery Worldwide 2013. *Obes Surg* 2015;25:1822-32.
- 2 Bruno C, Fulford AD, Potts JR, et al. Serum markers of bone turnover are increased at six and 18 months after Roux-en-Y bariatric surgery: correlation with the reduction in leptin. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:159-66.
- 3 Scibora LM. Skeletal effects of bariatric surgery: examining bone loss, potential mechanisms and clinical relevance. *Diabetes Obes Metab* 2014;16:1204-13.
- 4 Coates PS, Fernstrom JD, Fernstrom MH, Schauer PR, Greenspan SL. Gastric bypass surgery for morbid obesity leads to an increase in bone turnover and a decrease in bone mass. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:1061-5.
- 5 Yu EW, Bouxsein ML, Putman MS, et al. Two-year changes in bone density after Roux-en-Y gastric bypass surgery. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100:1452-9.
- 6 Compston JE, Vedi S, Gianetta E, Watson G, Civalleri D, Scopinaro N. Bone histomorphometry and vitamin D status after biliopancreatic bypass for obesity. *Gastroenterology* 1984;87:350-6.
- 7 Parfitt AM, Pødenphant J, Villanueva AR, Frame B. Metabolic bone disease with and without osteomalacia after intestinal bypass surgery: a bone histomorphometric study. *Bone* 1985;6:211-20.
- 8 Marceau P, Biron S, Lebel S, et al. Does bone change after biliopancreatic diversion? *J Gastrointest Surg* 2002;6:690-8.
- 9 Nakamura KM, Haglund EG, Clowes JA, et al. Fracture risk following bariatric surgery: a population-based study. *Osteoporos Int* 2014;25:151-8.
- 10 Lalmohamed A, de Vries F, Bazelier MT, et al. Risk of fracture after bariatric surgery in the United Kingdom: population based, retrospective cohort study. *BMJ* 2012;345:e5085.
- 11 Lu CW, Chang YK, Chang HH, et al. Fracture Risk After Bariatric Surgery: A 12-Year Nationwide Cohort Study. *Medicine (Baltimore)* 2015;94:e2087.
- 12 Corbeil P, Simoneau M, Rancourt D, Tremblay A, Teasdale N. Increased risk for falling associated with obesity: mathematical modeling of postural control. *IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng* 2001;9:126-36.
- 13 Epstein S, Defeudis G, Manfrini S, Napoli N, Pozzilli P; Scientific Committee of the First International Symposium on Diabetes and Bone. Diabetes and disordered bone metabolism (diabetic osteodystrophy): time for recognition. *Osteoporos Int* 2016;27:1931-51.
- 14 Grethen E, McClintock R, Gupta CE, et al. Vitamin D and hyperparathyroidism in obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:1320-6.
- 15 Sánchez A, Rojas P, Basfi-Fer K, et al. Micronutrient Deficiencies in Morbidly Obese Women Prior to Bariatric Surgery. *Obes Surg* 2016;26:361-8.
- 16 Muschitz C, Kocijan R, Marterer C, et al. Sclerostin levels and changes in bone metabolism after bariatric surgery. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100:891-901.
- 17 Carrasco F, Ruz M, Rojas P, et al. Changes in bone mineral density, body composition and adiponectin levels in morbidly obese patients after bariatric surgery. *Obes Surg* 2009;19:41-6.
- 18 Folli F, Sabowitz BN, Schwesinger W, Fanti P, Guardado-Mendoza R, Muscogiuri G. Bariatric surgery and bone disease: from clinical perspective to molecular insights. *Int J Obes (Lond)* 2012;36:1373-9.
- 19 Duan Y, De Luca V, Seeman E. Parathyroid hormone deficiency and excess: similar effects on trabecular bone but differing effects on cortical bone. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:718-22.
- 20 Silverberg SJ, Shane E, de la Cruz L, et al. Skeletal disease in primary hyperparathyroidism. *J Bone Miner Res* 1989;4:283-91.
- 21 Fleischer J, Stein EM, Bessler M, et al. The decline in hip bone density after gastric bypass surgery is associated with extent of weight loss. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:3735-40.

- 22 Heber D, Greenway FL, Kaplan LM, Livingston E, Salvador J, Still C; Endocrine Society. Endocrine and nutritional management of the post-bariatric surgery patient: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:4823-43.
- 23 Johnson JM, Maher JW, Samuel I, Heitshusen D, Doherty C, Downs RW. Effects of gastric bypass procedures on bone mineral density, calcium, parathyroid hormone, and vitamin D. *J Gastrointest Surg* 2005;9:1106-10, discussion 1110-1.
- 24 Blais C, Sirois C, Rochette L, et al. Le Système Intégré de Surveillance des Maladies Chroniques du Québec (SISMACQ) : une approche novatrice. *Chronic Dis Inj Can* 2014;34:247-56.
- 25 Pampalon R, Hamel D, Gamache P, Philibert MD, Raymond G, Simpson A. An area-based material and social deprivation index for public health in Québec and Canada. *Can J Public Health* 2012;103(Suppl 2):S17-22
- 26 Quan H, Sundararajan V, Halfon P, et al. Coding algorithms for defining comorbidities in ICD-9-CM and ICD-10 administrative data. *Med Care* 2005;43:1130-9.
- 27 Klabunde CN, Potosky AL, Legler JM, Warren JL. Development of a comorbidity index using physician claims data. *J Clin Epidemiol* 2000;53:1258-67.
- 28 Golob AL, Laya MB. Osteoporosis: screening, prevention, and management. *Med Clin North Am* 2015;99:587-606.
- 29 Soltani S, Hunter GR, Kazemi A, Shab-Bidar S. The effects of weight loss approaches on bone mineral density in adults: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Osteoporos Int* 2016; Epub ahead of print.
- 30 Lebel S, Dion G, Marceau S, Biron S, Robert M, Biertho L. Clinical outcomes of duodenal switch with a 200-cm common channel: a matched, controlled trial. *Surg Obes Relat Dis* 2016;S1550-7289(16)00019-8; Epub ahead of print.
- 31 Robert M, Belanger P, Hould FS, Marceau S, Tchernof A, Biertho L. Should metabolic surgery be offered in morbidly obese patients with type I diabetes? *Surg Obes Relat Dis* 2015;11:798-805.
- 32 Baillot A, Mampuya WM, Dionne IJ, Comeau E, Méziat-Burdin A, Langlois MF. Impacts of Supervised Exercise Training in Addition to Interdisciplinary Lifestyle Management in Subjects Awaiting Bariatric Surgery: a Randomized Controlled Study. *Obes Surg* 2016; Epub ahead of print.
- 33 Johansson H, Kanis JA, Odén A, et al. A meta-analysis of the association of fracture risk and body mass index in women. *J Bone Miner Res* 2014;29:223-33.
- 34 Sundh D, Rudäng R, Zoulakis M, Nilsson AG, Darelid A, Lorentzon M. A High Amount of Local Adipose Tissue Is Associated With High Cortical Porosity and Low Bone Material Strength in Older Women. *J Bone Miner Res* 2016;31:749-57.
- 35 Compston J. Obesity and bone. *Curr Osteoporos Rep* 2013;11:30-5.
- 36 Compston JE, Flahive J, Hosmer DW, et al; GLOW Investigators. Relationship of weight, height, and body mass index with fracture risk at different sites in postmenopausal women: the Global Longitudinal study of Osteoporosis in Women (GLOW). *J Bone Miner Res* 2014;29:487-93.
- 37 Armstrong ME, Cairns BJ, Banks E, Green J, Reeves GK, Beral V; Million Women Study Collaborators. Different effects of age, adiposity and physical activity on the risk of ankle, wrist and hip fractures in postmenopausal women. *Bone* 2012;50:1394-400.
- 38 Prieto-Alhambra D, Premaor MO, Fina Avilés F, et al. The association between fracture and obesity is site-dependent: a population-based study in postmenopausal women. *J Bone Miner Res* 2012;27:294-300.
- 39 Hage MP, El-Hajj Fuleihan G. Bone and mineral metabolism in patients undergoing Roux-en-Y gastric bypass. *Osteoporos Int* 2014;25:423-39.

- 40 Stein EM, Carrelli A, Young P, et al. Bariatric surgery results in cortical bone loss. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:541-9.
- 41 Berarducci A, Haines K, Murr MM. Incidence of bone loss, falls, and fractures after Roux-en-Y gastric bypass for morbid obesity. *Appl Nurs Res* 2009;22:35-41.
- 42 Ikramuddin S, Billington CJ, Lee WJ, et al. Roux-en-Y gastric bypass for diabetes (the Diabetes Surgery Study): 2-year outcomes of a 5-year, randomised, controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015;3:413-22.
- 43 Chaston TB, Dixon JB, O'Brien PE. Changes in fat-free mass during significant weight loss: a systematic review. *Int J Obes (Lond)* 2007;31:743-50.
- 44 Tarantino U, Piccirilli E, Fantini M, Baldi J, Gasbarra E, Bei R. Sarcopenia and fragility fractures: molecular and clinical evidence of the bone-muscle interaction. *J Bone Joint Surg Am* 2015;97:429-37.
- 45 Yu EW. Bone metabolism after bariatric surgery. *J Bone Miner Res* 2014;29:1507-18.
- 46 Muschitz C, Kocijan R, Haschka J, et al. The Impact of Vitamin D, Calcium, Protein Supplementation, and Physical Exercise on Bone Metabolism After Bariatric Surgery: The BABS Study. *J Bone Miner Res* 2016;31:672-82.
- 47 Karsenty G. Convergence between bone and energy homeostases: leptin regulation of bone mass. *Cell Metab* 2006;4:341-8.
- 48 Abegg K, Gehring N, Wagner CA, et al. Roux-en-Y gastric bypass surgery reduces bone mineral density and induces metabolic acidosis in rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2013;305:R999-1009.
- 49 Canales BK, Schafer AL, Shoback DM, Carpenter TO. Gastric bypass in obese rats causes bone loss, vitamin D deficiency, metabolic acidosis, and elevated peptide YY. *Surg Obes Relat Dis* 2014;10:878-84.
- 50 Piché ME, Auclair A, Harvey J, Marceau S, Poirier P. How to choose and use bariatric surgery in 2015. *Can J Cardiol* 2015;31:153-66.
- 51 Mechanick JI, Youdim A, Jones DB, et al; American Association of Clinical Endocrinologists; Obesity Society; American Society for Metabolic & Bariatric Surgery. Clinical practice guidelines for the perioperative nutritional, metabolic, and nonsurgical support of the bariatric surgery patient--2013 update: cosponsored by American Association of Clinical Endocrinologists, The Obesity Society, and American Society for Metabolic & Bariatric Surgery. *Obesity (Silver Spring)* 2013;21(Suppl 1):S1-27.
- 52 Modi AC, Zeller MH, Xanthakos SA, Jenkins TM, Inge TH. Adherence to vitamin supplementation following adolescent bariatric surgery. *Obesity (Silver Spring)* 2013;21:E190-5.
- 53 Cooper PL, Brearley LK, Jamieson AC, Ball MJ. Nutritional consequences of modified vertical gastroplasty in obese subjects. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1999;23:382-8.
- 54 Dunstan MJ, Molena EJ, Ratnasingham K, et al. Variations in oral vitamin and mineral supplementation following bariatric gastric bypass surgery: a national survey. *Obes Surg* 2015;25:648-55.
- 55 Marceau P, Biron S, Marceau S, et al. Long-Term Metabolic Outcomes 5 to 20 Years After Biliopancreatic Diversion. *Obes Surg* 2015;25:1584-93.
- 56 Kim J, Eisenberg D, Azagury D, Rogers A, Campos GM. American Society for Metabolic and Bariatric Surgery position statement on long-term survival benefit after metabolic and bariatric surgery. *Surg Obes Relat Dis* 2016;12:453-9.
- 57 Sjöström L, Gummesson A, Sjöström CD, et al; Swedish Obese Subjects Study. Effects of bariatric surgery on cancer incidence in obese patients in Sweden (Swedish Obese Subjects Study): a prospective, controlled intervention trial. *Lancet Oncol* 2009;10:653-62.
- 58 Sjöström L, Narbro K, Sjöström CD, et al; Swedish Obese Subjects Study. Effects of bariatric surgery on mortality in Swedish obese subjects. *N Engl J Med* 2007;357:741-52.
- 59 Courcoulas AP, Belle SH, Neiberg RH, et al. Three-Year Outcomes of Bariatric Surgery vs Lifestyle Intervention for Type 2 Diabetes Mellitus Treatment: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Surg* 2015;150:931-40.

- 60 Cummings DE, Arterburn DE, Westbrook EO, et al. Gastric bypass surgery vs intensive lifestyle and medical intervention for type 2 diabetes: the CROSSROADS randomised controlled trial. *Diabetologia* 2016;59:945-53.
- 61 Sjöström CD, Lissner L, Wedel H, Sjöström L. Reduction in incidence of diabetes, hypertension and lipid disturbances after intentional weight loss induced by bariatric surgery: the SOS Intervention Study. *Obes Res* 1999;7:477-84.
- 62 Martin BJ, Chen G, Graham M, Quan H. Coding of obesity in administrative hospital discharge abstract data: accuracy and impact for future research studies. *BMC Health Serv Res* 2014;14:70.

3.3.9 Legends to figures

Fig 1 Hazard function representing non-adjusted fracture risk over time for each group

Fig 2 Change in fracture risk after versus before surgery (or index date) within each group for all fractures and by fracture site. Data are presented as relative risk (95% CI) adjusted for duration of follow-up, age in middle of period, material and social deprivation, area of residence, history of fracture, and number of comorbidities in previous five years, using multivariate Poisson regression model for clustered data

Fig 3 Non-adjusted fracture-free survival rate by site and by group

Fig 4 Non-adjusted fracture-free survival rate (all fractures) by group and by type of bariatric procedure (for period between 2006 and 2014). Although fracture-free survival rate appears similar in adjustable gastric banding group to non-obese and obese groups, it is decreasing more rapidly in biliopancreatic diversion and Roux-en-Y gastric bypass groups. Follow-up time for sleeve gastrectomy is too short to draw conclusions

3.3.10 Tables

Table 1 Baseline characteristics of groups. Values are numbers (percentages) unless stated otherwise

Characteristics	Bariatric (n=12 676)	Obese (n=38 028)	Non-obese (n=126 760)	P value*
Women	9169 (72.3)	27 507 (72.3)	91 680 (72.3)	1.00
Mean (SD) age, years	42.6 (11)	42.7 (11)	42.6 (11)	0.22
Area of residence:				
Montreal census metropolitan area	4653 (36.7)	20 647 (54.3)	59 363 (46.8)	
Other census metropolitan area (≥100 000 inhabitants)	2556 (20.2)	8697 (22.9)	25 672 (20.3)	
Census agglomeration areas (between 10 000 and 100 000 inhabitants)	2472 (19.5)	3557 (9.4)	15 063 (11.9)	<0.001
Small towns and rural areas	2926 (23.1)	4994 (13.1)	25 527 (20.1)	
Missing	69 (0.5)	133 (0.3)	1135 (0.9)	
Fifth of material deprivation†:				
1 (more privileged)	1566 (12.4)	7562 (19.9)	25 473 (20.1)	
2	2308 (18.2)	8209 (21.6)	25 417 (20.1)	
3	2578 (20.3)	7867 (20.7)	24 402 (19.3)	<0.001
4	2839 (22.4)	7265 (19.1)	23 883 (18.8)	
5 (more disadvantaged)	2920 (23.0)	5937 (15.6)	22 570 (17.8)	
Missing	465 (3.7)	1188 (3.1)	5015 (4.0)	
Fifth of social deprivation†:				
1 (more privileged)	2362 (18.6)	7809 (20.5)	25 342 (20.0)	
2	2408 (19.0)	7483 (19.7)	25 369 (20.0)	
3	2548 (20.1)	7444 (19.6)	24 580 (19.4)	<0.001
4	2408 (19.0)	7337 (19.3)	23 614 (18.6)	
5 (more disadvantaged)	2485 (19.6)	6767 (17.8)	22 840 (18.0)	
Missing	465 (3.7)	1188 (3.1)	5015 (4.0)	
History of fracture (before index date)	1326 (10.5)	3065 (8.1)	8329 (6.6)	<0.001
No of comorbidities‡:				
None	3886 (30.7)	20 549 (54.0)	86 039 (67.9)	
1-2	6949 (54.8)	15 455 (40.6)	37 785 (29.8)	<0.001
≥3	1841 (14.5)	2024 (5.3)	2936 (2.3)	
Type of comorbidities (most prevalent) ‡:				
Cardiovascular disease§	873 (6.9)	1389 (3.7)	2921 (2.3)	<0.001
Hypertension	3757 (29.6)	5798 (15.2)	9411 (7.4)	<0.001
Chronic pulmonary disease	2452 (19.3)	4136 (10.9)	7867 (6.2)	<0.001
Diabetes	3950 (31.2)	3129 (8.2)	4117 (3.2)	<0.001
Hypothyroidism	799 (6.3)	2080 (5.5)	4488 (3.5)	<0.001
Renal failure	157 (1.2)	131 (0.3)	280 (0.2)	<0.001
Depression	2775 (21.9)	5542 (14.6)	12 650 (10.0)	<0.001
Osteoporosis	65 (0.5)	485 (1.3)	1819 (1.4)	<0.001

*For difference between groups, using χ^2 test for age and sex and univariate conditional multinomial regression for other characteristics.

