

Université de Montréal

**L'efficacité des médicaments en situation réelle dans le
traitement des maladies respiratoires et la dualité entre
l'assurance médicaments privée et publique face à
l'adhésion et la persistance à ces traitements**

par

Marie-Christyne Cyr

Faculté de pharmacie

Thèse présentée à la Faculté des études supérieures
en vue de l'obtention du grade de Doctorat en philosophie (Ph.D.)
en sciences pharmaceutiques
option Médicament et santé des populations

Octobre 2014

© Marie-Christyne Cyr, 2014

Université de Montréal
Faculté des études supérieures et postdoctorales

Cette thèse intitulée :

L'efficacité des médicaments en situation réelle dans le traitement des maladies respiratoires
et la dualité entre l'assurance médicaments privée et publique face à l'adhésion et la
persistance à ces traitements

présentée par :
Marie-Christyne Cyr

a été évaluée par un jury composé des personnes suivantes :

Lyne Lalonde, président-rapporteur
Lucie Blais, directeur de recherche
Anick Bérard, membre du jury
Alain Vanasse, examinateur externe
Lambert Farand, représentant du doyen de la FES

Résumé

L'asthme et la maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC) se classent au premier rang parmi les maladies respiratoires les plus fréquentes au Québec. Une mauvaise maîtrise de l'asthme et de la MPOC entraîne d'importantes répercussions sur la santé et la qualité de vie des patients et sur les coûts associés au système de santé canadien, dues à de fréquentes consultations médicales, des visites à l'urgence, des hospitalisations et des décès précoces. Il est donc très important d'évaluer l'usage optimal des médicaments dans le traitement de ces maladies afin de réduire la morbidité et la mortalité

Cette thèse vise à comparer dans un premier temps l'efficacité des médicaments en situation réelle dans le traitement de la MPOC sur le taux d'exacerbations et la mortalité puisque les études observationnelles publiées à ce sujet comportaient des biais majeurs dus à une mauvaise mesure de l'exposition au traitement. Ainsi, dans le cadre de cette thèse, deux banques de données administratives québécoises ont été appariées pour créer une cohorte de 36 492 patients âgés de 50 ans ou plus atteints de MPOC (1995-1999) Dans cette cohorte, la théophylline diminuait davantage les exacerbations que les β_2 -agonistes à longue durée d'action (BALA, RR = 0,89; IC 95 % : 0,84-0,95), mais elle était moins efficace en situation réelle que les corticostéroïdes inhalés (CSI, RR = 1,07; IC 95 % : 1,04-1,10). Un devis cas-témoins niché dans cette cohorte a permis de vérifier que les CSI seuls ou combinés avec un BALA étaient plus efficaces pour réduire la mortalité comparativement aux BALA seuls (RR = 0,69; IC 95 % : 0,53-0,88 et RR = 0,73; IC 95 % : 0,56-0,96, respectivement).

L'efficacité des CSI dans le traitement de l'asthme pour réduire les exacerbations et la mortalité n'est plus à prouver, cependant la non-adhésion et la non-persistence aux CSI sont grandement problématiques. À notre connaissance, aucune étude n'a évalué l'impact du type d'assurance médicaments sur l'adhésion et la persistance des Québécois aux CSI en raison de l'absence des personnes qui ont une assurance médicaments privée dans la banque de données des services pharmaceutiques de la Régie de l'assurance maladie du Québec. Afin de combler ce manque, une des parties intégrantes de cette thèse a été de développer le registre reMed. Par la suite, une cohorte d'utilisateurs de CSI âgés de 20 à 64 ans a été sélectionnée à partir de reMed (2008-2010) et ces sujets ont été appariés à des utilisateurs de CSI sélectionnés à partir

de la banque de données des services pharmaceutiques de la Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ). Les résultats de cette dernière étude indiquent que même si l'adhésion était faible dans les deux cohortes, les patients ayant une assurance médicaments privée étaient moins adhérent que les patients couverts par l'assurance médicaments publique de la RAMQ (différence moyenne d'adhésion de -9,7 %; IC 95 % : -13,2 % à -6,5 %). De plus, ces patients couverts par une assurance médicaments privée étaient aussi 52 % plus susceptibles d'arrêter leur traitement de CSI au cours d'une année (HR = 1,52; IC 95 % : 1,16-2,00).

En conclusion, selon les travaux de cette thèse, la théophylline peut être considérée comme une thérapie efficace en situation réelle pour prévenir les exacerbations aiguës de la MPOC d'autant plus qu'elle est moins dispendieuse que les traitements en inhalations et que sa formulation orale procurerait, selon la littérature, une meilleure adhésion que les médicaments en inhalation.

Quant aux CSI, ils ont un rôle important dans le traitement de l'asthme, mais aussi dans le traitement de la MPOC, puisque selon les résultats de cette thèse, ils procureraient une plus grande diminution du risque d'exacerbations aiguës de la MPOC et de la mortalité par rapport aux autres traitements. Par contre, il a aussi été démontré que l'adhésion et la persistance aux CSI étaient très faibles, particulièrement dans le traitement de l'asthme. Le type d'assurance médicaments serait un facteur déterminant de l'adhésion et de la persistance aux CSI. D'autres études seront nécessaires pour évaluer si les différences d'adhésion et de persistance observées dans cette étude se traduisent par des différences sur l'utilisation et les coûts des soins de santé. De plus, il sera nécessaire d'étudier si les différences observées se limitent aux CSI ou si le type d'assurance médicaments a impact sur la prise d'autres médicaments indiqués dans le traitement des maladies chroniques.

Mots-clés : Asthme, maladie pulmonaire obstructive chronique, mortalité, exacerbation, théophylline, corticostéroïdes inhalés, adhésion, persistance, assurance médicaments privée, banques de données administratives.

Abstract

Asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) are the most prevalent respiratory diseases in Quebec. Poor control of asthma and COPD has a significant economic impact on the health care system, but also on patient's quality of life, due to frequent medical visits, emergency department visits, hospitalizations and early death. Therefore, it is very important to assess the optimal usage of medications in the treatment of these diseases in order to reduce morbidity and mortality.

The first aim of the present thesis was to compare the effectiveness of medications in the treatment of COPD on the rate of exacerbations and mortality because observational studies published on this subject included major bias due to inaccuracy in the treatment exposure measurement. Thus, in the context of this thesis, two Québec administrative databases were matched to select a cohort of 36 492 COPD patients aged 50 years or older (1995-1999). In this cohort, the rate of exacerbations was lower among theophylline users than long-acting β_2 -agonists (LABA) users (RR = 0.89, 95% CI: 0.84 -0.95), but theophylline was less effective than inhaled corticosteroids (ICS, RR=1.07, 95% CI: 1.04 -1.10). From this cohort, a nested case-control found that ICS alone or in combination with LABA were more effective in reducing mortality compared with LABA alone (RR = 0.69, 95% CI: 0.53-0.88 and RR = 0.73, 95% CI: 0.56 to 0.96, respectively).

The efficacy of ICS in the treatment of asthma to reduce exacerbations and mortality is well proven, however, non-adherence and non-persistence with ICS are highly problematic. To our knowledge, no study has evaluated the impact of the type of drug plan insurance on the adherence and persistence with ICS among Quebecers due to the lack of information on prescribed medications for people with private drug insurance in the *Régie de l'assurance maladie du Québec* (RAMQ) pharmaceutical database. In order to circumvent the lack, the reMed registry was developed as part of this thesis. Thereafter, a cohort users of ICS aged between 20-64 years was selected from reMed (2008-2010) and then matched to users of ICS selected from the RAMQ pharmaceutical database. The results of this study suggest that although adherence was low in both cohorts, patients privately insured were less adherent than patients publicly with the RAMQ (mean difference of adherence -9.7%; 95% CI: -13% to -

6.5%). Moreover, patients privately insured were also found to be 52% more likely to stop their ICS during the first year (HR = 1.52; 95% CI: 1.16 to 2.00).

In conclusion, based on the work of this thesis, theophylline may be considered as an effective therapy to prevent acute COPD exacerbations. Furthermore, theophyllines are less expensive than inhaled medications and its oral formulation would provide, according to the literature, better adherence than inhaled medications.

ICS are important in the treatment of asthma, but also in the treatment of COPD, since according to the results of this thesis, they would provide a greater reduction on the rate of acute COPD exacerbations and mortality compared to other treatments. However, it was also demonstrated that adherence and persistence with ICS were very low in the treatment of asthma particularly. The type of drug insurance plan is a determinant of adherence and persistence with ICS. Further studies are needed to assess whether differences in adherence and persistence observed in this study result in differences in the use of health services and health care costs. In addition, it will be necessary to investigate whether the observed differences are limited to ICS or if the type of drug insurance has an impact on medications for other chronic diseases.

Keywords: Asthma, chronic obstructive pulmonary disease, mortality, exacerbation, theophylline, inhaled corticosteroids, adherence, persistence, private drug insurance, health administrative databases.