†Based on six socioeconomic indicators: education level, employment rate, average income of population, living status (alone or not), marital status, and proportion of single parent families in population.

‡In previous five years.

§Includes heart failure, cardiac arrhythmias, valvular disease, pulmonary circulation disorders, and peripheral vascular disorders.

Table 2 Relative risks of fracture between groups by period

Groups	Period before surgery (or index date)			Period after surgery (or index date)		
	No (%) with fractures	Unadjusted RR (95% CI)	Adjusted RR* (95% CI)	No (%) with fractures	Unadjusted RR (95% CI)	Adjusted RR* (95% CI)
Bariatric group (n=12 676)	1326 (10.5)	1.65 (1.55 to 1.76)	1.30 (1.21 to 1.39)	514 (4.1)	1.85 (1.68 to 2.04)	1.44 (1.29 to 1.59)
Obese group (n=38 028)	3065 (8.1)	1.22 (1.17 to 1.27)	1.18 (1.13 to 1.23)	1013 (2.7)	1.13 (1.04 to 1.21)	1.04 (0.96 to 1.12)
Non-obese group (n=126 760)	8329 (6.6)	Reference	Reference	3008 (2.4)	Reference	Reference
P value†	----	<0.001	<0.001	----	<0.001	<0.001

RR=relative risk.

*Adjusted for duration of follow-up, material and social deprivation, area of residence, history of fractures (analysis for period after index date only), and number of comorbidities in previous five years, using multivariate conditional Poisson regression model.

†Type III P value for group variable.

Table 3 Distribution of fracture sites between groups by period. Values are numbers (percentages)

Fracture sites	Period before surgery (or index date)			Period after surgery (or index date)		
	Bariatric (n=12 676)	Obese (n=38 028)	Non-obese (n=126 760)	Bariatric (n=12 676)	Obese (n=38 028)	Non-obese (n=126 760)
All fractures	1639	3630	9760	621	1145	3375
Distal lower limb (knee, foot, ankle, and tibia/fibula)	1053 (64.2)	2149 (59.2)	4800 (49.2)	233 (37.5)	625 (54.6)	1585 (47.0)
Clinical spine	49 (3.0)	107 (2.9)	367 (3.8)	26 (4.2)	39 (3.4)	124 (3.7)
Pelvis, hip, and femur	73 (4.5)	151 (4.2)	426 (4.4)	76 (12.2)	83 (7.2)	247 (7.3)
Upper limb (shoulder, humerus, elbow, forearm, and wrist)	464 (28.3)	1223 (33.7)	4167 (42.7)	286 (46.1)	398 (34.8)	1419 (42.0)

Table 4 Relative risks of fracture between groups by fracture site and period

Groups	Period before surgery (or index date)		Period after surgery (or index date)	
	Unadjusted RR (95% CI)	Adjusted RR* (95% CI)	Unadjusted RR (95% CI)	Adjusted RR* (95% CI)
Distal lower limb (knee, foot, ankle, and tibia/fibula)				
Bariatric group (n=12 676)	2.15 (1.99 to 2.32)	1.71 (1.57 to 1.85)	1.47 (1.26 to 1.72)	1.15 (0.98 to 1.35)
Obese group (n=38 028)	1.46 (1.38 to 1.55)	1.43 (1.35 to 1.52)	1.30 (1.18 to 1.44)	1.21 (1.09 to 1.34)
Non-obese group (n=126 760)	Reference	Reference	Reference	Reference
P value†	<0.001	<0.001	<0.001	0.001
Clinical spine				
Bariatric group (n=12 676)	1.33 (0.97 to 1.82)	0.81 (0.58 to 1.13)	2.14 (1.40 to 3.28)	1.70 (1.06 to 2.73)
Obese group (n=38 028)	0.96 (0.77 to 1.20)	0.88 (0.70 to 1.11)	1.03 (0.70 to 1.52)	1.00 (0.68 to 1.49)
Non-obese group (n=126 760)	Reference	Reference	Reference	Reference
P value†	0.25	0.31	0.03	0.15
Pelvis, hip, and femur				
Bariatric group (n=12 676)	1.76 (1.30 to 2.38)	1.08 (0.78 to 1.49)	3.12 (2.35 to 4.14)	1.88 (1.37 to 2.58)
Obese group (n=38 028)	1.16 (0.94 to 1.44)	1.05 (0.84 to 1.31)	1.11 (0.84 to 1.47)	0.90 (0.67 to 1.21)
Non-obese group (n=126 760)	Reference	Reference	Reference	Reference
P value†	0.009	0.84	<0.001	0.001
Upper limb (shoulder, humerus, elbow, forearm, and wrist)				
Bariatric group (n=12 676)	1.11 (1.00 to 1.23)	0.89 (0.80 to 1.00)	2.03 (1.77 to 2.34)	1.65 (1.42 to 1.91)
Obese group (n=38 028)	0.96 (0.90 to 1.03)	0.93 (0.87 to 1.00)	0.95 (0.84 to 1.08)	0.90 (0.80 to 1.02)
Non-obese group (n=126 760)	Reference	Reference	Reference	Reference
P value†	0.07	0.04	<0.001	<0.001

RR=relative risk.

*Adjusted for duration of follow-up, material and social deprivation, area of residence, history of fracture (period after index date only), and number of comorbidities in previous five years, using multivariate conditional Poisson regression model.

†Type III P value for group variable.

Table 5 Relative risks of fracture by type of bariatric procedure (for period between 2006 and 2014)

Groups	Period before surgery (or index date)				Period after surgery (or index date)			
	No (%) with fractures	Unadjusted RR (95% CI)	Adjusted RR* (95% CI)	P value	No (%) with fractures	Unadjusted RR (95% CI)	Adjusted RR* (95% CI)	P value
Adjustable gastric banding (n=3887)	467 (12.0)	1.83 (1.65 to 2.04)	1.50 (1.34 to 1.68)	<0.001	80 (2.1)	1.43 (1.10 to 1.86)	1.08 (0.83 to 1.39)	0.58
Sleeve gastrectomy (n=2554)	310 (12.1)	1.50 (1.32 to 1.71)	1.16 (1.01 to 1.33)	0.04	35 (1.4)	1.76 (1.17 to 2.64)	1.27 (0.86 to 1.88)	0.23
Roux-en-Y gastric bypass (n=873)	99 (11.3)	1.64 (1.32 to 2.04)	1.17 (0.91 to 1.51)	0.23	23 (2.6)	1.54 (0.96 to 2.46)	1.13 (0.67 to 1.92)	0.65
Biliopancreatic diversion (n=1986)	212 (10.7)	1.61 (1.38 to 1.88)	1.20 (1.01 to 1.42)	0.04	94 (4.7)	2.26 (1.81 to 2.83)	1.60 (1.25 to 2.03)	<0.001
Obese group (n=27 900)	2463 (8.8)	1.20 (1.14 to 1.26)	1.18 (1.12 to 1.24)	<0.001	514 (1.8)	1.21 (1.09 to 1.34)	1.12 (1.00 to 1.25)	0.004
Non-obese group (n=93 000)	6798 (7.3)	Reference	Reference		1422 (1.5)	Reference	Reference	

RR=relative risk.

*Adjusted for duration of follow-up, material and social deprivation, area of residence, history of fracture (period after index date only), and number of comorbidities in previous five years, using multivariate conditional Poisson regression model.

3.3.11 Figures

Figure 1:

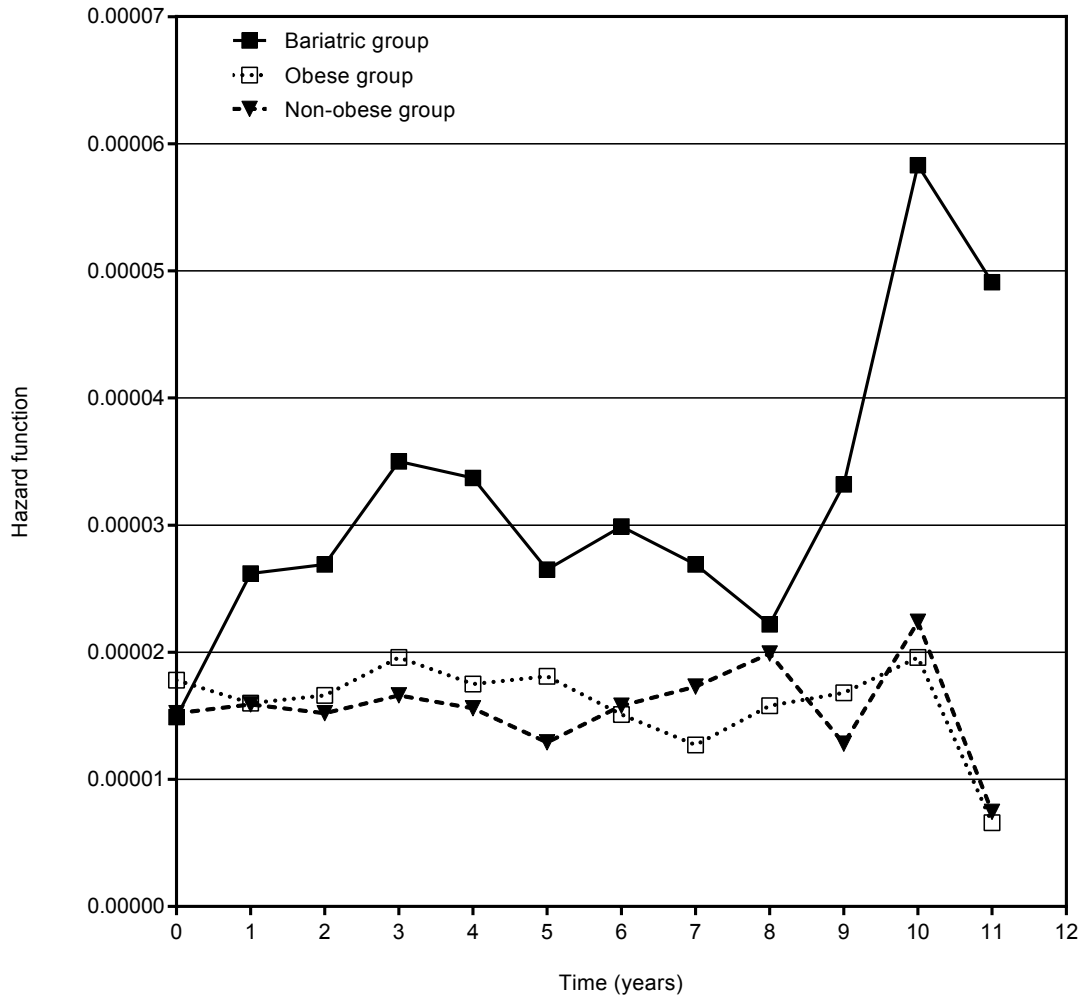


Figure 2:

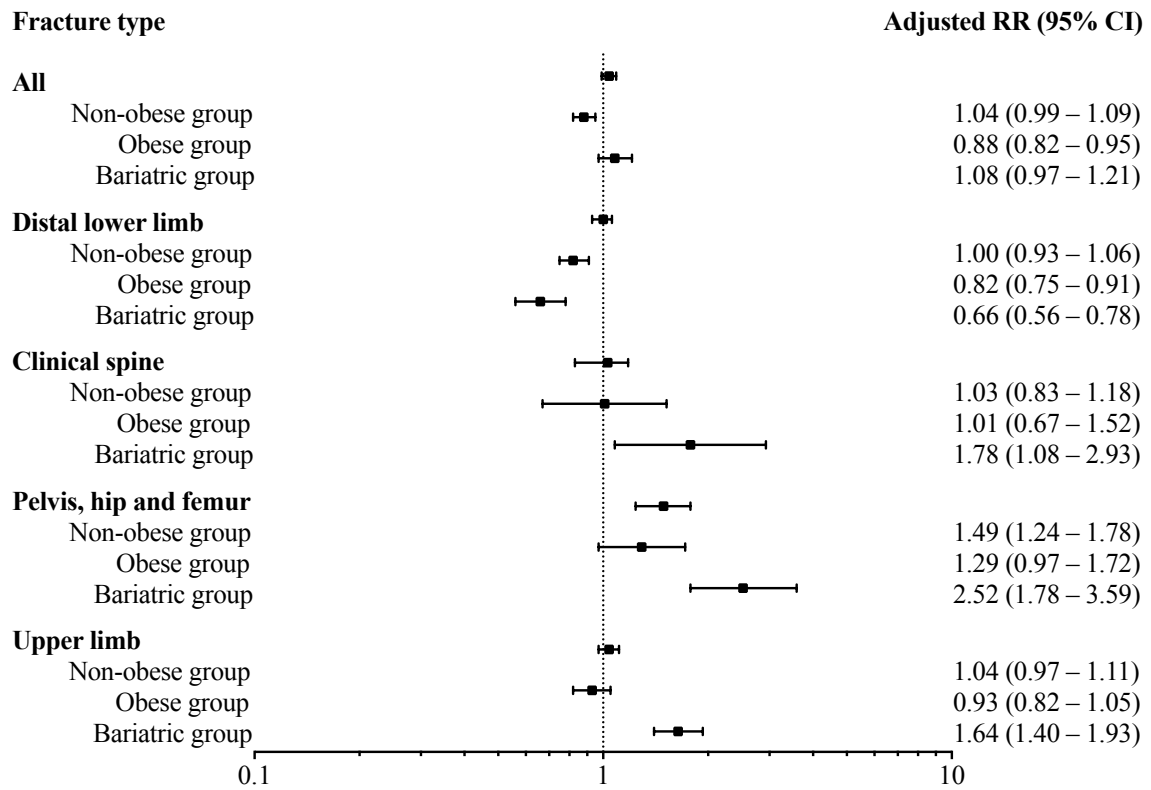


Figure 3:

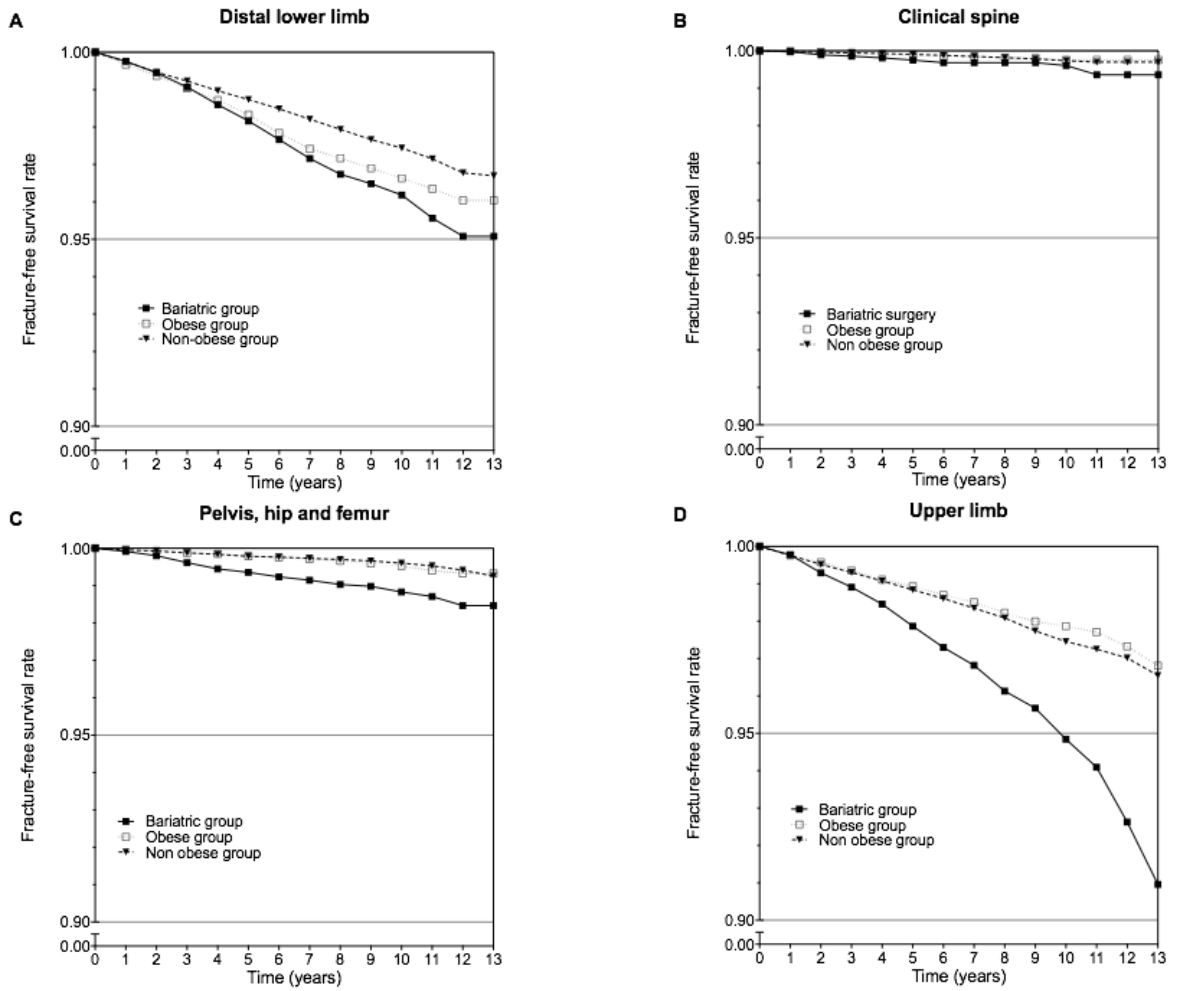
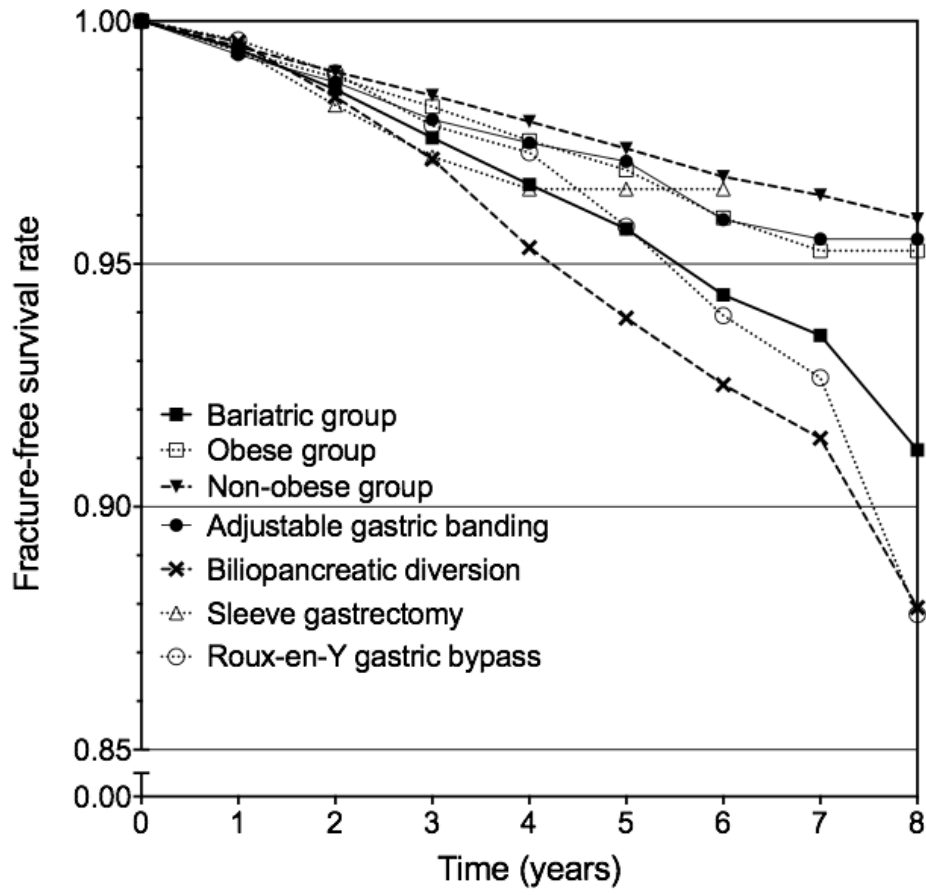


Figure 4:



3.3.12 Supplemental data

Appendix 1. List of diagnostic, intervention, and medical service billing codes used to select individuals in the three groups.

Obesity	ICD-9-CM diagnostic codes	ICD-10-CA diagnostic codes
	278.0 and 278.9	E65-E66
Bariatric surgery	CCP (ICD-9) intervention codes¹	CCI (ICD-10) intervention codes¹
	5693: Gastric partition for obesity	1.NF.78: Repair by decreasing size, stomach
	5694: Insertion of gastric bubble or balloon	1.NF.78.XP: using vertical banded technique, open approach
	5559: Partial gastrectomy with anastomosis to esophagus	1.NF.78.EJ: using adjustable banding technique, endoscopic (laparoscopic) approach
	5589: Other partial gastrectomy (not specified)	1.NF.78.XO: using vertical banded technique, endoscopic (laparoscopic) approach
		1.NF.78.WJ: using vertical (sleeve) gastrectomy technique, open approach
		1.NF.78.GB: using vertical (sleeve) gastrectomy technique, endoscopic (laparoscopic) approach
		1.NF.78.SH: using gastric bypass technique with gastroenterostomy [e.g. Roux-en-Y], open approach
		1.NF.78.DQ: using gastric bypass technique with gastroenterostomy [e.g. Roux-en-Y], endoscopic (laparoscopic) approach
		1.NF.78.SJ: using gastric bypass technique with gastroenterostomy and biliopancreatic bypass [to terminal ileum] [e.g. biliopancreatic diversion], open approach
		1.NF.78.DO: using gastric bypass technique with gastroenterostomy and biliopancreatic bypass [to terminal ileum] [e.g. biliopancreatic diversion], endoscopic (laparoscopic) approach
		1.NF.78.SI: using gastric bypass technique

with enteroenterostomy and biliopancreatic bypass [to terminal ileum] [e.g. duodenal switch], open approach

NF.78.DI: using gastric bypass technique with enteroenterostomy and biliopancreatic bypass [to terminal ileum] [e.g. duodenal switch], endoscopic (laparoscopic) approach

Bariatric surgery

Medical service billing codes²

- +05114 Partial or subtotal gastrectomy with vagotomy
 - +05115 Partial or subtotal gastrectomy without vagotomy
 - +5308 Biliopancreatic diversion including gastrectomy and all digestive anastomoses
 - +5309 Biliopancreatic diversion including gastrectomy and all digestive anastomoses with cholecystectomy, supplement
 - +05355 Gastroplasty for morbid obesity
 - +05305 Adjustable prosthetic gastroplasty including, when necessary, repair of hiatus hernia by closure of esophageal hiatus with diaphragmatic pillars plication and installation of subcutaneous reservoir and of its ulterior calibration.
 - +05527 Revision or exeresis of adjustable prosthetic and/or of catheter and its reservoir, all techniques, all approaches, under general anaesthesia.
 - +05526 Vertical sleeve gastrectomy for morbid obesity, all techniques, all approaches.
 - +05306 Gastric by-pass Roux-in-Y including all digestive anastomoses.
 - +05528 Second surgeon.
-

Appendix 2. Baseline characteristics of the patients by type of bariatric procedure (for the period between 2006 and 2014)

Characteristics	Adjustable gastric banding (n=3,887)	Sleeve gastrectomy (n=2,554)	Roux-en-Y gastric bypass (n=873)	Biliopancreatic diversion (n=1,986)	P value ¹
Duration of follow-up, years	3.1 (1.8-4.8)	1.3 (0.6-2.5)	2.7 (1.1-5.2)	4.4 (2.5-6.1)	
Women	2,894 (74.4)	1,768 (60.2)	622 (71.2)	1,385 (69.7)	<0.0001
Age, years	42.7 (11.6)	45.0 (11.4)	43.3 (10.5)	42.7 (10.7)	<0.0001
Area of residence					<0.0001
Montreal census metropolitan area	1,762 (45.3)	931 (36.5)	440 (50.4)	165 (8.3)	
Other census metropolitan area (≥100 000 inhabitants)	390 (10.0)	562 (22.0)	96 (11.0)	819 (41.2)	
Census agglomeration areas (between 10,000 and 100,000 inhabitants)	978 (25.2)	403 (15.8)	145 (16.6)	367 (18.5)	
Small towns and rural areas	750 (19.3)	652 (25.5)	192 (22.0)	624 (31.4)	
Missing	7 (0.2)	6 (0.2)	0 (0.0)	11 (0.6)	
Material deprivation ² , quintile					0.02
Q1 (more privileged)	508 (13.1)	285 (11.2)	79 (9.0)	251 (12.6)	
Q2	744 (19.1)	442 (17.3)	161 (18.4)	357 (18.0)	
Q3	782 (20.1)	525 (20.6)	184 (21.1)	398 (20.0)	
Q4	883 (22.7)	547 (21.4)	194 (22.2)	423 (21.3)	
Q5 (more disadvantaged)	848 (21.8)	638 (25.0)	222 (25.4)	484 (24.4)	
Missing	122 (3.1)	117 (4.6)	33 (3.8)	73 (3.7)	
Social deprivation ² , quintile					0.002
Q1 (more privileged)	766 (19.7)	473 (18.5)	134 (15.3)	405 (20.4)	
Q2	782 (20.1)	490 (19.2)	129 (14.8)	407 (20.5)	
Q3	751 (19.3)	508 (19.9)	185 (21.2)	414 (20.8)	
Q4	742 (19.1)	468 (18.3)	186 (21.3)	348 (17.5)	
Q5 (more disadvantaged)	724 (18.6)	498 (19.5)	206 (23.6)	339 (17.1)	
Missing	122 (3.1)	117 (4.6)	33 (3.8)	73 (3.7)	
History of fracture (prior to the index date)	467 (12.0)	310 (12.1)	99 (11.3)	212 (10.7)	<0.0001
Number of comorbidities ³					<0.0001
None	1,341 (34.5)	696 (27.3)	223 (25.5)	583 (29.4)	
1-2	2,094 (53.9)	1,403 (54.9)	500 (57.3)	1,125 (56.6)	
≥3	452 (11.6)	455 (17.8)	150 (17.2)	278 (14.0)	
Type of comorbidities ³					
Cardiovascular disease ⁴	193 (5.0)	243 (9.5)	56 (6.4)	153 (7.7)	0.002

Hypertension	1,057 (27.2)	755 (29.6)	247 (28.3)	577 (29.0)	0.44
Chronic pulmonary disease	641 (16.5)	469 (18.4)	172 (19.7)	361 (18.2)	0.42
Diabetes	976 (25.1)	966 (37.8)	367 (42.0)	737 (37.1)	<0.0001
Hypothyroidism	247 (6.3)	173 (6.8)	57 (6.5)	112 (5.6)	0.11
Renal failure	27 (0.7)	68 (2.7)	11 (1.3)	20 (1.0)	<0.0001
Depression	826 (21.3)	587 (23.0)	201 (23.0)	382 (19.2)	0.03
Osteoporosis	19 (0.5)	23 (0.9)	5 (0.5)	7 (0.4)	0.12

Data are presented as n (%), mean (SD) or median (IQR). ¹ For the difference between groups using chi-square test for age and sex and univariate conditional multinomial regression for other characteristics. ² Based on six socio-economic indicators: the education level, the employment rate, the average income of the population, the living status (alone or not), the marital status, and the proportion of single-parent families in the population. ³ In the past five years. ⁴ Includes heart failure, cardiac arrhythmias, valvular disease, pulmonary circulation disorders, peripheral vascular disorders.

4. Discussion

4.1 Résumé des résultats

Notre étude évaluant le risque fracturaire chez une population d'obèses ayant subi une chirurgie bariatrique a pu démontrer que les patients sévèrement obèses avant la chirurgie bariatrique avaient un risque de fracture supérieur aux obèses n'allant pas subir une telle chirurgie et aux individus non obèses. Nous avons également pu démontrer que leur risque fracturaire, tous sites confondus, était supérieur aux deux groupes contrôles après la chirurgie ainsi qu'à leur propre risque fracturaire pré-chirurgical. Notre étude est également la première à mettre en lumière le fait que le risque fracturaire est site-dépendant chez les individus obèses et que le profil de fracture se modifie après la chirurgie. En effet, le profil de fracture préopératoire étant un profil relié à l'obésité (avec une prédominance pour les fractures du membre inférieur distal et une susceptibilité moindre aux fractures du membre supérieur), qui se modifie en post-opératoire pour devenir un profil typiquement associé à l'ostéoporose (avec une augmentation du risque de fracture au membre supérieur, à la colonne vertébrale, au bassin, à la hanche et au fémur). Finalement, nous avons pu démontrer que le type de chirurgie influençait le risque fracturaire. L'AGB ne semblait pas être associée à un risque fracturaire accru alors que seule la BPD était associée à un risque fracturaire augmenté. Il ne nous a toutefois pas été possible de conclure sur le risque fracturaire après la SG et le RYGB.

4.2 Interprétation des résultats

Risque fracturaire associé à l'obésité sévère

Nos résultats concernant le risque fracturaire initial des trois cohortes sont en accord avec la littérature publiée sur l'IMC et le risque de fracture. Johansson *et al.* ont démontré, dans une méta-analyse évaluant le risque de fracture chez 398 610 femmes que, lorsqu'ajusté pour la DMO, un IMC élevé était associé à une augmentation faible, mais significative, du risque de fractures ostéoporotiques (*Hazard Ratio par 1 unité d'augmentation de l'IMC = 1,01; [IC 95 %, 1,01–1,02] p<0,001*)⁵². Des résultats similaires ont été obtenus chez les hommes⁹⁴. La différence entre le risque fracturaire initial du groupe de patients obèses en attente de chirurgie bariatrique et celui des contrôles obèses est probablement liée au niveau d'obésité différent entre les deux groupes. En effet, le groupe de patients obèses en attente de chirurgie bariatrique est probablement plus obèse que le groupe de contrôles obèses malgré que nous n'ayons pas de valeur d'IMC pour supporter cela.

L'augmentation du risque de fracture entre les deux groupes obèses est également principalement expliquée par le risque de fracture des membres inférieurs. Il a été bien établi dans la littérature que le risque de fracture

de la cheville augmente avec l'augmentation du poids. En effet, Compston *et al.* ont démontré que l'augmentation du risque de fracture de la cheville est associé au poids de façon linéaire (*HR par augmentation de 5 kg de poids = 1,05; [IC 95 %, 1,02-1,07] p<0,001*)³. Armstrong *et al.* ont également montré des résultats similaires chez des individus en surpoids et obèses (*RR par 5 unités d'augmentation de l'IMC = 1,18; IC 95 %, 1,12-1,24; p<0,001*)⁵⁷. Le risque de fracture augmenté dans notre cohorte bariatrique comparativement aux contrôles obèses nous rend confiants qu'il existe un gradient d'obésité entre les deux groupes et est probablement surtout expliqué par le nombre augmenté de fractures aux membres inférieurs.

Une analyse a été faite pour évaluer le risque fracturaire en ajustant pour le nombre de comorbidités ou pour les comorbidités les plus prévalentes. Les deux modèles statistiques ont donné des résultats similaires. Le modèle d'ajustement pour le nombre total de comorbidités a été retenu dans l'analyse finale des résultats afin de réduire le nombre de variables. Il est donc peu probable que la différence du risque de fracture entre les groupes soit due à la différence entre les comorbidités.

Par ailleurs, Teasdale *et al.* ont également suggéré que les obèses présentaient une altération des mécanorécepteurs de la plante des pieds, secondairement à la pression élevée qui leur est infligée, pouvant ainsi diminuer la perception de leur position dans l'espace et prédisposer à l'instabilité posturale. Combinée aux neuropathies périphériques ainsi qu'aux douleurs ostéoarticulaires des membres inférieurs parfois observées chez les obèses, cela pourrait contribuer à augmenter davantage les chutes et expliquer le risque fracturaire augmenté dans cette population⁵³.

Risque fracturaire après la chirurgie bariatrique

Il a été soulevé que l'augmentation du risque fracturaire après la chirurgie bariatrique était expliquée par une augmentation du risque fracturaire de base dans cette population : IMC plus élevé (pas d'appariement pour l'IMC) et plus de comorbidités. Nous croyons cependant que ce facteur n'explique pas entièrement nos trouvailles. Premièrement, pour contourner l'absence d'appariement pour l'IMC et pour les comorbidités, nous avons aussi effectué une analyse comparant le risque fracturaire de chaque groupe après la chirurgie (ou la date index) par rapport à avant la chirurgie (ou la date index), analyse où chaque groupe est donc son propre contrôle. Alors que le risque fracturaire des deux groupes contrôles n'a pas changé, celui du groupe bariatrique a augmenté. Deuxièmement, et c'est l'argument le plus fort pour démontrer que le risque de fracture a réellement augmenté dans le groupe bariatrique, est le fait que les sites fracturaires ont changé seulement dans le groupe bariatrique, passant d'un profil associé à l'obésité à un profil typiquement associé à l'ostéoporose, avec une augmentation des fractures de la colonne, du bassin, de la hanche, du fémur et des

membres supérieurs. Finalement, la présence d'un antécédent de fracture et la présence de comorbidités ont été tenus en compte dans les analyses statistiques.

Les mécanismes expliquant la perte osseuse suivant la chirurgie bariatrique ne sont pas complètement élucidés et demeurent hypothétiques. La perte osseuse suivant la chirurgie est probablement multifactorielle et dépend fort probablement du type de chirurgie bariatrique. Parmi les étiologies présentées dans la littérature, notons les carences en nutriments (p. ex. : protéines, vitamine D, calcium), les facteurs associés à la perte pondérale (p. ex. : augmentation de la sclérostine et de l'adiponectine, diminution de la leptine et des oestrogènes) ainsi que les changements anatomiques induits par la chirurgie (p. ex. : diminution de la ghreline, augmentation du peptide YY et du GLP-1).

Il est bien documenté que les marqueurs de remodelage osseux sont augmentés rapidement et de façon importante après la chirurgie, principalement les marqueurs de la résorption osseuse^{12 70}. Ces marqueurs restent élevés à long terme, allant jusqu'à 10 ans après la BPD selon une étude¹⁹, même lorsque le poids s'est stabilisé, suggérant que leur augmentation n'est pas seulement due à la décharge mécanique et à la perte pondérale. Ils s'élèvent également malgré une supplémentation adéquate en calcium et en vitamine D et en présence d'un niveau sérique normal de PTH, suggérant que d'autres facteurs sont impliqués dans le remodelage osseux post chirurgie bariatrique^{11 76}.

Une étude récente a démontré que les niveaux sériques de sclérostine augmentaient après la chirurgie en lien avec la décharge mécanique et qu'ils étaient corrélés avec la perte osseuse augmentée principalement à la colonne lombaire, à la hanche et à tous sites³⁷. Nos résultats sont en accord avec cette étude puisque nous avons pu démontrer l'augmentation du risque de fracture à la colonne, à la hanche et pour tous sites confondus, suggérant l'implication, du moins partielle, de la sclérostine comme facteur étiologique dans la perte osseuse dans notre population.

L'augmentation du risque de fracture pourrait également être partiellement dû à l'acidose métabolique suivant la chirurgie bariatrique. En effet, certaines études chez les rats ont démontré une diminution du pH urinaire et des bicarbonates sériques avec une augmentation du trou anionique suggestif d'acidose métabolique après le RYGB⁹⁵. L'acidose métabolique peut altérer le métabolisme osseux suite à la chirurgie par différents mécanismes incluant une augmentation du calcium urinaire et une activation de la fonction ostéoclastique par les ions H⁺⁹⁶. À notre connaissance, aucune étude sur le sujet n'a cependant été réalisée chez les humains, ne nous permettant pas de valider ces hypothèses dans la population bariatrique. Bien qu'il s'agisse d'une

population différente, une étude a cependant démontré que des taux de bicarbonates sanguins bas augmentaient le risque de fracture chez les insuffisants rénaux chroniques⁹⁷.

Il a également été soulevé que l'augmentation du risque fracturaire pourrait être relié à l'augmentation de l'activité physique en post-opératoire, les individus ayant subi une chirurgie bariatrique s'adonnant à de nouvelles activités physiques désormais possibles suite à leur perte pondérale. Les études n'abondent cependant pas en ce sens. En effet, plusieurs études ont démontré que le niveau d'activité physique demeurait faible et les comportements sédentaires élevés après la chirurgie bariatrique⁹⁸⁻¹⁰⁰. Herman *et al.* ont démontré que le niveau d'activité physique demeurait nettement inférieur aux recommandations chez 398 patients, 1 à 16 ans après la chirurgie bariatrique⁹⁸. Il est peu probable que l'augmentation du risque de fractures du bassin ou de la hanche dans notre groupe bariatrique après la chirurgie soit seulement associée à des fractures traumatiques suite à l'activité physique. En effet, ces sites nécessitent souvent un trauma majeur, tel qu'un accident de voiture, pour fracturer. Autrement, les fractures du bassin et de la hanche surviennent lorsqu'il a une fragilité osseuse préexistante¹⁰¹, ce qui concorde avec notre hypothèse à l'effet que l'intégrité osseuse est altérée après la chirurgie bariatrique.

Devant ces résultats, il est pertinent de se questionner sur l'impact d'une augmentation du risque fracturaire sur la pratique d'activité physique. En effet, avec une augmentation du risque de fracture, il est raisonnable de penser que les individus qui subiront une fracture seront appelés à diminuer leur niveau d'activité physique, pouvant ainsi nuire à la perte pondérale à long terme et à la reprise d'un niveau d'activité physique satisfaisant. La mise en place d'une équipe interdisciplinaire composée de médecins et infirmières qui pourront dépister la fragilité osseuse et faire la prévention des fractures, de nutritionnistes qui pourront s'assurer d'un bon apport en calcium, en vitamine D et en protéines ainsi que de kinésithérapeutes et physiothérapeutes qui pourront encourager et encadrer la pratique d'activité physique adaptée apparaît donc justifiée afin de maximiser la perte pondérale à long terme et minimiser le risque sur le plan osseux.

Changement du profil de fractures après la chirurgie bariatrique

Concernant le changement des sites fracturaires suite à la chirurgie, il est possible d'émettre des hypothèses, mais peu d'études ont été réalisées sur le sujet. L'augmentation du risque de fractures à des sites typiquement associés à l'ostéoporose, soit la colonne, le bassin, la hanche, le fémur et les membres supérieurs, est probablement multifactoriel. Nos résultats sont cependant concordants avec des études publiées ayant évalué la densité minérale osseuse après la chirurgie. En effet, une réduction dans la DMO un à deux ans post chirurgie bariatrique malabsorptive de l'ordre de 0-10 %, 7-10 % et 1-4 % a été observée à la colonne, à la hanche et à l'avant-bras, respectivement^{24 102}.

La diminution de la DMO à ces sites est possiblement médiée par l'augmentation de la sclérostine, tel que discuté précédemment³⁷. De plus, une étude récente a démontré une augmentation des chutes menant à une fracture chez les patients, deux ans après avoir subi un RYGB comparativement aux patients ayant eu le traitement conventionnel pour le diabète⁸⁸. Bien qu'il n'y ait pas de littérature à ce sujet, il est raisonnable de penser que si les individus obèses ont un profil de chute différent des individus non-obèses, leur profil de chute peut se modifier après la chirurgie et suite à la perte de poids importante, et ainsi modifier les sites fracturaires. Notre étude a démontré une diminution du risque de fracture des membres inférieurs. Alors qu'il a été bien démontré que les fractures des membres inférieurs (principalement la cheville) étaient augmentées chez les sujets obèses^{3 55 56}, il est probable que la diminution de poids suite à la chirurgie bariatrique puisse diminuer l'excès de charge sur ces articulations, aidant ainsi à prévenir les fractures. Par ailleurs, il a été démontré que l'hyperparathyroïdie secondaire, fréquente après la chirurgie bariatrique, affecte principalement l'os cortical^{103 104}. Cela peut contribuer à expliquer nos résultats concernant l'augmentation du risque de fracture des membres supérieurs. Cependant, si l'hyperparathyroïdie secondaire était le seul facteur impliqué dans le profil de fracture, l'os cortical présent dans les membres inférieurs serait également atteint et donc le risque de fracture devrait augmenter à ces sites, ce qui n'est pas le cas dans notre étude. En effet, nous avons pu démontrer une augmentation du risque de fracture aux membres supérieurs, mais un risque de fracture diminué pour ce qui est des membres inférieurs. L'hyperparathyroïdie secondaire n'est donc pas le seul facteur impliqué dans la perte osseuse et les fractures après la chirurgie bariatrique. Le risque de fracture aux membres inférieurs distaux semble davantage influencé par l'excès de poids, puisque c'est le seul site fracturaire qui voit son risque de fracture diminuer après la chirurgie. L'augmentation du risque de fracture aux membres supérieurs est possiblement liée à l'hyperparathyroïdie secondaire, à l'augmentation des chutes et au changement dans le profil de chutes, en plus d'autres facteurs inconnus pour l'instant. La décharge mécanique associée à la perte pondérale suite à la chirurgie bariatrique peut également contribuer à expliquer le changement de site fracturaire. En effet, il a été démontré que les sites supportant une charge pondérale importante, tels que la hanche et la tête fémorale, subissent une perte osseuse importante suite à la décharge mécanique qui accompagne la perte de poids après la chirurgie⁶³.

Bien que la chirurgie bariatrique soit une excellente chirurgie sur le plan cardiométabolique, il apparaît préoccupant de constater l'augmentation du risque de fracture de type ostéoporotique chez une population jeune, soit dans la quarantaine. Avec l'arrivée de la ménopause, on ne peut que présumer que ce type de fracture ne fera qu'augmenter, pouvant ainsi contribuer à diminuer la qualité de vie à long terme des individus ayant subi une chirurgie bariatrique. En effet, les fractures ostéoporotiques, comme les fractures du bassin et de la hanche, sont associées à une morbidité et à une mortalité importantes^{105 106}.

Risque fracturaire selon le type de chirurgie bariatrique

Concernant l'augmentation du risque fracturaire selon le type de chirurgie bariatrique, nous avons démontré que l'AGB n'était pas associée à un risque de fracture accru, et que seule la BPD augmentait significativement le risque de fractures. Il faut cependant demeurer prudent dans l'interprétation de ces données puisque le nombre de RYGB était insuffisant dans notre étude pour atteindre une puissance statistique suffisante et nous n'avions pas un temps de suivi assez long pour ce qui est de la SG. Il est difficile de comparer nos résultats avec la littérature actuelle puisque peu d'études ont évalué le risque fracturaire post-BPD. Néanmoins, nos résultats sont indirectement concordants avec la littérature. En effet, l'AGB semble avoir peu d'impact sur l'intégrité osseuse. Les études suggèrent qu'elle a des effets minimes sur les marqueurs de remodelage osseux et que la DMO est préservée comparativement au RYGB un à deux ans après la chirurgie^{66 107}. D'autre part, la BPD est la chirurgie ayant la plus grande composante malabsorptive⁷³, suggérant une augmentation des carences en calcium et en vitamine D, pouvant affecter négativement l'intégrité osseuse. Balsa *et al.* ont démontré qu'environ 70 % des patients ayant subi une BPD présentaient une hyperparathyroïdie secondaire persistante²⁹ et que 50 % des patients ayant des niveaux sériques de vitamine D et une supplémentation en calcium adéquats présentaient malgré tout une malabsorption de calcium avec une hyperparathyroïdie secondaire à long terme²⁹. La carence en vitamine D serait un facteur prédictif important de fracture, doublant le risque fracturaire après une chirurgie de RYGB⁶⁴. De plus, la BPD est la chirurgie où l'altération du tube digestif est la plus grande et qui produit la plus grande perte pondérale, suggérant que les altérations hormonales sont probablement supérieures aux autres types de chirurgies, augmentant le risque d'effet indésirable osseux. La perte de masse musculaire qui est associée à la perte pondérale peut aussi contribuer à expliquer nos résultats. Adamczyk *et al.* ont démontré que la perte de masse maigre est corrélée à la perte de DMO au col fémoral 12 mois après une SG chez 36 femmes pré et post-ménopausées ($r=0,47$; $p<0,01$)¹⁰⁸. Une perte de masse musculaire supérieure, de par la perte de poids plus importante dans la BPD, peut donc se traduire par une diminution de la DMO¹⁰⁸, une augmentation des chutes et donc un risque de fracture augmenté¹⁰⁹.