Table des matières

Avant-propos.....	xviii
Chapitre 1. Introduction.....	1
Chapitre 2. Recension des écrits dans le traitement des maladies respiratoires	5
2.1 La maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC).....	5
2.1.1 Définition	5
2.1.2 Dépistage et diagnostic de la MPOC	6
2.1.3 Les causes et facteurs de risques de la MPOC.....	10
2.1.4 Prévalence et fardeau économique de la MPOC.....	10
2.1.5 La pharmacothérapie et les lignes directrices de traitement de la MPOC	15
2.1.6 Données d'efficacité de la théophylline en comprimé par voie orale sur la réduction du taux d'EAMPOC.....	28
2.1.7 Données d'efficacité des CSI et des BALA en monothérapie ou en combinaison sur la réduction du taux d'exacerbations	37
2.1.8 Données d'efficacité des CSI et des BALA en monothérapie ou en combinaison sur la réduction du taux de mortalité.....	56
2.2 L'asthme chez l'adulte.....	64
2.2.1 Définition	64
2.2.2 Facteurs de risques associés à l'asthme	64
2.2.3 Prévalence de l'asthme	65
2.2.5 La sévérité de l'asthme	68
2.2.6 Les lignes directrices de traitement et la pharmacothérapie de l'asthme chez l'adulte	70
2.2.7 Adhésion et persistance aux CSI dans le traitement de l'asthme.....	75
2.2.8 L'assurance médicaments universelle au Québec.....	87
2.3 Sommaire de la revue de littérature	92
Chapitre 3. Objectifs du programme de recherche	94
3.1 Premier article : <i>Effect of theophylline on the rate of moderate to severe exacerbations among patients with chronic obstructive pulmonary disease</i>	95
3.1.1 Objectif principal	95

3.1.2	Objectifs secondaires	95
3.2	Deuxième article : <i>Effects of inhaled corticosteroids in monotherapy or combined with long-acting β2-agonists on mortality among patients with chronic obstructive pulmonary disease.</i>	96
3.2.1	Objectif principal	96
3.2.2	Objectifs secondaires	96
3.3	Troisième article : <i>The use of prescribed medications among residents of Quebec with private drug insurance: results from the reMed pilot study.</i>	97
3.3.1	Objectif principal	97
3.3.2	Objectifs secondaires	97
3.4	Quatrième article : <i>Comparison of the adherence and persistence to inhaled corticosteroids among adult patients with public and private drug insurance</i>	98
3.4.1	Objectif principal	98
3.4.2	Objectifs secondaires	98
Chapitre 4.	Méthodologie	99
4.1	Sources de données	99
4.1.1	Les banques de données de la RAMQ	99
4.1.2	La banque de données MED-ECHO	101
4.1.3	reMed	102
4.2	Méthodologie du premier article	109
4.2.1	Définition de la cohorte	109
4.2.2	Suivi	112
4.2.3	Exposition	112
4.2.4	Issue	113
4.2.5	Variables potentiellement confondantes	113
4.2.6	Analyses statistiques	116
4.3	Méthodologie du 2e article	117
4.3.1	Devis	117
4.3.2	Identification des cas et des témoins	117
4.3.3	Exposition	118
4.3.4	Variables potentiellement confondantes	119

4.3.5	Analyses statistiques	120
4.4	Méthodologie du 3e article	122
4.4.1	Devis et sources de données	122
4.4.2	Analyse des données	123
4.5	Méthodologie du 4e article	125
4.5.1	Devis et population à l'étude	125
4.5.2	Exposition	128
4.5.3	Issue	128
4.5.4	Variables potentiellement confondantes et facteurs déterminants de l'adhésion	130
4.1.6	Analyses statistiques	132
Chapitre 5.	Résultats	133
5.1	Article 1 : Effect of theophylline on the rate of moderate to severe exacerbations among patients with chronic obstructive pulmonary disease.	134
5.2	Article 2 : Effects of Inhaled Corticosteroids in Monotherapy or Combined with Long-acting β_2 -Agonists on Mortality Among Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease	160
5.3	Article 3 : The use of prescribed medications among residents of Quebec with private drug insurance: results from the reMed pilot study.	186
5.4	Article 4 : Comparison of the adherence and persistence to inhaled corticosteroids among adult patients with public and private drug insurance plans	215
Chapitre 6.	Discussion	243
6.1	Forces et faiblesse	248
6.1.1	Forces	248
6.1.2	Faiblesses	250
Chapitre 7.	Conclusion et perspectives	256
Bibliographie	258
Annexe 1:	Document en lien avec l'aspect éthique pour la construction de reMed	I
Annexe 2 :	Questionnaire pour l'inscription des participants de reMed	V
Annexe 3 :	Le formulaire électronique de reMed pour l'inscription des participant reMed ...	VII
Annexe 4 :	Schéma relationnel du registre reMed	IX
Annexe 5.	Certificats d'éthique pour les études 1 et 2	X

Liste des tableaux

Tableau 1. Classification de la gravité de l'obstruction bronchique selon les résultats de spirométrie post-bronchodilatateur parmi les patients dont l'indice de Tiffeneau VEMS/CVF < 70 %.....	7
Tableau 2. Gradation de la MPOC selon l'échelle de la dyspnée du Conseil de recherche médicale (CRM).....	8
Tableau 3. Différences cliniques entre l'asthme et MPOC.....	9
Tableau 4. Prévalence de la MPOC selon l'âge et le sexe au Canada et dans la province de Québec chez les personnes âgées de 35 ans et plus pour l'année 2012.....	11
Tableau 5. Prévalence de la MPOC, estimations annuelles 2003-2012 au Canada et dans la province de Québec chez les personnes âgées de 35 ans et plus.	12
Tableau 6. Taux d'hospitalisation en raison de la MPOC (par 100 000 personnes), chez les adultes de 55 ans et plus, selon le groupe d'âge et le sexe, Canada, 2003-2004.....	13
Tableau 7. Taux de mortalité pour MPOC (par 100 000) selon le groupe d'âge et le sexe, Canada, 2011.....	14
Tableau 8. Médicaments utilisés dans le traitement de la MPOC disponible au Canada.....	24
Tableau 9. Description des ECRC évaluant l'effet des CSI en monothérapie ou en combinaison avec un BALA sur le taux d'EAMPOC et la mortalité chez les patients atteints d'une MPOC modérée à sévère répertoriés entre 1998 et 2013.....	44
Tableau 10. L'efficacité des CSI en monothérapie sur le taux d'EAMPOC et la mortalité chez les patients atteints d'une MPOC modérée à sévère.....	46
Tableau 11. L'efficacité des BALA en monothérapie ou en combinaison avec un CSI sur le taux d'EAMPOC et la mortalité chez les patients atteints d'une MPOC modérée à sévère.....	49
Tableau 12. Études observationnelles : Le risque d'EAMPOC chez les utilisateurs de CSI versus les non-utilisateurs.....	55
Tableau 13. Études observationnelles : Le risque de décès chez les utilisateurs de CSI versus les non-utilisateurs.....	61
Tableau 14. Facteurs environnementaux responsables du déclenchement de l'asthme.....	65
Tableau 15 : Diagnostic d'asthme, mesures de la fonction pulmonaire.....	68

Tableau 16. Classification de la sévérité de l’asthme en fonction des caractéristiques clinique avant traitement ⁴	69
Tableau 17 : Critères de maîtrise de l’asthme selon le consensus canadien 2012 ²¹⁴	72
Tableau 18. Études observationnelles : L’adhésion aux CSI et l’effet de la non-adhésion sur le risque d’exacerbations de l’asthme chez l’adulte	80
Tableau 20. Liste des dénominations communes dans le traitement de la MPOC	111
Tableau 21. Code diagnostic CIM-9 pour asthme et MPOC	111
Tableau 22. Liste des antibiotiques utilisés pour le traitement des EAMPOC	115
Tableau 23 : Classes ATC utilisées pour le traitement des maladies respiratoires	126
Tableau 24 : Classes ATC utilisées pour les différentes comorbidités	131

Liste des figures

Figure 1. Recommandations de la société canadienne de thoracologie au sujet de la prise en charge de la MPOC.....	27
Figure 2. Exemple de biais lié au temps immortel.....	52
Figure 3. Exemple de biais lié au temps immortel causé par une sélection hiérarchique.....	59
Figure 4. Exemple de biais lié au temps immortel présent entre des ordonnances	60
Figure 5. Continuum canadien de la prise en charge de l'asthme chez l'adulte 2012 ²¹²	74
Figure 6. Architecture réseautique du système informatique reMed.....	107
Figure 7. Exemple d'évaluation de l'exposition au traitement de la MPOC en fonction du temps.....	113
Figure 8. Exemple d'échantillonnage des cas et des témoins à l'aide de devis cas-témoins niché dans une cohorte.....	118
Figure 9. Évaluation de l'exposition à un traitement de MPOC pour les cas et les témoins..	119
Figure 10. Schématisation du calcul de la persistance.....	129