4.3 Comparaison de nos résultats avec les études publiées

Tel que mentionné précédemment, dans une étude rétrospective de 258 patients caucasiens (82 % femme, âge médian 43,6 ans), Nakamura *et al.* ont démontré une augmentation du risque fracturaire de deux fois celui de contrôles appariés pour l'âge et le sexe provenant la population générale des États-Unis suite à un RYGB⁶⁴. Les résultats de cette étude sont difficiles à comparer aux nôtres puisque le nombre de patients ayant subi un RYGB dans notre cohorte est faible, ce qui ne nous permet pas de tirer de conclusions sur ce type de chirurgie. Nous avons cependant pu démontrer qu'une autre chirurgie de type mixte, soit la BPD, était

également associée à une augmentation du risque de fracture. Bien que les sites fracturaires soient difficilement comparables individuellement puisqu'ils ont été classifiés de différente façon, ils ont aussi observé une augmentation du risque de fracture ostéoporotique (hanche, poignet, humérus et colonne). Dans notre étude, les patients ont subi une fracture précocement par rapport à ceux de l'étude américaine, avec un temps moyen de 3,9 ans (vs. 13 ans). Cela peut être dû à un risque fracturaire initial supérieur, à un temps de suivi plus court, à différentes techniques chirurgicales et à différents protocoles de suivi per et post opératoires.

Par ailleurs, Lu *et al.* ont démontré que le risque fracturaire, tous sites confondus, était augmenté de 1,2 fois suite à la chirurgie bariatrique chez 2 064 patients taiwanais (64 % femme, âge moyen 31,8 ans) comparativement aux 5 027 contrôles appariés selon un score de propension sur un suivi moyen de 4,8 ans. Bien que l'âge moyen de la population de cette étude soit d'environ une dizaine d'années inférieur à l'âge moyen de notre population, nos résultats sont concordants avec l'étude de Lu *et al.*, avec un risque de fracture augmenté de 1,44 fois suite à la chirurgie bariatrique. Pour le risque fracturaire par site, ils ont cependant démontré une augmentation du risque de fractures aux sites non ostéoporotiques, soit la clavicule, la scapula, le sternum, le pied et les orteils, et n'ont pas pu mettre en évidence d'augmentation du risque de fracture aux sites ostéoporotiques. Il faut cependant noter que le nombre de fracture à ces sites était petit (n=23, soit 12 % des fractures), ce qui a pu limiter la robustesse des résultats. Il est aussi possible que l'âge de la population bariatrique dans cette étude contribue à expliquer les résultats puisqu'ils sont à leur pic de masse osseuse, atténuant possiblement l'impact de la chirurgie bariatrique sur l'incidence de fracture ostéoporotique. Dans l'étude thaï, l'augmentation du risque était valable uniquement pour les chirurgies malabsorptives (dérivation gastrique haute et gastroentérostomie) et non restrictives, ce qui est également en accord avec nos résultats. En effet, nous n'avons pu démontrer d'augmentation du risque de fracture avec les chirurgies purement restrictives telles que l'AGB et la SG. Nous avons cependant pu démontrer une augmentation du risque de fracture suite à la BPD, une chirurgie ayant une forte composante malabsorptive. Le nombre de patients ayant subi un RYGB dans notre étude n'est pas suffisant pour nous permettre d'avoir des résultats significatifs pour ce type de chirurgie.

L'étude de Yu *et al.* se rapproche grandement de la nôtre de par sa méthodologie et ses résultats, bien qu'elle ait évalué l'impact du RYGB seulement sur le risque fracturaire contrairement à notre étude qui elle a évalué l'impact de plusieurs types de chirurgie bariatrique. Malgré qu'ils n'aient pas inclus les fractures vertébrales et que les contrôles soient un groupe d'obèses ayant subi l'installation d'une AGB, ils ont également documenté un risque fracturaire augmenté tous sites confondus de l'ordre de 1,43 fois alors que notre étude a trouvé un risque fracturaire augmenté de 1,44 fois. Ils ont pu confirmer une augmentation du risque de fracture de la hanche et du poignet, mais pas pour l'humérus et le bassin lorsque pris individuellement. Cependant, il faut

noter que le nombre de fractures était petit pour ces sites (n=31 et n=10), ce qui ne permet pas de tirer de solides conclusions. Il est intéressant de constater que nos courbes de survie sans fracture sont pratiquement identiques pour ce qui est de l'AGB et du RYGB, avec une survie sans fracture d'environ 97 % et 88-92 %, respectivement⁶⁶ (**Figure 10**). Il semble donc se confirmer que le RYGB est plus dommageable sur l'intégrité osseuse que l'AGB. Il faut cependant noter que nos résultats pour ces deux types de chirurgies, bien que similaires, ne soient pas significatifs.

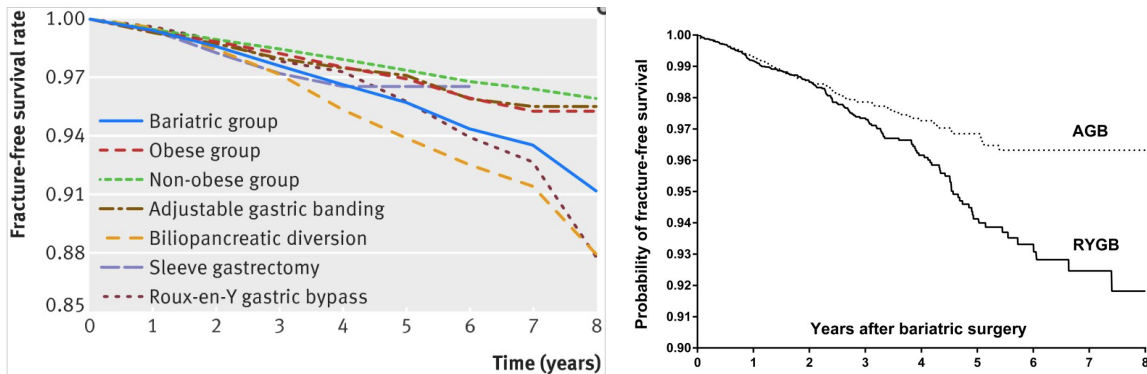


Figure 9 : Courbes de survie sans fracture selon les types de chirurgies bariatriques. À gauche, étude de *Rousseau et al.*, 2016. À droite, étude de *Yu et al.*, 2017⁶⁶.

D'un autre côté, *Lalmohamed et al.* n'ont pas pu démontrer d'augmentation du risque chez 2 079 patients (84 % femme, âge moyen 44,6 ans) ayant subi pour la majorité (60 %) l'installation d'un AGB ou un RYGB (29 %) comparativement à 10 442 contrôles appariés pour l'âge, le sexe et l'IMC sur un suivi moyen de 2,2 ans. Néanmoins, ils rapportent une tendance à l'augmentation du risque après 3 à 5 ans. Le court temps de suivi, le faible nombre de fractures (n=39) et la prédominance des AGB, qui dans notre étude ne semblait pas augmenter le risque fracturaire et qui sont souvent pratiquées chez les individus moins obèses ayant moins de comorbidités, peuvent expliquer les différences de résultats obtenus. Néanmoins, le temps médian à la première fracture dans notre étude est de 3,9 ans, ce qui correspond à la tendance qu'ils ont obtenu concernant l'augmentation du risque de fracture entre 3 et 5 ans. De plus, bien que leurs résultats ne soient pas significatifs en lien avec un petit nombre de fracture, il y a une tendance à l'augmentation du risque de fracture avec l'augmentation du pourcentage d'excès de poids perdu, ce qui pourrait concorder avec nos résultats, sachant que la BPD est la chirurgie bariatrique induisant la plus grande perte pondérale.

Douglas et al. n'ont pas non plus été en mesure de démontrer une augmentation du risque fracturaire chez 3 882 patients bariatriques (81 % femme, âge moyen 45 ans), dont 47 % avait subi l'installation d'une AGB, 37 % avait eu un RYGB et 16 % une SG, comparativement à un nombre équivalent de contrôles appariés pour l'IMC et selon un score de propension sur un suivi moyen de 3,4 ans. Le petit nombre de fracture (n=39), le

nombre important d'AGB dans leur cohorte bariatrique ainsi que l'exclusion des patients ayant des antécédents de fracture peuvent expliquer les résultats divergents⁶⁸.

4.4 Forces et limites de notre étude

Notre étude a plusieurs forces. Tout d'abord, il s'agit de la plus grande étude réalisée jusqu'à présent sur le risque fracturaire suivant la chirurgie bariatrique, ce qui nous permet de tirer de solides conclusions sur le risque fracturaire global après la chirurgie. Le fait d'avoir une aussi grande taille d'échantillon nous a permis d'avoir un nombre d'événements fracturaires assez important (n total = 5 141, n bariatrique = 621) pour évaluer le risque fracturaire selon les sites de fracture, ce qu'aucune étude n'a pu faire aussi rigoureusement jusqu'à maintenant. Notre grande taille d'échantillon nous a aussi permis d'amorcer l'évaluation du risque fracturaire par type de chirurgies bariatrique. Notre population est représentative de la population bariatrique du Québec, avec l'inclusion de plus de 98 % de tous les patients ayant subi une chirurgie dans la période à l'étude. De plus, nous sommes confiants que notre méthodologie et l'utilisation des bases de données administratives nous ont permis d'identifier les fractures et les groupes à l'étude de façon rigoureuse. En effet, nous avons utilisé un algorithme précédemment validé pour identifier correctement les fractures dans les bases de données administratives.

La principale limite de notre étude est que nous n'avons pu appairer nos individus bariatriques avec les contrôles obèses selon l'IMC. Cela peut résulter en un groupe obèse moins obèse que le groupe bariatrique et avec moins de comorbidités, ce qui pourrait contribuer à expliquer nos résultats. Cependant, nous sommes confiants de nos résultats pour plusieurs raisons. D'abord, devant l'impossibilité d'avoir des valeurs d'IMC pour composer nos cohortes, nous avons choisi d'établir deux groupes contrôles, soit un groupe d'obèses n'ayant pas subi de chirurgie et un groupe d'individus non-obèses. Nous sommes confiants que les individus du groupe bariatrique sont davantage obèses que les individus du groupe contrôle obèses puisqu'ils ont tous subi une chirurgie bariatrique. Le groupe contrôle obèse est moins certain. Il est possible que certains d'entre eux soient aussi obèses que les individus du groupe bariatrique alors que certains autres ont possiblement une obésité légère. De plus, il est possible que les individus du groupe contrôle non-obèses soient en surpoids ou que certains souffrent d'obésité. Cependant, le fait que nous ayons un groupe contrôle de non-obèses comprenant 126 760 personnes nous rassure sur le fait que l'IMC moyen de ce groupe s'approche probablement davantage d'un IMC correspondant à un poids santé. Nous sommes donc confiants qu'il existe un certain gradient d'obésité entre nos trois groupes. Le groupe bariatrique a davantage de comorbidités que le groupe contrôle d'obèse, qui lui en a plus que le groupe contrôle de non-obèses, suggérant une gradation dans le niveau d'obésité entre les trois groupes. Il est bien démontré que les comorbidités augmentent avec l'IMC¹¹⁰ et que les individus en attente de chirurgie ont plus de comorbidités que ceux qui ne sont pas en

attente de chirurgie²⁰. De plus, le fait que nos résultats sur le risque fracturaire et les sites fracturaires avant la chirurgie ou la date index soient concordants avec la littérature actuelle suggère qu'un tel gradient existe bel et bien et que les groupes ont été bien identifiés dans les bases de données. Par ailleurs, le changement de site fracturaire après la chirurgie indique qu'il y a d'autres facteurs impliqués pour expliquer nos résultats et non seulement un risque initial plus élevé dans le groupe bariatrique. Nous sommes confiants que le niveau d'obésité est croissant entre les trois groupes et donc que nos groupes obèse et bariatrique demeurent valides.

Une autre limite de l'étude est l'impossibilité d'ajuster pour d'autres facteurs confondants tels que le niveau de traumatisme ayant mené à la fracture, la médication, l'activité physique, etc. dû à ce manque d'information dans les bases de données. Certaines études ont toutefois suggéré que même une fracture résultant d'un trauma sévère devrait être considérée comme une fracture de fragilité^{111 112}. Malheureusement, l'utilisation des bases de données administratives ne nous permet pas non plus de tenir compte de la perte de poids et de la survenue des chutes. Il est possible qu'après la perte de poids importante, les patients ayant subi une chirurgie bariatrique s'adonnent à de nouvelles activités les exposant à un risque de fracture traumatique accru, ce qui pourrait expliquer nos résultats. Nous n'avons pas non plus d'information sur le niveau d'activité physique dans les bases de données. Cependant, il est peu probable que les fractures du bassin, de la hanche, du fémur et de la colonne soient purement traumatiques, ces fractures étant le plus souvent associées à l'ostéoporose. Le manque de données sur le poids, la perte de poids, le niveau d'activité physique et les chutes demeure une limitation importante de notre étude, tel que mentionné dans notre article.

Concernant le risque de chutes, Berarducci *et al.* ont démontré que 34 % des patients rapportait deux chutes ou plus et que 24 % rapportait des troubles d'équilibre 5 ans après un RYGB, ce qui semble assez élevé considérant le jeune âge de la population à l'étude (âge moyen 47 ans)¹¹³. Plus récemment, une étude randomisée et contrôlée comparant le traitement traditionnel avec le RYGB dans un contexte de diabète de type 2 a démontré qu'après 2 ans, il y avait une augmentation des chutes avec fractures dans le groupe chirurgical vs. le groupe conventionnel⁸⁸. Ces résultats peuvent possiblement être expliqués par le fait qu'une perte de poids rapide résulte souvent en une perte musculaire¹¹⁴, ce qui peut augmenter la prédisposition aux chutes¹¹⁵.

Finalement, tel que mentionné dans l'article, l'imprécision dans la codification des interventions chirurgicales avant 2006 fait en sorte que notre temps de suivi est court pour la SG et que le nombre de cas de RYGB est faible, ce qui limite l'interprétation de nos résultats.

5. Conclusion

5.1 Implications cliniques et de santé publique

D'un point de vue de santé publique, la chirurgie bariatrique est bénéfique pour améliorer le profil cardiométabolique des patients sévèrement obèses et réduire leur morbidité et mortalité. Devant le nombre annuel grandissant de chirurgies bariatriques pratiquées au Québec, il est cependant important de reconnaître les conséquences négatives que celle-ci peut avoir sur le métabolisme osseux afin de pouvoir prévenir la survenue de fractures et donc, maximiser les bénéfices de la chirurgie. Les fractures ostéoporotiques amènent un important fardeau sur le système de santé puisqu'elles ont également une morbidité et une mortalité associées importantes. Il est donc primordial d'établir un suivi adéquat de l'intégrité osseuse chez tous les patients qui subiront ou ayant subi une chirurgie bariatrique, afin de minimiser les dommages potentiels. Il est également nécessaire de soutenir les équipes de soins afin de les sensibiliser à l'importance de reconnaître et de rechercher les facteurs de risque et la présence de fracture avant et après la chirurgie bariatrique. Finalement, il est primordial d'outiller les professionnels de la santé pour prendre en charge les problèmes de santé osseuse, le cas échéant.