Liste des abréviations

ACCA : Anticholinergique à courte durée d'action

ACLA : Anticholinergique à longue durée d'action

AD : Inhalation par propulsion d'un gaz inerte

AHFS : *American Hospital Formulary Service*

ARLT : Antagoniste des récepteurs des leucotriènes

ATC : *Anatomical Therapeutic Chemical*

BACA : β 2-agonistes à courte durée d'action

BD : banque de données

BDAC : Bronchodilatateur à courte d'urée d'action

BDPP : Banque de donnée des produits pharmaceutiques de Santé Canada

BFC : Budésonide et formotérol en combinaison dans un même inhalateur

BALA : β 2-agonistes à longue durée action

CAT : *COPD Assessment Test*

CI : *Confidence interval*

CMA : *Continuous, multiple-interval measure of medication availability*

CMG : *Continuous, multiple-interval measure of medication gap*

CRM : Échelle de dyspnée du Conseil de Recherche Médicale britannique

CSI : Corticostéroïde inhale

CSO : Corticostéroïdes oraux

COC : *Continuity of care*

COPD : *Chronic obstructive pulmonary disease*

CSP : *Computer services provider*

CVF : Capacité vitale forcée

DEP : Débit expiratoire de pointe

DIN : *drug identification number*

Dx : Diagnostic

EAMPOC : Exacerbation aigüe de la maladie pulmonaire obstructive chronique désignée aussi par exacerbations modérées et sévères

ECRC : Essai clinique randomisé contrôlé

FSI : fournisseurs de services informatiques

FSC : Fluticasone et salmétérol en combinaison dans un même inhalateur

GOLD : *The Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*

HIN : *Health Insurance Number*

HR : Rapport de risques instantanés

IC : Intervalle de confiance

ICIS : Institut canadien d'information sur la santé

ICS: *inhaled corticosteroids*

ID : *Identifiant*

IMC : Indice de masse corporelle

IVRS : Infection des voies respiratoires supérieures

IPS : Inhalation par propulsion d'une poudre sèche

IgE : Immunoglobuline E

ITT : intention de traiter

LABA : *Long-acting β_2 -agonists*

MF/F : Mométasone furoate et formotérol en combinaison dans un même inhalateur

MPOC : Maladie pulmonaire obstructive chronique

MPR : *Medication possession ratio*

NA : *Non-available*

NAM : Numéro d'assurance maladie

NAP : Numéro d'assurance médicaments privée

NR : Non-rapporté, non-retenu

OCDE : Organisation de Coopération et de développement économique

OCS : *Oral corticosteroids*

OR : Ratio de cotes

PDC : *Proportion of Days Covered*

PIN: *Private Insurance Number*

PPDC : *Proportion of Prescribed Days Covered*

QD PM : une fois par jour en soirée

RAMQ : Régis de l'assurance maladie du Québec

RCT : Randomized controlled trial

reMed : Registre de médicaments pour les personnes couvertes par une assurance médicaments privée au Québec

RR : Risque relatif

RT : Ratio de taux

Rx : Médicament d'ordonnance

SABA : *Short-acting β_2 -agonists*

SRG : Supplément de revenu garanti

TORCH : *Towards a revolution in COPD Health*

VEMS : Volume expiratoire maximal par second

Remerciements

Le doctorat est rempli de vie, de créativité et d'interactions humaines. Le doctorat est un parcours très humain, mais un projet de longue haleine accompagné de mûres réflexions, d'entraves et d'évolution. Durant ce parcours, j'ai évolué comme étudiante, comme jeune adulte et future professionnelle. Je crois que rédiger cette thèse est le plus important défi que j'ai relevé à part celui de devenir mère, mais tellement gratifiant sur le plan personnel. L'apprentissage de mes études doctorales a été enrichi par les parcours parallèles des autres étudiants de l'axe de recherche, de ma directrice de recherche, de mes collaborateurs, mais aussi de mes proches... je leur en suis reconnaissante.

J'ai beaucoup de reconnaissance et d'admiration à témoigner d'abord envers ma directrice de recherche, Dre. Lucie Blais, qui est un modèle professionnel pour sa gestion calme de son temps, pourtant si chargé de responsabilités, et pour son expertise sans contredit remarquable dans le domaine de la pharmacoépidémiologie. Les mots me manquent pour exprimer ma gratitude envers elle pour m'avoir conseillée, encouragée, promulguée de judicieux commentaires et pour m'avoir encadrée tout au long de ma maîtrise et de mon doctorat. Je la remercie de m'avoir incitée à poursuivre au doctorat. J'aimerais ajouter à quel point j'ai apprécié sa grande disponibilité et son respect sans faille des délais serrés de relecture des documents que je lui ai adressés. J'ai particulièrement apprécié sa très grande ouverture face à ma condition de mère étudiante et la confiance qu'elle a su garder en ma capacité à rendre ce projet à terme. Merci également de m'avoir permis d'assister à des congrès internationaux.

Aux collaborateurs des différents projets inclus dans cette thèse, en particulier Dre. Marie-France Beauchesne et Dre. Catherine Lemièrre, je les remercie pour leur disponibilité, leurs interventions et leurs contributions pertinentes et très sympathiques. Je les remercie également d'avoir fait partie de mon comité aviseur de maîtrise. Leur expertise dans le domaine de la pharmacothérapie de l'asthme et de la MPOC a grandement contribué à la qualité de ces projets de recherche et je vous en suis très reconnaissante. J'ai été très choyée de les côtoyer tant sur le plan professionnel que personnel. Je remercie également Dre. Sylvie Perreault pour avoir supervisé l'évolution de mes projets de recherche en tant que membre de mon comité aviseur au doctorat.

Le registre reMed n'aurait pas été possible sans la collaboration des participantes du projet reMed, je les remercie pour le temps qu'ils ont accordé à la compréhension du projet et pour répondre au formulaire d'inscription. Je remercie également les assistants de recherche qui m'ont succédé dans le recrutement de ces participants. Merci également à Geneviève Lalonde qui a su prendre ma relève avec brio dans la coordination de projet reMed. Elle est une personne clé avec le Dre Blais dans la réussite du projet reMed. Geneviève est bien plus qu'une coordonnatrice, elle est devenue au fil des années une amie et mon mentor dans l'achèvement de cette thèse. Je remercie tous les membres de l'équipe de recherche du Dre. Blais que j'ai côtoyés.

Je voudrais également remercier Dre Lucie Blais et les différents organismes qui m'ont offert un soutien financier au cours de ma maîtrise et de mon doctorat. La faculté de pharmacie de l'Université de Montréal qui m'a octroyé une bourse de recrutement à la maîtrise et au doctorat, les Instituts de la Recherche en santé du Canada (IRSC) qui m'ont octroyé la bourse de formation d'études supérieures du Canada, le Réseau Québécois de Recherche sur l'Usage des Médicaments qui pour les trois bourses d'appui à la diffusion de la recherche, et l'hôpital du Sacré-Coeur de Montréal qui m'a attribué une bourse de recherche.

Les mots me manquent pour remercier, à sa juste valeur, mon mari, Claude Poliquin, pour son soutien moral et psychologique indispensable pour maintenir ce projet à flot au travers des aléas de la vie et pour avoir cru en mes capacités intellectuelles et à mon sens de l'organisation pour le réaliser. Merci d'avoir été à mon écoute et d'avoir été mon premier public lorsque je récitais mon texte en anglais en préparation de mes exposés oraux dans les congrès. Le fait de savoir que tu as de l'admiration pour moi m'incitait à poursuivre la réalisation de cette thèse. Merci d'être un bon père et de t'être si bien occupé de notre fils surtout à la toute fin de la réalisation de cette thèse.

J'aimerais aussi remercier mon frère Benoit qui malgré sa déficience comprenait que je travaillais fort dans un bureau et qu'il ne devait pas trop me déranger. Il était fier de dire à tout le monde que je travaillais dans un bureau avec un ordinateur à la maison comme à l'université.

À mon petit Mathys d'amour du haut de ses deux ans et 7 mois, merci d'être arrivé dans ma vie, tu m'as envahi d'une joie immense qui m'a aidée à surmonter les aléas de la vie, malgré que tes petits problèmes de santé m'ont causé bien du fil à retordre.

Pour conclure, j'aimerais remercier Dre. Lyne Lalonde pour avoir accepté d'être président-rapporteur ainsi que tous les autres membres du jury d'avoir accepté d'évaluer cette thèse.

Je dédie cette thèse à toi Mom, qui a su de ton vécu m'enseigner les concepts de persévérance et de résilience. La réalisation de cette thèse ne s'est pas passée sans épreuve, mais grâce à l'héritage que tu m'as transmis, j'ai su surmonter les obstacles et persévérer jusqu'à l'achèvement de cette thèse. Merci Mom !

Avant-propos

Cette thèse, rédigée par articles, a été réalisée dans le cadre de mes études doctorales en Sciences pharmaceutiques, option Médicament et santé des populations, à la faculté de pharmacie de l'Université de Montréal sous la direction du Dre. Lucie Blais. Cette thèse présente quatre articles scientifiques dont je suis le premier auteur. Ils ont été écrits en collaboration avec Dre. Marie-France Beauchesne, Dre. Catherine Lemièrre, Dr. Shawn D. Aaron, Dre. Sylvie Perreault, Dre. Elham Rhame, Dre. Jocelyne Moisan, et sans oublier l'importante collaboration de ma directrice de recherche Dre Lucie Blais. Au moment du dépôt de cette thèse, trois articles étaient publiés dans des journaux scientifiques dont : *British Journal of Clinical Pharmacology*, *The Annals of Pharmacotherapy* et *Journal of Population Therapeutics and Clinical Pharmacology*. Pour chacun des articles, j'ai contribué de façon substantielle à l'élaboration de la méthodologie de recherche, à la collecte des données et j'ai procédé à l'analyse des données, à l'interprétation de celles-ci ainsi qu'à la rédaction des articles.

Chapitre 1. Introduction

Près de 3,5 millions de Canadiens vivent avec des maladies respiratoires telles que l'asthme, la maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC), le cancer du poumon, la tuberculose et la fibrose kystique.¹ L'asthme et la MPOC se classent au premier rang parmi les maladies respiratoires les plus fréquentes.¹ Selon les données de la dernière enquête sur la santé dans les collectivités canadiennes effectuée en 2012, la prévalence de l'asthme dans la population âgée de 12 ans et plus est estimée à 8,3 % et celle de la MPOC est estimée à 4,2 % chez les personnes âgées de 35 ans et plus.² Une mauvaise maîtrise de l'asthme et de la MPOC entraîne des absentéismes au travail, des consultations médicales, des visites à l'urgence, des hospitalisations et peut même mener au décès.^{1, 3-6} En 2005, l'asthme était responsable d'environ 1 % des hospitalisations au Canada avec un taux moyen d'hospitalisations de 37 par 100 000 individus âgés de 18 ans ou plus.^{1, 7} La MPOC, habituellement diagnostiquée chez les patients âgés de plus de 35 ans, était le diagnostic principal pour 3,0 % des hospitalisations chez les hommes et 2,8 % chez les femmes ce qui en faisait la cause principale d'hospitalisation pour les maladies respiratoires au même rang que la grippe et la pneumonie en 2005.¹ Le taux moyen d'hospitalisation pour cette maladie était de 194 par 100 000 pour les Canadiens âgés de 55 à 59 ans et augmentait avec l'âge pour atteindre un taux de 2015 par 100 000 chez les Canadiens âgés de 80 ans et plus.¹ En 2011, 4,0 % de tous les décès avaient pour cause la MPOC, ce qui en fait la 4^e cause de décès en importance au Canada.^{1, 5, 8}

De plus, l'asthme et la MPOC sont des maladies chroniques avec d'importantes répercussions économiques sur le système de santé canadien. Au Canada, en 2000, l'asthme et la MPOC représentaient près de 1,4 milliard de dollars en coûts directs de soins de santé (coûts pour les services médicaux, les médicaments et les hospitalisations) et 1,8 milliard de dollars en coûts indirects (mortalité et invalidité).¹ Devant un tel fardeau économique, la prise en charge de l'asthme et de la MPOC vise entre autres l'usage optimal des médicaments afin d'améliorer la qualité de vie des patients et de réduire la morbidité et l'utilisation des services de santé. À cet effet, plusieurs lignes directrices de traitement nationales et internationales basées sur des données probantes, mais provenant surtout d'essais cliniques, ont été rédigées afin d'optimiser la prévention, le diagnostic précoce et la prise en charge de ces maladies.^{4-6, 9}

Dans le traitement pharmacologique de la MPOC, l'approche des soins par palier proposée par les lignes directrices recommande l'utilisation des bronchodilatateurs inhalés à courte action (BDAC) comme traitement de première ligne. Si l'incapacité pulmonaire persiste, il est recommandé d'ajouter un bronchodilatateur inhalé à longue durée d'action tel qu'un β 2-agoniste ou un anticholinergique. Les lignes directrices recommandent l'utilisation de la théophylline comme bronchodilatateur seulement en troisième ligne de traitement en ajout lorsque les symptômes persistent malgré l'utilisation des bronchodilatateurs inhalés à courte et longue durée d'action.^{5,6} L'utilisation des corticostéroïdes inhalés (CSI) est restreinte aux patients ayant de fréquentes exacerbations aiguës de la MPOC (EAMPOC) et ils doivent être combinés à un β 2-agoniste à longue durée d'action (BALA), puisqu'en monothérapie les CSI n'ont pas d'effets constants sur la fonction pulmonaire.^{5,6} Plusieurs essais cliniques ont toutefois démontré qu'ils pouvaient réduire le risque d'EAMPOC chez les patients souffrant d'une MPOC modérée à sévère.¹⁰⁻¹⁴ Par contre, les effets bénéfiques des CSI sur la réduction du taux de mortalité demeurent controversés, car ces effets observés dans les études¹⁴⁻²² pourraient être dus à la présence de confusion résiduelle et de biais de sélection.²³⁻²⁶

Depuis 1950, la théophylline a été reconnue pour ses effets bronchodilatateurs.^{27, 28} Quelques essais cliniques ont démontré que la théophylline avait un grand potentiel de bénéfices sur la fonction pulmonaire et la diminution des symptômes dans le traitement de la MPOC.²⁹⁻³³ En dépit de ces avantages prouvés cliniquement, l'utilisation de la théophylline dans le traitement de la MPOC a diminué au cours des dernières années,³⁴ principalement en raison de sa marge thérapeutique étroite et du risque d'interactions médicamenteuses.^{5, 6} Au même moment, l'utilisation des CSI dans le traitement de la MPOC a augmenté de façon spectaculaire,³⁵ malgré les recommandations des lignes directrices et le manque de preuves scientifiques pour démontrer leur efficacité à réduire la progression de la maladie.^{10, 13, 36-38}

En ce qui a trait à la pharmacothérapie de l'asthme, il n'y a cependant aucun doute quant à l'efficacité des CSI pour réduire les symptômes de l'asthme, la fréquence et la gravité des exacerbations et la mortalité.^{4, 12, 39} Les CSI sont donc un choix de première ligne comme thérapie d'entretien dans la maîtrise de l'asthme.^{4, 39}

Comme dans de nombreuses maladies chroniques, il y a un écart important entre les recommandations des lignes directrices et l'utilisation des médicaments prescrits dans la

pratique clinique.⁴⁰⁻⁴⁵ Cette situation donne place à l'évaluation de l'efficacité des médicaments en situation réelle, puisque les recommandations des lignes directrices sont principalement basées sur les résultats des essais cliniques randomisés contrôlés (ECRC) qui peuvent être parfois difficiles à généraliser en pratique. Ces essais cliniques sont importants pour répondre aux questions de l'efficacité et de l'innocuité des médicaments en situation idéale et pour évaluer les mécanismes biologiques et physiologiques, mais leur validité externe est questionnable, car leurs résultats reflètent une utilisation des médicaments généralement à court terme et pour des populations souvent non représentatives des futurs utilisateurs du médicament.^{46, 47} Les études observationnelles répondent à des questions de recherche différentes. Elles déterminent si un traitement est efficace et sécuritaire dans des conditions réelles et permettent de confirmer et de généraliser les résultats des essais cliniques aux utilisateurs potentiels du médicament.^{46, 48, 49} Toutefois, ces études sont souvent critiquées pour leur validité interne.^{46, 48, 49}

La présente thèse se situe dans le domaine de la recherche sur l'utilisation et l'efficacité en situation réelle des médicaments utilisés dans le traitement de l'asthme et la MPOC. À notre connaissance, il n'existait aucune étude comparant l'efficacité en situation réelle de la théophylline avec d'autres options de traitement disponibles telle que les CSI pour réduire le risque d'EAMPOC lorsque l'étude a été entreprise en 2003. Pour répondre à cette problématique, le premier objectif de cette thèse était de mener une vaste étude de cohorte afin d'évaluer et de comparer le taux d'exacerbations modérées à sévères entre les utilisateurs de théophyllines, de CSI et de BALA chez les patients atteints de la MPOC âgés de 50 ans ou plus. La théophylline pourrait être une alternative de traitement intéressante puisqu'elle est beaucoup moins dispendieuse que les CSI et les BALA. De plus, les comprimés de théophylline peuvent être considérés plus faciles à prendre que les corticostéroïdes et les bronchodilatateurs en inhalation, ce qui pourrait augmenter l'observance des patients.

En 2007, afin de répondre à la controverse quant à l'efficacité des CSI dans le traitement de la MPOC sur la réduction du taux de mortalité, le second objectif de cette thèse était d'évaluer l'efficacité en situation réelle des CSI en combinaison avec les BALA en comparaison aux CSI et aux BALA en monothérapie.

Malgré leur efficacité démontrée dans les essais cliniques, l'adhésion sous-optimale et la non-persistance aux CSI dans le traitement de l'asthme sont bien documentées.^{44, 50-60} Plusieurs déterminants ont été évalués pour expliquer cette non-adhésion et cette non-persistance, mais à notre connaissance aucune étude n'a évalué l'impact du type d'assurance médicaments sur l'adhésion et la persistance des Québécois aux CSI en raison du manque de données sur les médicaments délivrés en pharmacies communautaires aux personnes couvertes par une assurance médicaments privée au Québec.