Les dernières lignes directrices publiées sur la prise en charge des patients ayant subi une chirurgie bariatrique sont celles de l'*American Society for Metabolic and Bariatric Surgery* (ASMBS) publiées en 2014¹¹⁶. En accord avec ces lignes directrices, nous suggérons donc que le dépistage du risque fracturaire soit fait avant la chirurgie afin d'identifier les facteurs de risque potentiels modifiables et ainsi les corriger avant l'opération. Plus précisément, les dosages de la 25(OH)D et de la PTH doivent être faits de routine et normalisés avant la chirurgie au besoin. L'évaluation de la DMO par DXA est recommandée en préopératoire pour toutes les patientes ménopausées, chez celles de 65 ans et plus et chez les hommes de 70 ans et plus. L'évaluation de la DMO par DXA pourrait être obtenue avant la chirurgie pour tout autre patient ayant des facteurs de risques ou pour lesquels il existe une suspicion clinique de faible masse osseuse. Après la chirurgie, des contrôles sanguins sont nécessaires (25(OH)D, calcium, albumine, PTH) sur une base régulière. Une supplémentation en citrate de calcium (d'au moins 1200 à 2400 mg par jour selon le type de chirurgie) et en vitamine D (3000 UI par jour en postopératoire immédiat et titré jusqu'à des valeurs de 25(OH)D >75 nM) s'avère incontournable pour tous¹¹⁶. Il est également primordial d'individualiser le type de chirurgie en fonction du profil du patient. Selon le risque fracturaire initial du patient, nous suggérons que le type de chirurgie soit longuement réfléchi pour s'assurer d'optimiser la résolution des comorbidités associées à l'obésité tout en minimisant l'impact sur le risque de fracture. Après la chirurgie, nous suggérons une prise en charge rigoureuse des facteurs de risque liés à la perte osseuse et au risque fracturaire ainsi qu'un dépistage

systematique des complications osseuses (mesure de la taille pour documenter le tassement vertébral, vérification des paramètres biochimiques tels que le calcium, la vitamine D, la parathormone, etc.). Une référence à un spécialiste du métabolisme osseux devrait être envisagée lorsque les facteurs de risque osseux sont nombreux avant la chirurgie, que les paramètres biochimiques ne se normalisent pas après la chirurgie, ou lorsqu'une fracture survient après celle-ci. De plus, la participation à un programme spécifique d'activité physique avec mise en charge devrait être encouragée afin d'améliorer la masse osseuse et musculaire des patients. Cela pourrait contribuer à diminuer les chutes et à améliorer l'intégrité osseuse⁷⁶. Tel que mentionné précédemment, une prise en charge interdisciplinaire (nutritionniste, kinésologue, infirmière, travailleur social) s'avère indispensable au succès de la chirurgie bariatrique, non seulement pour le maintien de la perte pondérale à long terme, mais également pour minimiser la perte osseuse suivant la chirurgie bariatrique.

Une étude récente publiée en Angleterre a démontré que les lignes directrices n'étaient pas suivies par la majorité des centres où se pratiquent la chirurgie bariatrique après un RYGB, surtout concernant la quantité et le type de multivitamines et de suppléments de calcium et de vitamine D¹¹⁷. De plus, des études ont démontré que l'observance des patients à la prise de suppléments de calcium et de vitamines était faible un an après la chirurgie¹¹⁸. Nous croyons que notre étude a le potentiel de sensibiliser les professionnels de la santé oeuvrant auprès de la clientèle bariatrique au risque fracturaire après la chirurgie et à l'importance d'adhérer aux lignes directrices et à la prise de suppléments.

5.2 Orientations futures

Des études randomisées et contrôlées seront nécessaires afin de confirmer l'impact de la chirurgie bariatrique sur l'intégrité osseuse. Par exemple, des études prospectives à long terme où la DMO serait évaluée plus rigoureusement (par QCT ou HR-pQCT) et où les marqueurs de remodelage osseux avant et après la chirurgie seraient documentés de façon concomitante sont nécessaires pour évaluer plus précisément les altérations sur le plan osseux qu'amène la chirurgie bariatrique. Il serait aussi intéressant de mieux détailler l'impact du type de chirurgie bariatrique sur la survenue de fracture grâce à des études ayant une puissance statistique suffisante pour évaluer cet aspect. Ces études permettraient de valider s'il existe une différence entre les chirurgies restrictives et malabsorptives sur la perte osseuse et la survenue de fractures. Des études permettant d'évaluer l'efficacité de stratégies préventives pré et postopératoires sur la survenue de fracture ou sur l'utilisation de certains médicaments tels que les bisphosphonates dans la population bariatrique sont également manquantes. À notre connaissance, une seule étude interventionnelle prospective a été publiée à ce sujet, soit celle de Muschitz *et al.* qui visait à évaluer l'impact d'une intervention multimodale incluant des suppléments de calcium, vitamine D et de protéines jumelés à un programme d'entraînement physique sur la

perte osseuse post-opératoire. Cette étude a démontré que les patients ayant bénéficié d'une intervention multimodale (n=110, âge moyen 41,0 ans) avaient une diminution plus faible de leur masse maigre et de leur DMO à la colonne lombaire, à la hanche et au col fémoral 24 mois après une chirurgie bariatrique (n=70 RYGB, n= 40 SG) comparativement aux contrôles n'ayant pas bénéficié d'une telle intervention (n=110, âge moyen 40 ans, n=64 RYGB, n=46 SG). L'intervention résultait également en une augmentation moindre des marqueurs de remodelage osseux et de la PTH⁷⁶. Cette étude ne permet cependant pas d'évaluer si cette approche permet de diminuer le risque fracturaire, mais elle permettrait de diminuer la perte de masse maigre et la perte osseuse après la chirurgie. D'autres études sont donc nécessaires pour valider les lignes directrices actuelles et pour déterminer la meilleure approche pour prendre en charge la santé osseuse des patients bariatriques. Le domaine de la chirurgie bariatrique ne cesse d'évoluer et plusieurs nouvelles techniques apparaîtront dans les années à venir (dérivation duodénoiléale à anastomose simple avec gastrectomie en manchon ou « single anastomosis duodenoileal bypass with sleeve gastrectomy (SADI-S) », gastrostomie percutanée, etc.). L'efficacité et l'impact osseux de ces nouvelles interventions demeurent inconnus et devront être évalués.

Bibliographie

1. Measured adult body mass index (BMI) (World Health Organization classification), by age group and sex, Canada and provinces. Canadian Community Health Survey - Nutrition: Statistics Canada, 2015.
2. Maggard MA, Shugarman LR, Suttorp M, et al. Meta-analysis: surgical treatment of obesity. *Annals of internal medicine* 2005;142:547-59.
3. Compston JE, Flahive J, Hosmer DW, et al. Relationship of weight, height, and body mass index with fracture risk at different sites in postmenopausal women: the Global Longitudinal study of Osteoporosis in Women (GLOW). *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research* 2014;29:487-93.
4. Blouin C, Vandal N, Amadou D B, et al. Les conséquences économiques associées à l'obésité et à l'embonpoint au Québec : les coûts liés à l'hospitalisation et aux consultations médicales. In: Québec Indlspd, ed.: Institut national de la santé publique du Québec, 2015.
5. Maclean PS, Bergouignan A, Cornier MA, et al. Biology's response to dieting: the impetus for weight regain. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2011;301:R581-600.
6. Buchwald H, Avidor Y, Braunwald E, et al. Bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2004;292:1724-37.
7. Lindekilde N, Gladstone BP, Lubeck M, et al. The impact of bariatric surgery on quality of life: a systematic review and meta-analysis. *Obesity reviews : an official journal of the International Association for the Study of Obesity* 2015;16:639-51.
8. Christou NV, Sampalis JS, Liberman M, et al. Surgery decreases long-term mortality, morbidity, and health care use in morbidly obese patients. *Annals of surgery* 2004;240:416-23; discussion 23-4.
9. Bariatric Surgery in Canada. Ottawa, Ontario: Canadian Institute of Health Information, 2014.
10. Angrisani L, Santonicola A, Iovino P, et al. Bariatric Surgery Worldwide 2013. *Obesity surgery* 2015;25:1822-32.
11. Bruno C, Fulford AD, Potts JR, et al. Serum markers of bone turnover are increased at six and 18 months after Roux-en-Y bariatric surgery: correlation with the reduction in leptin. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2010;95:159-66.
12. Scibora LM. Skeletal effects of bariatric surgery: examining bone loss, potential mechanisms and clinical relevance. *Diabetes, obesity & metabolism* 2014;16:1204-13.
13. Coates PS, Fernstrom JD, Fernstrom MH, et al. Gastric bypass surgery for morbid obesity leads to an increase in bone turnover and a decrease in bone mass. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2004;89:1061-5.
14. Fleischer J, Stein EM, Bessler M, et al. The decline in hip bone density after gastric bypass surgery is associated with extent of weight loss. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2008;93:3735-40.
15. Yu EW, Boussein ML, Putman MS, et al. Two-year changes in bone density after Roux-en-Y gastric bypass surgery. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2015;100:1452-9.
16. Mosekilde L, Melsen F, Hessev I, et al. Low serum levels of 1.25-dihydroxyvitamin D and histomorphometric evidence of osteomalacia after jejunoileal bypass for obesity. *Gut* 1980;21:624-31.
17. Parfitt AM, Podenphant J, Villanueva AR, et al. Metabolic bone disease with and without osteomalacia after intestinal bypass surgery: a bone histomorphometric study. *Bone* 1985;6:211-20.
18. Compston JE, Vedi S, Gianetta E, et al. Bone histomorphometry and vitamin D status after biliopancreatic bypass for obesity. *Gastroenterology* 1984;87:350-6.
19. Marceau P, Biron S, Lebel S, et al. Does bone change after biliopancreatic diversion? *Journal of gastrointestinal surgery : official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract* 2002;6:690-8.
20. Piche ME, Auclair A, Harvey J, et al. How to choose and use bariatric surgery in 2015. *Can J Cardiol* 2015;31:153-66.

21. Adams TD, Gress RE, Smith SC, et al. Long-term mortality after gastric bypass surgery. *N Engl J Med* 2007;357:753-61.
22. Stefater MA, Wilson-Perez HE, Chambers AP, et al. All bariatric surgeries are not created equal: insights from mechanistic comparisons. *Endocr Rev* 2012;33:595-622.
23. Franco JV, Ruiz PA, Palermo M, et al. A review of studies comparing three laparoscopic procedures in bariatric surgery: sleeve gastrectomy, Roux-en-Y gastric bypass and adjustable gastric banding. *Obesity surgery* 2011;21:1458-68.
24. Yu EW. Bone metabolism after bariatric surgery. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research* 2014;29:1507-18.
25. Busetto L, Segato G, De Marchi F, et al. Outcome predictors in morbidly obese recipients of an adjustable gastric band. *Obesity surgery* 2002;12:83-92.
26. Dixon JB, Straznicky NE, Lambert EA, et al. Surgical approaches to the treatment of obesity. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2011;8:429-37.
27. Brzozowska MM, Sainsbury A, Eisman JA, et al. Bariatric surgery, bone loss, obesity and possible mechanisms. *Obesity reviews : an official journal of the International Association for the Study of Obesity* 2013;14:52-67.
28. Townsend CMB, D; Evers, M; Mattox, K.L. *Sabiston Textbook of Surgery: the Biological Basis of Modern Surgical Practice* 20th edition ed: Elsevier Canada, 2016:2176 pages.
29. Balsa JA, Botella-Carretero JI, Peromingo R, et al. Role of calcium malabsorption in the development of secondary hyperparathyroidism after biliopancreatic diversion. *J Endocrinol Invest* 2008;31:845-50.
30. Marceau P, Biron S, Marceau S, et al. Long-Term Metabolic Outcomes 5 to 20 Years After Biliopancreatic Diversion. *Obesity surgery* 2015;25:1584-93.
31. Rosen CJ, Bouillon R., Compston J., Rosen V. et al. . *Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism*. 8th ed. ed: Wiley Online Library, 2013.
32. Hendrickx G, Boudin E, Van Hul W. A look behind the scenes: the risk and pathogenesis of primary osteoporosis. *Nat Rev Rheumatol* 2015;11:462-74.
33. Seeman E, Delmas PD. Bone quality--the material and structural basis of bone strength and fragility. *N Engl J Med* 2006;354:2250-61.
34. Ferreira A, Alho I, Casimiro S, et al. Bone remodeling markers and bone metastases: From cancer research to clinical implications. *Bonekey Rep* 2015;4:668.
35. Suen PK, Qin L. Sclerostin, an emerging therapeutic target for treating osteoporosis and osteoporotic fracture: A general review. *Journal of Orthopaedic Translation* 2016;4:1-13.
36. Bouxsein ML, Delmas PD. Considerations for development of surrogate endpoints for antifracture efficacy of new treatments in osteoporosis: a perspective. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research* 2008;23:1155-67.
37. Muschitz C, Kocijan R, Marterer C, et al. Sclerostin levels and changes in bone metabolism after bariatric surgery. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2015;100:891-901.
38. Yu EW, Thomas BJ, Brown JK, et al. Simulated increases in body fat and errors in bone mineral density measurements by DXA and QCT. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research* 2012;27:119-24.
39. Shapses SA, Sukumar D. Bone metabolism in obesity and weight loss. *Annu Rev Nutr* 2012;32:287-309.
40. Senderovich H, Kosmopoulos A. An Insight into the Effect of Exercises on the Prevention of Osteoporosis and Associated Fractures in High-risk Individuals. *Rambam Maimonides Med J* 2018;9.
41. Bainbridge KE, Sowers MF, Crutchfield M, et al. Natural history of bone loss over 6 years among premenopausal and early postmenopausal women. *Am J Epidemiol* 2002;156:410-7.
42. Viljakainen H, Ivaska KK, Paldanius P, et al. Suppressed bone turnover in obesity: a link to energy metabolism? A case-control study. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2014;99:2155-63.
43. Evans AL, Paggioli MA, Eastell R, et al. Bone density, microstructure and strength in obese and normal weight men and women in younger and older adulthood. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research* 2015;30:920-8.

44. Sornay-Rendu E, Boutry S, Vilaythiou N, et al. In obese postmenopausal women, bone microarchitecture and strength are not commensurate to greater body weight: the Os des Femmes de Lyon (OFELY) study. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research* 2013;28:1679-87.
45. Rico H, Arribas I, Casanova FJ, et al. Bone mass, bone metabolism, gonadal status and body mass index. *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA* 2002;13:379-87.
46. Adler BJ, Kaushansky K, Rubin CT. Obesity-driven disruption of haematopoiesis and the bone marrow niche. *Nat Rev Endocrinol* 2014;10:737-48.
47. Beck TJ, Petit MA, Wu G, et al. Does obesity really make the femur stronger? BMD, geometry, and fracture incidence in the women's health initiative-observational study. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research* 2009;24:1369-79.
48. Andersen S, Frederiksen KD, Hansen S, et al. Bone structure and estimated bone strength in obese patients evaluated by high-resolution peripheral quantitative computed tomography. *Calcified tissue international* 2014;95:19-28.
49. Yang S, Shen X. Association and relative importance of multiple obesity measures with bone mineral density: the National Health and Nutrition Examination Survey 2005-2006. *Arch Osteoporos* 2015;10:14.
50. Compston JE, Vedi S, Ledger JE, et al. Vitamin D status and bone histomorphometry in gross obesity. *The American journal of clinical nutrition* 1981;34:2359-63.
51. Steiniche T, Vesterby A, Eriksen EF, et al. A histomorphometric determination of iliac bone structure and remodeling in obese subjects. *Bone* 1986;7:77-82.
52. Johansson H, Kanis JA, Oden A, et al. A meta-analysis of the association of fracture risk and body mass index in women. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research* 2014;29:223-33.
53. Teasdale N, Hue O, Marcotte J, et al. Reducing weight increases postural stability in obese and morbid obese men. *International journal of obesity* 2007;31:153-60.
54. Compston J. Obesity and bone. *Current osteoporosis reports* 2013;11:30-5.
55. Ong T, Sahota O, Tan W, et al. A United Kingdom perspective on the relationship between body mass index (BMI) and bone health: a cross sectional analysis of data from the Nottingham Fracture Liaison Service. *Bone* 2014;59:207-10.
56. Valtola A, Honkanen R, Kroger H, et al. Lifestyle and other factors predict ankle fractures in perimenopausal women: a population-based prospective cohort study. *Bone* 2002;30:238-42.
57. Armstrong ME, Cairns BJ, Banks E, et al. Different effects of age, adiposity and physical activity on the risk of ankle, wrist and hip fractures in postmenopausal women. *Bone* 2012;50:1394-400.
58. Prieto-Alhambra D, Premaor MO, Fina Aviles F, et al. The association between fracture and obesity is site-dependent: a population-based study in postmenopausal women. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research* 2012;27:294-300.
59. Gnudi S, Sitta E, Lisi L. Relationship of body mass index with main limb fragility fractures in postmenopausal women. *Journal of bone and mineral metabolism* 2009;27:479-84.
60. Jordan S, Lim L, Berecki-Gisolf J, et al. Body mass index, physical activity, and fracture among young adults: longitudinal results from the Thai cohort study. *Journal of epidemiology / Japan Epidemiological Association* 2013;23:435-42.
61. Stein EM, Silverberg SJ. Bone loss after bariatric surgery: causes, consequences, and management. *The lancet Diabetes & endocrinology* 2014;2:165-74.
62. Scibora LM, Ikramuddin S, Buchwald H, et al. Examining the link between bariatric surgery, bone loss, and osteoporosis: a review of bone density studies. *Obesity surgery* 2012;22:654-67.
63. Stein EM, Carrelli A, Young P, et al. Bariatric surgery results in cortical bone loss. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2013;98:541-9.