Afin de pallier à un manque de données, le troisième objectif de cette thèse consistait à développer un registre de données pour les personnes couvertes par une assurance médicaments privée au Québec appelé reMed. Ce registre a été construit à partir de données nécessaires au remboursement des médicaments obtenues par les fournisseurs de services informatiques des pharmacies communautaires. En utilisant des données provenant de reMed et de la banque de données sur les médicaments de la Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ), le quatrième et dernier objectif de cette thèse était d'évaluer et de comparer l'adhésion et la persistance aux CSI entre les résidents du Québec couverts par une assurance médicaments privée et publique.

Les principaux résultats de cette thèse sont présentés sous forme de trois articles publiés dans des revues scientifiques. Cette thèse inclut aussi un chapitre sur la recension des écrits dans le traitement de l'asthme et de la MPOC chez les adultes; un chapitre présentant de façon détaillée les quatre objectifs de cette thèse et un chapitre présentant les détails méthodologiques des différentes études qui n'ont pas été décrits dans les articles faute d'espace. Finalement, un chapitre de discussion conclura cette thèse suivi des perspectives futures de recherche.

Chapitre 2. Recension des écrits dans le traitement des maladies respiratoires

2.1 La maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC)

2.1.1 Définition

La MPOC est une affection provoquant une inflammation et une obstruction progressives partiellement réversibles des voies respiratoires causant une capacité réduite du débit respiratoire.^{5, 6, 61, 62} Les principaux symptômes sont l'essoufflement accompagné d'une toux ou d'une respiration sifflante, une production accrue de sécrétions et l'intolérance à l'exercice.^{5, 62-64} Ces symptômes ne se manifestent généralement pas chez les personnes de moins de 40 ans.^{5, 6, 62, 65} La MPOC est le plus souvent une conséquence directe du tabagisme. La gravité de la maladie est caractérisée par une augmentation de la fréquence et de la sévérité des exacerbations, par un débit d'air de plus en plus restreint et par un décès prématuré. La progression de la maladie entraîne chez les personnes atteintes un essoufflement de plus en plus marqué restreignant le niveau d'activité et la qualité de vie.^{5, 6, 62}

La bronchite chronique et l'emphysème sont les deux pathologies sous-jacentes les plus fréquentes chez les patients souffrant de la MPOC.^{61, 66} La bronchite chronique est caractérisée par une inflammation permanente des bronches souvent accompagnée d'hypersécrétion de mucus. Le terme chronique désigne une bronchite dont la toux et les expectorations persistent plusieurs mois au cours d'une année et ce au moins pendant deux années consécutives, si les autres causes de toux chronique ont été exclues.^{67, 68} L'obstruction des bronches et l'hypersécrétion causeront de l'essoufflement de plus en plus marqué avec le temps. L'emphysème est une maladie dégénérative, insidieuse, à évolution lente et progressive et caractérisée par la dilation et la destruction des structures alvéolaires des poumons rendant l'expiration plus difficile et laborieuse, causant ainsi une sensation persistante d'essoufflement et de fatigue.^{66, 69}

Certains patients MPOC peuvent aussi souffrir d'asthme.⁶⁵ Cependant, il ne faut pas confondre ces deux pathologies. Contrairement à la MPOC, l'asthme se caractérise par une hyperréactivité des voies aériennes à de multiples stimuli endogènes ou exogènes et l'obstruction bronchique qui en résulte est réversible spontanément ou à la suite d'un traitement de bronchodilatateur.⁷⁰

2.1.2 Dépistage et diagnostic de la MPOC

La MPOC est un problème de santé répandu et important parmi les Canadiens, et le nombre de personnes atteintes d'une MPOC est susceptible d'augmenter alors que la population est vieillissante. La prise en charge de la MPOC comprend le diagnostic précoce et le traitement de symptômes comme l'essoufflement et la toux. Elle vise aussi le ralentissement de la progression de la maladie et l'optimisation de la capacité fonctionnelle.^{1, 5, 6} La prévention et le ralentissement de la progression de la MPOC repose aussi sur des initiatives d'arrêt tabagique. Quant au diagnostic précoce de la maladie, il est souvent difficile à effectuer chez les fumeurs asymptomatiques et même chez les patients présentant des symptômes puisqu'ils élaborent des stratégies d'adaptation pour éviter l'essoufflement et reportent leur consultation médicale jusqu'à une incapacité avancée.⁷¹ Puisqu'un dépistage systématique est difficilement applicable pour diagnostiquer la maladie à un stade précoce, les lignes directrices canadiennes⁵ recommandent d'effectuer une spirométrie aux fumeurs et anciens fumeurs de 40 ans et plus présentant les caractéristiques suivantes :

1. Une toux persistante et des expectorations persistantes;
2. Des épisodes fréquents d'infections des voies respiratoires;
3. Un essoufflement évolutif à l'activité;
4. Une respiration sifflante à l'effort ou pendant la nuit.

2.1.2.1 Classification de la MPOC selon la spirométrie

La spirométrie est une méthode simple et non invasive destinée à évaluer la fonction respiratoire ou la capacité pulmonaire. Il existe plusieurs tests de spirométrie et l'un des plus importants pour diagnostiquer une MPOC est le test de la capacité vitale forcée (CVF) suite à l'administration d'un bronchodilatateur. Pendant ce test, le patient inspire profondément et

expire ensuite le plus fort et le plus rapidement possible tout l'air contenu dans ses poumons dans un appareil appelé le spiromètre. Les résultats de ce test sont présentés sous forme de graphiques appelés spirogrammes représentant une courbe du volume d'air en fonction du temps et une courbe du débit d'air en fonction du volume d'air. À partir de ces courbes, plusieurs paramètres peuvent être obtenus dont la CVF qui représente le volume total d'air que le patient a expiré pendant le test. Le volume expiratoire maximal par seconde (VEMS) est un second paramètre qui représente le volume d'air expiré en une seconde après une inspiration maximale. Un patient sain expire environ 80 % de sa CVF en une seconde. L'indice de Tiffeneau est un rapport entre le VEMS et le CVF en pourcentage. Chez un patient avec une obstruction bronchique l'indice de Tiffeneau est en dessous de 70 % et la gravité de la MPOC peut être classée selon le VEMS obtenu (Voir tableau 1).^{5,6}

Tableau 1. Classification de la gravité de l'obstruction bronchique selon les résultats de spirométrie post-bronchodilatateur parmi les patients dont l'indice de Tiffeneau VEMS/CVF < 70 %

Stade de la MPOC	Résultats de la spirométrie
1 : Léger	VEMS \geq 80 % de la valeur prédite
2 : Modéré	50 % \leq VEMS < 80 % de la valeur prédite,
3 : Sévère	30 % \leq VEMS < 50 % de la valeur prédite,
4 : Très sévère	VEMS < 30 % de la valeur prédite,

Source : Recommandations nationales (Société canadienne de thoracologie 2008) et internationales (GOLD 2013) au sujet de la prise en charge de la MPOC.^{5,6}

Bien que la spirométrie soit nécessaire pour le diagnostic, les résultats de ce test ne mesurent pas l'impact réel de la MPOC sur la qualité de vie du patient. Puisqu'il y a souvent discordance entre la classification clinique et la spirométrie, la prise en charge de la maladie et le choix du traitement s'ajuste selon la sévérité des symptômes.

2.1.2.2 Classification de la MPOC selon les symptômes

L'évaluation des symptômes d'un patient peut s'avérer laborieuse puisque les patients peuvent adapter leur mode de vie et leurs activités quotidiennes afin d'éviter l'essoufflement et de minimiser les autres symptômes. Les patients ont aussi souvent tendance à attribuer les

symptômes de la MPOC à l'âge ou à une mauvaise condition physique. Pour faciliter l'évaluation des symptômes d'un patient souffrant de MPOC, plusieurs questionnaires validés peuvent être utilisés. Les lignes directrices nationales et internationales recommandent l'usage de l'échelle de dyspnée du Conseil de recherche médicale (CRM) britannique⁷² (voir tableau 2) ou le questionnaire *COPD Assessment test* (CAT test)⁷³ en ajout aux résultats de spirométrie afin de bien évaluer l'état général du patient et faciliter les décisions sur la prise en charge de la maladie.

Tableau 2. Gradation de la MPOC selon l'échelle de la dyspnée du Conseil de recherche médicale (CRM)

Stade de la MPOC	Niveau de dyspnée	Symptômes
Vulnérable	1	Le patient est essoufflé à l'effort intense.
Léger (CRM 2)	2	Le patient est essoufflé lorsqu'il marche vite ou sur une pente légère.
Modéré (CRM 3-4)	3	Le patient marche plus lentement que les individus de son âge ou arrête pour reprendre son souffle lorsqu'il marche sur une surface plane.
	4	Le patient arrête pour reprendre son souffle après avoir marché 100 mètres.
Sévère (CRM 5)	5	Le patient est trop essoufflé pour quitter la maison ou s'essouffle lorsqu'il s'habille, prend sa douche, etc.
Très sévère		Présence d'une insuffisance respiratoire chronique ou de signes d'insuffisance cardiaque droite.

Source : Recommandations nationales (Société canadienne de thoracologie 2008) et internationales (GOLD 2013) au sujet de la prise en charge de la MPOC.^{5, 6}

Le test d'évaluation de la MPOC (CAT Test) est un questionnaire auto-rapporté court de huit questions, simple et validé qui mesure l'impact de la MPOC sur la vie quotidienne et le bien-être du patient de manière objective.⁷³ Il a été développé pour faciliter des discussions constructives entre les professionnels de la santé et les patients. Le résultat de ce questionnaire est un score qui varie entre 0 et 40. Un score entre 0 et 9 signifie que l'état du patient atteint de la MPOC a un faible impact sur sa qualité de vie. Un score entre 10 et 20 représente un impact moyen, un score de 21 à 30 représente un impact important et un score au-delà de 30 signifie un état avancé de la MPOC avec un impact très important sur la qualité de vie du patient. Le patient peut répondre lui-même au questionnaire à partir du site web

<http://www.catestonline.org> et présenter les résultats à son médecin traitant afin de faciliter la prise en charge de la MPOC.

2.1.2.3 Diagnostic différentiel : Asthme versus MPOC

L'asthme et la MPOC ont des symptômes similaires tels que la respiration sifflante, l'essoufflement et la toux. Par contre, même si certains symptômes et traitements sont similaires, les causes et la prise en charge de ces deux maladies sont bien différentes.⁶⁵ Par exemple, puisque l'asthme est souvent induit par des allergies, il faut investiguer sur la sensibilité aux allergènes et contrôler l'environnement si nécessaire. De plus, la prise en charge de l'asthme avec un traitement permet dans la plupart des cas de normaliser la fonction pulmonaire. Mais pour la MPOC, l'obstruction des voies respiratoires est souvent irréversible et les chances de normaliser la fonction respiratoire malgré un traitement optimal sont faibles. Les différences cliniques entre l'asthme et la MPOC énumérés dans les lignes directrices et présentées au tableau 3 peuvent aider à poser le bon diagnostic.^{5,6}

Tableau 3. Différences cliniques entre l'asthme et MPOC

	Asthme	MPOC
Âge à l'apparition	Généralement < 40 ans	Généralement > 40 ans
Tabagisme	Tabagisme non causal	Exposition prolongée au tabac en général > 10 paquets-années*
Expectorations	Peu fréquentes	Fréquentes
Allergies	Souvent associé à des allergies, rhinite ou eczéma	Rarement associée à des allergies
Évolution de la maladie	Stable avec exacerbations	Progression lente de la maladie sauf lors des exacerbations
Spirométrie	Se normalise souvent Obstruction des voies respiratoires habituellement réversible	Ne se normalise jamais Obstruction des voies respiratoires souvent irréversible
Symptômes cliniques	Intermittents et variables	Persistants

*nombre total de paquets-années = (nombre de cigarettes fumées par jour ÷ 20) × nombre d'années de tabagisme. Source : Recommandations nationales (Société canadienne de thoracologie 2008) et internationales (GOLD 2013) au sujet de la prise en charge de la MPOC.^{5,6}

2.1.3 Les causes et facteurs de risques de la MPOC

La consommation de tabac constitue la principale cause de la MPOC dans 80 à 90 % des cas.⁷⁴ La contribution du tabagisme primaire est irréfutable, mais certains facteurs génétiques pourraient modifier le risque de développer la MPOC.^{75, 76} Bien que le lien de cause à effet n'est pas clairement été démontré, l'exposition à la fumée secondaire de tabac pourrait être un facteur de risque.⁷⁷ L'exposition professionnelle à des poussières industrielles telles que la poussière de cadmium, de charbon et même céréalière ainsi qu'à certains agents chimiques sont d'autres facteurs de risque importants qui contribuent entre 10-20 % des cas de MPOC.^{1, 78} La pollution atmosphérique extérieure est liée à l'augmentation des symptômes chez les personnes souffrant d'une MPOC, mais son rôle comme facteur de risque causant la MPOC n'a pas été bien établi.⁶ Quant à la pollution intérieure, il a été clairement démontré que l'utilisation de gaz biomasse pour la cuisson et le chauffage dans un endroit mal ventilé augmenterait le risque d'être atteint de la MPOC.^{79, 80} Le fait d'avoir souffert d'infections respiratoires répétées pendant l'enfance est aussi un facteur de risque à considérer, car ces infections entraînent une diminution de la fonction respiratoire, ce qui peut prédisposer le développement de la MPOC.^{81, 82} En ce qui a trait aux facteurs génétiques associés à la MPOC, le seul facteur clairement identifier jusqu'à présent est une déficience en alpha 1-antitrypsine, une protéine dont le rôle est de protéger les tissus pulmonaires. Un dernier facteur de risque inversement relié au risque de développer une MPOC est le statut socio-économique.⁸³ Toutefois, l'association entre le statut socio-économique et la MPOC pourrait être expliquée par la présence d'autres facteurs reliés au statut socio-économique tels que l'exposition à la fumée de cigarette, la pollution de l'air intérieur et extérieur, etc.^{6, 83}

2.1.4 Prévalence et fardeau économique de la MPOC

Selon la dernière enquête sur la santé dans les collectivités canadiennes effectuée en 2012, 4,2 % (806 592) des Canadiens âgés de 35 ans ou plus ont déclaré avoir reçu un diagnostic de bronchite chronique, d'emphysème ou de MPOC d'un professionnel de la santé.² Cette prévalence est légèrement plus élevée dans la province du Québec avec un taux de 4,5 % représentant 206 181 Québécois.² La prévalence de la MPOC augmente avec l'âge et elle est plus élevée chez les femmes que les hommes (à l'exception des personnes âgées de 65 ans et

plus, où l'inverse est observé, tableau 4).² Cette prévalence demeure sensiblement la même à travers la dernière décennie tel qu'indiqué au tableau 5.² Cette prévalence est fort probablement sous-estimée étant donné que les premiers symptômes de la maladie ne sont souvent pas reconnus par les patients et que ceux-ci élaborent des stratégies d'adaptation pour éviter l'essoufflement et reportent ainsi leur consultation médicale jusqu'à une incapacité avancée. De plus, en raison de la complexité à distinguer l'asthme de la MPOC dans certains cas, il se peut que des patients reçoivent un mauvais diagnostic ce qui aurait pour effet de sous-estimer la prévalence estimée. Certaines études évaluant le fardeau de la MPOC ont démontré des variations importantes entre la prévalence réelle et la prévalence estimée en raison des différentes méthodes utilisées dans les enquêtes, le choix des critères de diagnostic et l'approche analytique. Selon ces études, plus de 50 % des patients atteints de MPOC demeureraient non diagnostiqués.⁸⁴⁻⁸⁶

Tableau 4. Prévalence de la MPOC selon l'âge et le sexe au Canada et dans la province de Québec chez les personnes âgées de 35 ans et plus pour l'année 2012.

Géographie	Sexe	35 ans et +	35-44 ans	45-64 ans	65 ans et +
Canada	Les deux sexes	4,2 %	1,7 %	3,5 %	7,9 %
	Hommes	3,8 %	1,2 %	3,0 %	8,3 %
	Femmes	4,6 %	2,2 %	4,1 %	7,5 %
Québec	Les deux sexes	4,5 %	F	3,8 %	8,1 %
	Hommes	4,2 %	F	3,1 %	8,5 %
	Femmes	4,8 %	F	4,5 %	7,7 %

F = Trop faible pour être publié. Source : Statistique Canada 2013. Tendances de la santé. Produit no 82-213-XWF au catalogue de Statistique Canada. Tableau CANSIM 105-0501 - Profil d'indicateurs de la santé, estimations annuelles, selon le groupe d'âge et le sexe, Canada, provinces, territoires, régions sociosanitaires (limites de 2012) et groupes de régions homologues, occasionnel. Ottawa. 12 Déc. 2013.²

Tableau 5. Prévalence de la MPOC, estimations annuelles 2003-2012 au Canada et dans la province de Québec chez les personnes âgées de 35 ans et plus.