64. Nakamura KM, Haglund EG, Clowes JA, et al. Fracture risk following bariatric surgery: a population-based study. *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA* 2014;25:151-8.
65. Lu CW, Chang YK, Chang HH, et al. Fracture Risk After Bariatric Surgery: A 12-Year Nationwide Cohort Study. *Medicine (Baltimore)* 2015;94:e2087.
66. Yu EW, Lee MP, Landon JE, et al. Fracture risk after bariatric surgery: Roux-en-Y gastric bypass versus adjustable gastric banding. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research* 2017.
67. Lalmohamed A, de Vries F, Bazelier MT, et al. Risk of fracture after bariatric surgery in the United Kingdom: population based, retrospective cohort study. *Bmj* 2012;345:e5085.
68. Douglas IJ, Bhaskaran K, Batterham RL, et al. Bariatric Surgery in the United Kingdom: A Cohort Study of Weight Loss and Clinical Outcomes in Routine Clinical Care. *PLoS Med* 2015;12:e1001925.
69. Grethen E, McClintock R, Gupta CE, et al. Vitamin D and hyperparathyroidism in obesity. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2011;96:1320-6.
70. Hage MP, El-Hajj Fuleihan G. Bone and mineral metabolism in patients undergoing Roux-en-Y gastric bypass. *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA* 2014;25:423-39.
71. Xanthakos SA. Nutritional deficiencies in obesity and after bariatric surgery. *Pediatr Clin North Am* 2009;56:1105-21.
72. Folli F, Sabowitz BN, Schwesinger W, et al. Bariatric surgery and bone disease: from clinical perspective to molecular insights. *International journal of obesity* 2012;36:1373-9.
73. Sinha N, Shieh A, Stein EM, et al. Increased PTH and 1.25(OH)(2)D levels associated with increased markers of bone turnover following bariatric surgery. *Obesity* 2011;19:2388-93.
74. Viegas M, Vasconcelos RS, Neves AP, et al. Bariatric surgery and bone metabolism: a systematic review. *Arquivos brasileiros de endocrinologia e metabologia* 2010;54:158-63.
75. Wei JH, Lee WJ, Chong K, et al. High Incidence of Secondary Hyperparathyroidism in Bariatric Patients: Comparing Different Procedures. *Obesity surgery* 2018;28:798-804.
76. Muschitz C, Kocijan R, Haschka J, et al. The Impact of Vitamin D, Calcium, Protein Supplementation, and Physical Exercise on Bone Metabolism After Bariatric Surgery: The BABS Study. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research* 2016;31:672-82.
77. Balsa JA, Botella-Carretero JI, Peromingo R, et al. Chronic increase of bone turnover markers after biliopancreatic diversion is related to secondary hyperparathyroidism and weight loss. Relation with bone mineral density. *Obesity surgery* 2010;20:468-73.
78. Kelly DM, Jones TH. Testosterone and obesity. *Obesity reviews : an official journal of the International Association for the Study of Obesity* 2015;16:581-606.
79. Alagna S, Cossu ML, Gallo P, et al. Biliopancreatic diversion: long-term effects on gonadal function in severely obese men. *Surgery for obesity and related diseases : official journal of the American Society for Bariatric Surgery* 2006;2:82-6.
80. Biver E, Salliot C, Combescure C, et al. Influence of adipokines and ghrelin on bone mineral density and fracture risk: a systematic review and meta-analysis. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2011;96:2703-13.
81. Michaud A, Grenier-Larouche T, Caron-Dorval D, et al. Biliopancreatic diversion with duodenal switch leads to better postprandial glucose level and beta cell function than sleeve gastrectomy in individuals with type 2 diabetes very early after surgery. *Metabolism: clinical and experimental* 2017;74:10-21.
82. Knop FK, Aaboe K, Vilsboll T, et al. Impaired incretin effect and fasting hyperglucagonaemia characterizing type 2 diabetic subjects are early signs of dysmetabolism in obesity. *Diabetes, obesity & metabolism* 2012;14:500-10.

83. Vilsboll T, Krarup T, Sonne J, et al. Incretin secretion in relation to meal size and body weight in healthy subjects and people with type 1 and type 2 diabetes mellitus. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2003;88:2706-13.
84. Muscelli E, Mari A, Casolaro A, et al. Separate impact of obesity and glucose tolerance on the incretin effect in normal subjects and type 2 diabetic patients. *Diabetes* 2008;57:1340-8.
85. Toff-Nielsen MB, Damholt MB, Madsbad S, et al. Determinants of the impaired secretion of glucagon-like peptide-1 in type 2 diabetic patients. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2001;86:3717-23.
86. Korner J, Bessler M, Inabnet W, et al. Exaggerated glucagon-like peptide-1 and blunted glucose-dependent insulinotropic peptide secretion are associated with Roux-en-Y gastric bypass but not adjustable gastric banding. *Surgery for obesity and related diseases : official journal of the American Society for Bariatric Surgery* 2007;3:597-601.
87. Shak JR, Roper J, Perez-Perez GI, et al. The effect of laparoscopic gastric banding surgery on plasma levels of appetite-control, insulinotropic, and digestive hormones. *Obesity surgery* 2008;18:1089-96.
88. Ikramuddin S, Billington CJ, Lee WJ, et al. Roux-en-Y gastric bypass for diabetes (the Diabetes Surgery Study): 2-year outcomes of a 5-year, randomised, controlled trial. *The lancet Diabetes & endocrinology* 2015;3:413-22.
89. Urbanavicius V, Abaliksta T, Brimas G, et al. Comparison of changes in blood glucose, insulin resistance indices, and adipokine levels in diabetic and nondiabetic subjects with morbid obesity after laparoscopic adjustable gastric banding. *Medicina (Kaunas)* 2013;49:9-14.
90. Kalinowski P, Paluszkiwicz R, Wroblewski T, et al. Ghrelin, leptin, and glycemic control after sleeve gastrectomy versus Roux-en-Y gastric bypass-results of a randomized clinical trial. *Surgery for obesity and related diseases : official journal of the American Society for Bariatric Surgery* 2017;13:181-88.
91. Adami GF, Gradaschi R, Andraghetti G, et al. Serum Leptin and Adiponectin Concentration in Type 2 Diabetes Patients in the Short and Long Term Following Biliopancreatic Diversion. *Obesity surgery* 2016;26:2442-8.
92. Cao H. Adipocytokines in obesity and metabolic disease. *J Endocrinol* 2014;220:T47-59.
93. Carrasco F, Ruz M, Rojas P, et al. Changes in bone mineral density, body composition and adiponectin levels in morbidly obese patients after bariatric surgery. *Obesity surgery* 2009;19:41-6.
94. Nielson CM, Marshall LM, Adams AL, et al. BMI and fracture risk in older men: the osteoporotic fractures in men study (MrOS). *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research* 2011;26:496-502.
95. Canales BK, Schafer AL, Shoback DM, et al. Gastric bypass in obese rats causes bone loss, vitamin D deficiency, metabolic acidosis, and elevated peptide YY. *Surgery for obesity and related diseases : official journal of the American Society for Bariatric Surgery* 2014;10:878-84.
96. Abegg K, Gehring N, Wagner CA, et al. Roux-en-Y gastric bypass surgery reduces bone mineral density and induces metabolic acidosis in rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2013;305:R999-R1009.
97. Kato A, Kido R, Onishi Y, et al. Association of serum bicarbonate with bone fractures in hemodialysis patients: the mineral and bone disorder outcomes study for Japanese CKD stage 5D patients (MBD-5D). *Nephron Clin Pract* 2014;128:79-87.
98. Herman KM, Carver TE, Christou NV, et al. Physical activity and sitting time in bariatric surgery patients 1-16 years post-surgery. *Clin Obes* 2014;4:267-76.
99. Sellberg F, Willmer M, Tynelius P, et al. Four years' follow-up changes of physical activity and sedentary time in women undergoing roux-en-Y gastric bypass surgery and appurtenant children. *BMC Surg* 2017;17:133.
100. Crisp AH, Verlengia R, Ravelli MN, et al. Changes in Physical Activities and Body Composition after Roux-Y Gastric Bypass Surgery. *Obesity surgery* 2017.
101. Moliere S, Dosch JC, Bierry G. Pelvic, acetabular and hip fractures: What the surgeon should expect from the radiologist. *Diagn Interv Imaging* 2016;97:709-23.

102. Johnson JM, Maher JW, Samuel I, et al. Effects of gastric bypass procedures on bone mineral density, calcium, parathyroid hormone, and vitamin D. *Journal of gastrointestinal surgery : official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract* 2005;9:1106-10; discussion 10-1.
103. Duan Y, De Luca V, Seeman E. Parathyroid hormone deficiency and excess: similar effects on trabecular bone but differing effects on cortical bone. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 1999;84:718-22.
104. Silverberg SJ, Shane E, de la Cruz L, et al. Skeletal disease in primary hyperparathyroidism. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research* 1989;4:283-91.
105. Johnell O, Kanis JA. An estimate of the worldwide prevalence, mortality and disability associated with hip fracture. *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA* 2004;15:897-902.
106. Soles GL, Ferguson TA. Fragility fractures of the pelvis. *Curr Rev Musculoskelet Med* 2012;5:222-8.
107. von Mach MA, Stoeckli R, Bilz S, et al. Changes in bone mineral content after surgical treatment of morbid obesity. *Metabolism: clinical and experimental* 2004;53:918-21.
108. Adamczyk P, Buzga M, Holeczy P, et al. Body Size, Bone Mineral Density, and Body Composition in Obese Women After Laparoscopic Sleeve Gastrectomy: A 1-Year Longitudinal Study. *Hormone and metabolic research = Hormon- und Stoffwechselforschung = Hormones et metabolisme* 2015;47:873-9.
109. Clynes MA, Edwards MH, Buehring B, et al. Definitions of Sarcopenia: Associations with Previous Falls and Fracture in a Population Sample. *Calcified tissue international* 2015;97:445-52.
110. Wyatt SB, Winters KP, Dubbert PM. Overweight and obesity: prevalence, consequences, and causes of a growing public health problem. *The American journal of the medical sciences* 2006;331:166-74.
111. Mackey DC, Lui LY, Cawthon PM, et al. High-trauma fractures and low bone mineral density in older women and men. *JAMA* 2007;298:2381-8.
112. Sanders KM, Pasco JA, Ugoni AM, et al. The exclusion of high trauma fractures may underestimate the prevalence of bone fragility fractures in the community: the Geelong Osteoporosis Study. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research* 1998;13:1337-42.
113. Berarducci A, Haines K, Murr MM. Incidence of bone loss, falls, and fractures after Roux-en-Y gastric bypass for morbid obesity. *Applied nursing research : ANR* 2009;22:35-41.
114. Chaston TB, Dixon JB, O'Brien PE. Changes in fat-free mass during significant weight loss: a systematic review. *International journal of obesity* 2007;31:743-50.
115. Tarantino U, Piccirilli E, Fantini M, et al. Sarcopenia and fragility fractures: molecular and clinical evidence of the bone-muscle interaction. *J Bone Joint Surg Am* 2015;97:429-37.
116. Kim J, Brethauer S, Committee ACI, et al. Metabolic bone changes after bariatric surgery. *Surgery for obesity and related diseases : official journal of the American Society for Bariatric Surgery* 2015;11:406-11.
117. Dunstan MJ, Molena EJ, Ratnasingham K, et al. Variations in oral vitamin and mineral supplementation following bariatric gastric bypass surgery: a national survey. *Obesity surgery* 2015;25:648-55.
118. Cooper PL, Brearley LK, Jamieson AC, et al. Nutritional consequences of modified vertical gastroplasty in obese subjects. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1999;23:382-8.
119. Schafer AL, Kazakia GJ, Vittinghoff E, et al. Effects of Gastric Bypass Surgery on Bone Mass and Microarchitecture Occur Early and Particularly Impact Postmenopausal Women. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research* 2017.
120. Weiss CR, Gunn AJ, Kim CY, et al. Bariatric embolization of the gastric arteries for the treatment of obesity. *J Vasc Interv Radiol* 2015;26:613-24.
121. Huda MS, Durham BH, Wong SP, et al. Lack of an acute effect of ghrelin on markers of bone turnover in healthy controls and post-gastrectomy subjects. *Bone* 2007;41:406-13.

122. Nass R, Pezzoli SS, Oliveri MC, et al. Effects of an oral ghrelin mimetic on body composition and clinical outcomes in healthy older adults: a randomized trial. *Annals of internal medicine* 2008;149:601-11.
123. Durmus A, Durmus I, Abahuni M, et al. Effect of Resected Gastric Fundus Fat on Ghrelin Tissue Levels: A Prospective Study. *Chirurgia (Bucur)* 2017;112:33-38.
124. Wee NK, Baldock PA. The hunger games of skeletal metabolism. *Bonekey Rep* 2014;3:588.
125. Carrasco F, Basfi-Fer K, Rojas P, et al. Changes in bone mineral density after sleeve gastrectomy or gastric bypass: relationships with variations in vitamin D, ghrelin, and adiponectin levels. *Obesity surgery* 2014;24:877-84.
126. Lee NJ, Nguyen AD, Enriquez RF, et al. Osteoblast specific Y1 receptor deletion enhances bone mass. *Bone* 2011;48:461-7.
127. Yu EW, Wewalka M, Ding SA, et al. Effects of Gastric Bypass and Gastric Banding on Bone Remodeling in Obese Patients With Type 2 Diabetes. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2016;101:714-22.
128. Naot D, Cornish J. Cytokines and Hormones That Contribute to the Positive Association between Fat and Bone. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2014;5:70.
129. Srikanthan P, Crandall CJ, Miller-Martinez D, et al. Insulin resistance and bone strength: findings from the study of midlife in the United States. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research* 2014;29:796-803.
130. Shinoda Y, Yamaguchi M, Ogata N, et al. Regulation of bone formation by adiponectin through autocrine/paracrine and endocrine pathways. *J Cell Biochem* 2006;99:196-208.
131. Williams GA, Wang Y, Callon KE, et al. In vitro and in vivo effects of adiponectin on bone. *Endocrinology* 2009;150:3603-10.
132. Napoli N, Pedone C, Pozzilli P, et al. Adiponectin and bone mass density: The InCHIANTI study. *Bone* 2010;47:1001-5.
133. Shanbhogue VV, Stoving RK, Frederiksen KH, et al. Bone structural changes after gastric bypass surgery evaluated by HR-pQCT: a two-year longitudinal study. *Eur J Endocrinol* 2017;176:685-93.