Géographie	Sexe	2003	2005	2008	2009	2010	2011	2012
Canada	Les deux sexes	4,3 %	4,3 %	4,5 %	4,1 %	4,1 %	3,8 %	4,2 %
	Hommes	3,6 %	3,9 %	4,2 %	3,9 %	3,7 %	3,3 %	3,8 %
	Femmes	4,9 %	4,7 %	4,7 %	4,3 %	4,5 %	4,4 %	4,6 %
Québec	Les deux sexes	4,5 %	4,3 %	4,2 %	4,7 %	4,0 %	4,3 %	4,6 %
	Hommes	3,7 %	3,5 %	3,2 %	5,0 %	3,4 %	3,9 %	4,2 %
	Femmes	5,3 %	5,1 %	5,2 %	4,5 %	4,6 %	4,7 %	4,8 %

Source : Statistique Canada 2013. Tendances de la santé. Produit no 82-213-XWF au catalogue de Statistique Canada. Tableau CANSIM 105-0501 - Profil d'indicateurs de la santé, estimations annuelles, selon le groupe d'âge et le sexe, Canada, provinces, territoires, régions sociosanitaires (limites de 2012) et groupes de régions homologues, occasionnel. Ottawa. 12 Déc. 2013.²

2.1.4.1 Taux d'hospitalisation

Une mauvaise maîtrise de la maladie ou une aggravation des symptômes en raison d'une infection pulmonaire chez les personnes atteintes de la MPOC peut mener à une hospitalisation. En 2004, la MPOC était la principale cause d'hospitalisation représentant 3,0 % des hospitalisations chez les hommes et 2,8 % chez les femmes ce qui en faisait la maladie respiratoire la plus fréquente donnant lieu à une hospitalisation au même rang que la grippe et la pneumonie au Canada.¹ De plus, selon les données les plus récentes sur les hospitalisations compilées en 2006-2007 par l'Institut canadien d'information sur la santé (ICIS), la MPOC serait associée au taux d'hospitalisations plus élevé que ceux associés au diabète, à l'hypertension, à l'insuffisance cardiaque, à l'angine, à l'asthme et à l'épilepsie.⁸⁷ Ces maladies chroniques sont considérées comme des affections dont les hospitalisations pourraient être évitées ou leur nombre réduit grâce à des soins ambulatoires appropriés.⁸⁷ Selon ce rapport de l'ICIS, la MPOC serait aussi associée à un taux de réhospitalisations plus élevé que les autres maladies chroniques. À titre d'exemple, parmi les patients hospitalisés pour MPOC, 18 % ont été réadmis une fois et 14 % sont retournés à l'hôpital au moins deux fois au cours de la même année en raison de leur MPOC.⁸⁷ En revanche, parmi les patients hospitalisés pour l'hypertension, 7 % ont été réadmis une fois et seulement 2 % ont été réadmis au moins deux fois au cours de la même année.⁸⁷ Selon les lignes directrices

canadiennes, le risque de réhospitalisations chez les patients atteints de MPOC est estimé à 40 %.^{88, 89}

En 2004-2005, la durée moyenne d'une hospitalisation en raison d'une MPOC était de 9,6 jours chez les personnes de 55 ans et plus.¹ Comme pour la prévalence, les taux d'hospitalisation liés à la MPOC augmentent avec l'âge.¹ Le tableau 6 indique que les taux moyens d'hospitalisation pour cette maladie étaient de 178,8 par 100 000 hommes et de 210,7 par 100 000 femmes âgées de 55 à 59 ans en 2004 et augmentaient avec l'âge pour atteindre un taux de 2 718,5 par 100 000 hommes et un taux 1 311,4 par 100 000 femmes âgées de 80 ans et plus.¹ En 2004, les taux d'hospitalisations étaient plus élevés chez les hommes que chez les femmes âgés de 65 ans et plus. Selon l'agence de la santé publique du Canada, cette observation s'explique par les taux de tabagisme plus élevés chez les hommes il y a 40 à 50 ans et l'augmentation du nombre d'hommes plus âgés.¹ La tendance semble se maintenir dans le temps puisque le rapport de l'Organisation de Coopération et de développement économique (OCDE) de 2011 présentait un taux d'hospitalisation pour MPOC de 166,6 par 100 000 femmes et un taux 215,2 pour 100 000 hommes âgés de 15 ans et plus au Canada en 2009. Ces taux sous-estiment probablement les taux réels d'hospitalisation pour MPOC étant donné que les infections respiratoires sont la principale cause d'exacerbations chez les patients atteints de la MPOC^{90, 91} et la cause principale d'hospitalisation inscrite pourrait être une infection respiratoire telle que la grippe ou une pneumonie au lieu de la MPOC.⁹²

Tableau 6. Taux d'hospitalisation en raison de la MPOC (par 100 000 personnes), chez les adultes de 55 ans et plus, selon le groupe d'âge et le sexe, Canada, 2003-2004

Sexe	55-59 ans	60-64 ans	65-69 ans	70-74 ans	75-79 ans	80 et +
Hommes	178,6	388,3	773,9	1238,2	1991,9	2718,5
Femmes	210,7	403,7	673,9	949,9	1200,4	1311,4

Source : Centre de prévention et de contrôle des maladies chroniques, Agence de la santé publique du Canada, à l'aide des données de la Base de données sur la morbidité hospitalière, Institut canadien d'information sur la santé.¹

2.1.4.2 Taux de mortalité

La MPOC est la quatrième cause de mortalité en importance au Canada.⁵ Selon les données les plus récentes, en 2011 au Canada, la MPOC était la cause de 5 071 décès chez les hommes et de 5 023 décès chez les femmes, représentant 4 % de tous les décès.⁸ De plus, le taux de mortalité due à la MPOC est plus élevé chez les hommes que chez les femmes surtout après 75 ans (tableau 7), malgré une hausse importante du nombre de décès dus à la MPOC chez les femmes depuis 1980.¹ Comme pour la prévalence et le taux d'hospitalisation, le taux réel de mortalité peut être plus élevé puisque deux phénomènes découlant de la MPOC, les infections pulmonaires, notamment la pneumonie, et l'insuffisance cardiaque, peuvent être inscrits comme cause de décès de personnes atteintes de MPOC.¹

Tableau 7. Taux de mortalité pour MPOC (par 100 000) selon le groupe d'âge et le sexe, Canada, 2011

Sexe	60-64 ans	65-69 ans	70-74 ans	75-79 ans	80-84 ans	85-89 ans	90 ans et +
Hommes	27,3	56,4	120,4	218,6	405,2	671,2	1126,5
Femmes	18,1	46,0	99,6	171,5	256,5	396,8	619,7

Source : Statistique Canada. Tableau 102-0551 - Décès et taux de mortalité, selon certains groupes de causes, le groupe d'âge et le sexe, Canada, annuel, CANSIM (base de données).⁹³

2.1.4.3 Fardeau économique de la MPOC

Le rapport de 2007 de l'agence de la santé publique du Canada a estimé, pour l'année 2000, les coûts directs à 696 millions de dollars et les coûts indirects à 1 024 millions de dollars pour les soins de santé reliés à la MPOC.¹ Les coûts directs de soins de santé incluaient les soins hospitaliers, les soins en ambulatoires et les médicaments. Les coûts indirects comprenaient les coûts associés à la mortalité et à l'invalidité à long terme.¹ Considérant la population vieillissante, il est certain que ces coûts sont beaucoup plus élevés actuellement. Un article canadien publié en 2008 estimait de façon conservatrice à 1,5 milliard de dollars par année les coûts reliés seulement aux hospitalisations.⁹⁴ Un des moyens pour réduire ce fardeau économique consiste à faire un dépistage précoce de la maladie afin que les patients débutent tôt un traitement approprié et de voir à l'utilisation optimale de celui-ci.

2.1.5 La pharmacothérapie et les lignes directrices de traitement de la MPOC

Les lignes directrices rapportent qu'aucun médicament existant pour le traitement de la MPOC n'a été démontré efficace pour modifier le déclin à long terme de la fonction pulmonaire.^{5, 6} Les traitements actuellement accessibles ont pour but de soulagement les symptômes, de réduire le nombre d'exacerbations, d'améliorer la tolérance à l'effort et la qualité de vie.^{5, 6} Les différentes classes de médicaments utilisées dans le traitement de la MPOC disponibles au Canada sont présentées au tableau 8. Le choix du traitement optimal est individualisé et dépend de la sévérité des symptômes, du degré d'obstruction des voies respiratoires et de la gravité des exacerbations du patient.^{5, 6} Dans la présente section, les différentes classes de médicaments utilisés dans le traitement de la MPOC sont présentées, suivi par la schématisation des recommandations des lignes directrices de traitement canadiennes de la MPOC.

2.1.5.1 Les bronchodilatateurs

Les bronchodilatateurs constituent la pièce maîtresse du traitement pharmacologique de la MPOC.^{5, 6} Ils agissent en réduisant le tonus des muscles lisses des voies respiratoires, ce qui améliore le débit expiratoire et réduit l'hyperinflation.⁹⁵ Ainsi, les bronchodilatateurs atténuent la dyspnée, et améliorent la tolérance à l'exercice et l'état de santé des patients atteints de MPOC.⁹⁵⁻¹⁰⁰ Paradoxalement, l'amélioration de la fonction pulmonaire résultant de l'administration de bronchodilatateurs n'est pas toujours reflétée par un changement du VEMS et de la CVF surtout chez les patients sévèrement ou très sévèrement atteints par la MPOC.^{101, 102} Il existe trois grandes classes de bronchodilatateurs indiqués dans le traitement de la MPOC : les β_2 -agonistes, les anticholinergiques (tous deux en inhalation) et les méthylxantines (administration orale seulement).^{5, 6} Les bronchodilatateurs sont prescrits au besoin ou sur une base régulière pour prévenir ou réduire les symptômes liés à la MPOC.^{5, 6}

Les β_2 -agonistes de courte (BACA) et de longue action (BALA)

Les BACA exercent leurs effets en se liant à des récepteurs dans la membrane cellulaire ce qui augmente la concentration de l'adénosine monophosphate cyclique et entraîne

une relaxation du muscle lisse bronchique.⁹⁵ Cette action se manifeste surtout dans les petites voies aériennes.⁹⁵