Annexe

Altérations hormonales influençant l'intégrité osseuse dans l'obésité et après la chirurgie bariatrique

Tel que mentionné dans ce mémoire, les variations hormonales présentes dans l'obésité et après la chirurgie bariatrique sont potentiellement impliquées dans les anomalies du métabolisme osseux, mais leur contribution exacte demeure inconnue. Cette partie de mon mémoire s'intéresse aux différentes hormones et leur lien avec le métabolisme osseux, l'obésité et la chirurgie bariatrique.

Hormones sexuelles

Les œstrogènes et la testostérone sont grandement impliqués dans le métabolisme osseux. Les œstrogènes permettent de diminuer la résorption en augmentant la destruction des ostéoclastes et en inhibant leur formation et leur activité⁷⁰. Ils augmentent aussi la formation osseuse et diminuent la vitesse de remodelage osseux⁷². La testostérone inhibe l'apoptose des ostéoblastes et stimule leur différenciation et inhibe l'activité résorptive des ostéoclastes⁷⁰. Les hormones sexuelles permettent également une augmentation de l'absorption du calcium⁷⁰. À la ménopause ou lors d'un état déficitaire en œstrogènes ou en testostérone, la vitesse de remodelage osseux, le nombre d'ostéoblastes et d'ostéoclastes augmentent, favorisant ainsi un remodelage osseux débalancé au profit de la résorption osseuse. Il s'ensuit donc une perte osseuse accélérée.

Dans l'obésité : Puisque les œstrogènes sont partiellement produits par aromatisation dans le tissu adipeux, les individus obèses produisent davantage d'œstrogènes que les individus non-obèses. Chez l'homme, on observe également une diminution de la testostérone^{70 78}. La DMO augmentée chez les individus obèses pourrait être partiellement médiée par l'augmentation des taux circulants d'œstrogènes⁷².

Après la chirurgie bariatrique : Certaines études ont démontré une diminution des taux sériques d'œstradiol chez des femmes préménopausées ayant subi une gastroplastie verticale⁷⁰ et chez les hommes post-RYGB en plus d'une augmentation de la testostérone totale jusqu'à 101 % dans cette population⁷⁰. D'autres études ont également démontré une diminution de l'œstradiol et une augmentation de la testostérone libre et totale avec la perte de poids médicale et chirurgicale⁷⁰, augmentation qui est proportionnelle à la quantité de poids perdu⁷⁸. L'effet combiné de la diminution des œstrogènes ayant un effet négatif et de l'augmentation des androgènes ayant un effet positif attendu sur l'os demeure donc incertain. Une étude récente de Schafer *et al.* a démontré qu'il n'y avait pas de corrélation entre le changement de testostérone et le changement de DMO après le RYGB¹¹⁹.

Hormones gastro-intestinales

Plusieurs hormones gastro-intestinales agissent également sur l'os, entre autres puisque plusieurs de ces hormones trouvent leurs récepteurs tant au niveau digestif qu'au niveau osseux.

La ghreline

La ghreline est une hormone sécrétée principalement par les cellules X/A du fundus gastrique et du duodénum. Elle stimule l'appétit, diminue la dépense énergétique²⁷ et augmente la motilité gastrique¹²⁰. Sur le plan osseux, la ghreline semble avoir des effets bénéfiques sur l'os. Elle stimulerait la différenciation des ostéoblastes dans les études *in vitro* et *in vivo* chez l'animal et chez l'humain et inhiberait leur apoptose dans les études chez les rats⁷⁰. De plus, la ghreline, via sa liaison au *growth hormone secretagogue receptor*, stimule l'hormone de croissance (GH), qui est connue pour favoriser la formation osseuse^{27 70}. Chez les animaux, l'effet anabolique de la ghreline sur la DMO serait prédominant²⁷ et indépendant de la GH⁷². Alors que l'administration exogène de ghreline chez le rat a permis d'observer une augmentation de la DMO, les résultats sont divergents chez l'humain²⁷. Certaines études n'ont pas pu mettre en évidence de changement de la DMO et des marqueurs de remodelage osseux post administration de ghreline exogène^{70 121}, alors qu'une autre étude a pu démontrer une augmentation légère de la DMO au col fémoral après 12 mois de traitement avec un agoniste de la ghreline¹²².

Dans l'obésité : Les taux de ghreline sont faibles chez la population obèse^{80 123}. Dans une revue de la littérature évaluant la relation entre la ghreline, la DMO et le risque de fractures, Biver *et al.* n'ont pas pu démontrer de lien entre la ghreline et la DMO⁸⁰. De plus, il a été suggéré que l'action de la ghreline pourrait être atténuée en raison de l'augmentation concomitante de la leptine dans l'obésité¹²⁴.

Après la chirurgie bariatrique : La sécrétion de ghreline, qui est produite par le fundus gastrique, varie après la chirurgie bariatrique selon le type de chirurgie pratiquée. Comme le fundus gastrique est enlevé dans le RYGB et dans la SG (et donc la BPD), une diminution de la ghreline est attendue⁷⁰. Les études ont en effet démontré que la ghreline demeurait stable ou augmentait après l'AGB alors qu'elle diminuait jusqu'à au moins 5 ans après la SG²⁷. Les études sont contradictoires quant à ses niveaux après le RYGB; certaines études ayant démontré des niveaux de ghreline stables ou augmentés après la chirurgie, alors que la majorité des études ont démontré une diminution de la ghreline^{27 70}. Une étude québécoise a d'ailleurs démontré une diminution importante des taux de ghreline après la SG, mais également après la BPD, aussitôt que 3 jours après la chirurgie⁸¹. La diminution de ghreline a été associée avec une diminution de la DMO totale et à la colonne lombaire après le RYGB ainsi qu'à une diminution de la DMO à la colonne lombaire après la SG¹²⁵.

Le peptide YY (PYY)

Le PYY, produit par les cellules L de l'iléon et du colon, est une hormone qui stimule la satiété, augmente la dépense énergétique²⁷, diminue la vidange gastrique et inhibe la sécrétion gastrique¹²⁰. Il aurait un effet négatif sur l'os en augmentant la résorption osseuse, en inhibant les ostéoblastes et en diminuant la formation et la masse osseuse²⁷. L'absence de récepteur pour le PYY sur les ostéoblastes permettrait d'augmenter la masse osseuse chez la souris¹²⁶. Les taux de PYY seraient également inversement corrélés aux taux de PINP, un marqueur de la formation osseuse^{27 70}. Une étude a aussi démontré, chez les femmes préménopausées, une corrélation négative entre la DMO trabéculaire à la hanche et les taux sériques de PYY, estimant que les niveaux de PYY étaient responsables de 9 % de la variance de la DMO à la hanche²⁷.

Dans l'obésité : Le PYY diminue avec l'obésité. Les individus obèses ayant des faibles taux de peptide YY ont une DMO augmentée alors que les anorexiques ayant des niveaux élevés de peptide YY auraient une DMO plus faible^{27 70}.

Après la chirurgie bariatrique : Il a été démontré que le PYY augmentait après tous les types de chirurgies bariatriques^{27 72}. Yu *et al.* ont démontré une corrélation entre l'augmentation du PYY et les marqueurs de remodelage osseux (CTX et P1NP) après le RYGB¹²⁷.

Le Glucagon Like Peptide-1 (GLP-1)

À l'instar du PYY, le GLP-1 est une incrétine sécrétée par les cellules L de l'iléon et du colon en réponse à la prise alimentaire²⁷. Il a les mêmes fonctions que le PYY quant à la régulation des apports alimentaires et la satiété¹²⁰. Le GLP-1 aurait un impact positif sur l'os en diminuant la résorption osseuse via la stimulation de la sécrétion de calcitonine (qui inhibe les ostéoclastes). L'administration exogène de GLP-1 chez le rat a montré des résultats positifs sur l'os, alors que son administration chez l'humain n'a pas eu d'impact sur la DMO et les marqueurs de remodelage osseux⁷⁰.

Dans l'obésité : Les niveaux circulants de GLP-1 chez l'obèse sont incertains. Les études suggèrent que le taux de GLP-1 est inversement proportionnel à l'IMC, étant plus faible dans la population obèse que chez les individus minces^{84 85}. Cependant, certaines études n'ont pas pu démontrer une telle relation^{82 83}.

Après la chirurgie bariatrique : Le taux de GLP-1 serait diminué ou maintenu après l'AGB alors qu'il serait augmenté après la SG, le RYGB^{27 72} et la BPD⁸¹. D'ailleurs, l'augmentation rapide du GLP-1 après la chirurgie contribuerait à la résolution rapide du diabète en post-opératoire, avant même la perte de poids²⁷. Aucune

étude à ce jour n'a été publiée sur les changements de GLP-1 en lien avec les modifications osseuses post chirurgie bariatrique.

Le Glucose-dépendant insulino-tropique polypeptide (GIP)

Le GIP est un peptide gastro-intestinal sécrété par les cellules K du grêle proximal en réponse à l'ingestion d'aliments. On retrouve des récepteurs à GIP sur tous les types de cellules osseuses (ostéoblastes, ostéocytes et ostéoclastes)^{72 128}. Le GIP serait favorable à l'intégrité osseuse dans les études *in vitro* et *in vivo* animales via l'augmentation des ostéoblastes, l'inhibition des ostéoclastes, la sécrétion de BALP et de collagène de type I, la diminution de la résorption osseuse et l'augmentation de la formation et de la masse osseuse^{70 72 124 128}. Ces effets n'auraient cependant pas été observés chez l'humain jusqu'à maintenant^{70 128}. En effet, une étude chez l'humain n'a pas pu démontrer de changement dans les marqueurs de remodelage osseux après 48 heures d'administration de GIP intraveineux¹²⁸. Une étude évaluant le taux de GIP dans une population d'anorexiques ayant un taux de GIP diminué n'a pas pu mettre en évidence de diminution de la DMO chez cette population⁷⁰. Son rôle quant à l'intégrité osseuse demeure donc inconnu.

Dans l'obésité : Le GIP est élevé chez les individus obèses⁷⁰.

Après la chirurgie bariatrique : De par le montage des anses intestinales du RYGB où le duodénum est dérivé, le GIP, sécrété par le petit intestin proximal, serait diminué après ce type de chirurgie⁸⁶. Bien que le duodénum soit également dérivé dans la BPD, Michaud *et al.* n'ont pas pu démontrer de changement dans les niveaux de GIP plasmatique après la BPD⁸¹. Cette étude a cependant pu mettre en évidence une augmentation du GIP suite à la SG⁸¹. Tout comme pour la BPD, les études n'ont pas pu démontrer de changement significatif de GIP après l'AGB^{86 87}. Aucune étude n'a évalué les changements de GIP après la chirurgie bariatrique en relation avec les marqueurs de remodelage osseux ou la DMO.

Hormones dérivées du tissu adipeux

La leptine

La leptine est une hormone principalement sécrétée par le tissu adipeux qui permet de réguler la faim, l'apport et la dépense énergétique. C'est une hormone anorexigène, c'est-à-dire qu'elle induit la satiété dans le but de réguler les réserves de graisses dans l'organisme⁷⁰. Sa concentration est proportionnelle à la masse adipeuse; plus les réserves de graisses augmentent, plus la leptine est sécrétée¹²⁸. La leptine aurait des effets directs sur l'os et indirects via son action sur le système nerveux central (SNC)⁸⁰. Localement, la leptine favoriserait la croissance osseuse en stimulant la différenciation des précurseurs ostéoblastiques en

ostéoblastes et en inhibant la différenciation en ostéoclastes, ayant pour effet net d'augmenter la DMO²⁷. Dans le SNC, la leptine aurait des effets antiostéogéniques en inhibant les ostéoblastes résultant en une augmentation de la résorption osseuse¹¹. Les études chez l'humain sont non concluantes pour la DMO, mais il semblerait que la leptine ne soit pas associée aux fractures¹²⁸.

Dans l'obésité : Considérant que la concentration de leptine est proportionnelle au tissu adipeux, on s'attendrait à ce que les individus obèses aient des niveaux circulants élevés de leptine et donc une satiété augmentée, ce qui n'est pas le cas. Les individus obèses ont effectivement des niveaux circulants élevés de leptine, mais ils présentent également un état de résistance à la leptine dans le système nerveux central, limitant ainsi ses effets¹¹. On estime donc que l'impact net de la leptine sur l'intégrité osseuse chez les obèses est favorable puisque les effets locaux positifs sont prédominants. Elle améliore aussi la sensibilité à l'insuline dans les tissus périphériques⁹², suggérant un effet bénéfique sur l'os¹²⁹.

Après la chirurgie bariatrique : La leptine diminue après le RYGB et elle est corrélée à l'augmentation des marqueurs de remodelage osseux (principalement du NTX) à 6 et 12 mois, suggérant une augmentation de la résorption^{11 72}. La résistance à la leptine présente chez les obèses est restaurée en post-op de chirurgie bariatrique, ce qui se traduit par une diminution de la DMO malgré des niveaux plus bas de leptine. Il semblerait cependant que la diminution de la leptine soit davantage influencée par la restriction calorique que par la perte pondérale puisque certaines études ont démontré des taux de leptine similaires à 6 et 18 mois¹¹. L'impact négatif de la leptine sur l'os après la chirurgie pourrait donc se manifester en post-opératoire immédiat, même avant la perte pondérale.

L'adiponectine

Contrairement à la leptine, l'adiponectine est inversement proportionnelle à l'adiposité, surtout viscérale²⁷ et à l'IMC¹²⁸. La plupart des études *in vitro* suggèrent un effet positif de l'adiponectine sur la DMO. Dans les études *in vivo* animales, les résultats sont contradictoires. Certaines études, mais pas toutes^{130 131}, suggèrent que l'adiponectine pourrait inhiber la formation des ostéoclastes et activer l'ostéoblastogénèse en plus d'augmenter la minéralisation de la matrice⁷⁰. À l'inverse, la majorité des études cliniques a démontré que l'adiponectine était négativement corrélée à la DMO^{70 80 128} et positivement corrélée au risque de fracture, indépendamment de la composition corporelle et de la DMO¹²⁸. L'adiponectine aurait d'ailleurs une meilleure association avec la DMO que la leptine et la ghrelène⁷⁰. Napoli *et al.* ont démontré que les valeurs d'adiponectine sérique de 271 femmes ménopausées (âge moyen de 76 ans) étaient associées à la DMO totale ($\beta=-0,626$, $P<0,001$), trabéculaire ($\beta=-0,696$, $P<0,001$) et corticale ($\beta=-1,076$, $P=0,001$)¹³². Une étude récente suggère que l'adiponectine pourrait avoir des effets à la fois positifs et négatifs sur l'os, selon l'âge du

sujet. Elle inhiberait la prolifération des ostéoblastes chez les sujets jeunes alors qu'elle augmenterait la masse osseuse chez les sujets plus âgés¹²⁸.

Dans l'obésité : Les taux d'adiponectine sont plus faibles chez les obèses^{27 92}, suggérant un effet bénéfique sur la DMO. Par contre, l'adiponectine serait aussi négativement corrélée à la résistance à l'insuline⁹² et celle-ci a été associée à une diminution de la solidité de l'os au col fémoral¹²⁹. L'effet net de la diminution des taux d'adiponectine sur l'os chez les individus obèses demeure inconnu.

Après la chirurgie bariatrique : Les études ont démontré une augmentation de l'adiponectine après le RYGB^{70 72} suggérant un effet potentiellement négatif sur l'intégrité osseuse. Alors que les niveaux d'adiponectine après le RYGB semblent avoir une bonne corrélation avec la DMO totale⁹³ et à la hanche¹³³, ils ne seraient pas corrélés aux marqueurs de remodelage osseux¹¹.