Les BACA comprennent le fénotérol, le salbutamol et la terbutaline^{6, 95} et ils sont généralement administrés en inhalation, par propulsion d'un gaz inerte (aérosol-doseur) ou d'une poudre sèche. Il existe aussi des formulations orales, mais ces dernières sont associées à des effets indésirables plus importants et sans bénéfice additionnel, ils ne sont donc pas indiqués dans le traitement de la MPOC comme premier choix.^{6, 103} Les BACA en inhalation ont un début d'action rapide, la bronchodilatation survient généralement en moins de cinq minutes après la prise du médicament et atteint son maximum en 30 minutes et l'effet dure généralement entre 4 à 6 heures.^{6, 95, 103} Les BACA constituent un choix de traitement de première ligne dans la pharmacothérapie contre la MPOC. De plus, puisque leur mécanisme d'action est rapide, cette classe de médicaments est souvent utilisée comme médicaments de secours et au besoin (prn, *pro re nata*) pour un soulagement immédiat des symptômes.^{6, 95, 103}

Les BALA se distinguent de ceux à courte action puisqu'ils produisent des améliorations plus soutenues de la fonction pulmonaire, de la dyspnée chronique et de l'état de santé chez les patients dont la MPOC varie de modérée à sévère.^{6, 14, 99, 104-106} Les BALA sont indiqués chez les patients dont les symptômes persistent malgré un BDAC.^{5, 6} Toutefois les BALA ne sont pas appropriés pour le traitement des symptômes aigus, donc l'utilisation au besoin d'un BDAC est aussi indiquée en ajout à la prise régulière d'un BALA. Trois agents appartenant à cette classe sont actuellement utilisés. Le formotérol et le salmétérol ont une durée d'action d'environ 12 heures et sont indiqués 2 fois par jour. Des études ont démontré que ces deux agents augmentaient significativement le VEMS et le volume pulmonaire ce qui diminuait la dyspnée, les exacerbations et améliorait la tolérance à l'effort et la qualité de vie des patients.^{14, 104-107} Une de ces études a aussi démontré que le salmétérol diminuait le risque d'hospitalisation,¹⁴ mais aucune étude n'a démontré un effet sur le taux de mortalité et le déclin de la fonction pulmonaire.⁶ L'indacatérol, un agent arrivé nouvellement sur le marché, a une durée d'action plus soutenue que les deux autres agents de la même classe.^{6, 108-110} Avec une durée d'action d'environ 24 heures, il est indiqué une seule fois par jour.^{6, 108-110} Les ECRC ont démontré que l'effet bronchodilatateur de l'indacatérol est significativement plus grand que ceux du formotérol et du salmétérol. Par contre malgré un profil d'innocuité

similaire, un plus grand nombre de patients ont souffert de symptômes de rhume lorsqu'ils étaient traités avec l'indacatérol.¹⁰⁹

Les β 2-Agonistes à courte et à longue action en inhalation sont généralement bien tolérés. Leurs effets indésirables les plus courants peuvent toucher l'appareil cardiovasculaire et le système nerveux central et comprennent la tachycardie, les palpitations, l'irritabilité, l'insomnie, les bouffées de chaleur et les tremblements.^{5, 6} Parmi d'autres effets indésirables figurent les crampes musculaires, les nausées, la diarrhée, des malaises gastro-intestinaux et l'hypokaliémie.^{5, 6} Les effets secondaires plus graves tels que l'extrasystole, la fibrillation auriculaire et l'angine peuvent survenir chez les patients atteints d'une coronaropathie.^{5, 6}

Les anticholinergiques de courte (ACCA) et de longue durée d'action (ACLA)

Les anticholinergiques sont utilisés pour traiter et prévenir la bronchoconstriction, c'est-à-dire la contraction anormale des muscles de la paroi des bronches. Ils sont administrés par voie inhalée. Les principaux médicaments de cette classe sont l'ipratropium, un ACCA et le tiotropium un ACLA. Ces médicaments exercent leurs effets en bloquant l'action de l'acétylcholine, un neurotransmetteur, au niveau des récepteurs des muscles bronchiques (muscariniques), ce qui empêche la contraction des muscles lisses respiratoires.¹¹¹ L'ipratropium agit dans les 10 à 15 minutes après l'inhalation et induit une bronchodilatation maximale après 30 à 60 minutes.¹¹¹ Son effet dure généralement entre deux et trois heures et peut durer jusqu'à 8 heures.^{6, 111} Comme pour les BACA, l'ipratropium est prescrit au besoin en traitement de première ligne. Contrairement à l'ipratropium, le tiotropium se dissocie très lentement des récepteurs des muscariniques ce qui explique son effet prolongé pouvant aller au-delà de 24 heures.^{5, 6} La posologie du tiotropium est de 18 μ g en inhalation une fois par jour.^{5, 6} Depuis 2003, il est indiqué au Canada pour le traitement de la MPOC en ajout à un BACA lorsque les symptômes persistent.^{5, 88} Des études cliniques ont démontré qu'en plus d'être un bronchodilatateur efficace, le tiotropium diminuerait la fréquence des surinfections, des exacerbations et des hospitalisations, augmenterait la tolérance à l'effort et améliorerait la qualité de vie des patients atteints de la MPOC.^{98, 112-116} Un essai clinique, fait à grande échelle, a même démontré que le tiotropium était légèrement supérieur au salmétérol pour réduire le taux d'exacerbations.¹¹⁷

L'acéclidinium et le glycopyrronium, deux nouveaux ACLA, semblent avoir une action similaire sur la fonction pulmonaire et sur les symptômes que le tiotropium, mais il existe très peu de données probantes sur d'autres issues.^{19, 118, 119} Il est à noter que ces deux ACLA n'étaient pas encore sur le marché au moment de la conduite des études incluses dans la présente thèse.

Les anticholinergiques présentent l'avantage d'être peu ou pas absorbés au niveau des bronches, de sorte que leur effet local domine sur l'effet systémique, ainsi ils sont généralement bien tolérés.^{5, 6} Par contre, l'inhalation de ces médicaments anticholinergiques peut provoquer une sécheresse buccale, des troubles visuels, une dilatation des pupilles et des troubles de la miction urinaire.^{5, 6}

Méthylxanthines (voie orale)

La théophylline est la méthylxantine la plus couramment utilisée pour traiter la MPOC au Canada.⁵ Depuis 1950, la théophylline a été reconnue pour ses effets bronchodilatateurs, mais ses effets sont plutôt modestes sur la fonction respiratoire.^{27, 28} Par contre, cette dernière peut exercer d'autres effets thérapeutiques, notamment des effets anti-inflammatoires et diurétiques.^{105, 120} Il a aussi été démontré qu'elle pouvait avoir des propriétés anti-inflammatoires chez les patients asthmatiques.^{27, 120, 121} De nombreux ECRC ont montré que la théophylline améliore la fonction respiratoire et diminue la dyspnée chez les patients atteints de MPOC.^{29, 30, 122-128} De plus, la théophylline peut également améliorer la clairance muco-ciliaire, la performance des muscles respiratoires, la fonction cardiovasculaire et la tolérance à l'effort.³⁰⁻³³ L'ajout de théophyllines orales à un bronchodilatateur inhalé peut procurer des bénéfices additionnels sur la fonction pulmonaire chez certains patients.¹²⁹⁻¹³² Par exemple, la combinaison de salbutamol avec la théophylline était supérieure à l'ipratropium seul et les trois médicaments combinés sont plus efficaces que le salbutamol et la théophylline pour améliorer la fonction pulmonaire.¹²⁹ Dans une autre étude, la combinaison de la théophylline avec le salmétérol diminuait significativement le taux d'exacerbations comparé à ces deux agents pris en monothérapie.¹³⁰

En dépit de ces avantages prouvés cliniquement, l'utilisation de la théophylline dans le traitement de la MPOC a diminué au cours des dernières années,³⁴ principalement en raison de

son intervalle thérapeutique étroit et du risque d'interactions médicamenteuses.^{30, 133} Il faut surveiller les concentrations de médicaments en procédant à des analyses sanguines.⁵ Les différents effets indésirables associés à la théophylline sont la nausée, les vomissements et les arythmies cardiaques.⁵ Compte tenu de ces effets indésirables, la théophylline est utilisée lorsque le traitement avec des bronchodilatateurs en inhalation est sous-optimal.^{5, 6}

Bronchodilatateurs combinés

Combiner des bronchodilatateurs avec des mécanismes d'action différents et des durées d'action différentes peut augmenter le degré de bronchodilatation sans pour autant augmenter le nombre d'effets indésirables.¹¹⁷ Par exemple, le combivent, une combinaison du salbutamol avec l'ipratropium produit des améliorations plus soutenues du VEMS,¹³⁴⁻¹³⁶ des symptômes¹³⁴ et de la fonction pulmonaire¹³⁴⁻¹³⁶ que les deux agents seuls sans produire plus d'effets indésirables. L'ajout de la théophylline à un β 2-agonistes ou à un anticholinergique peut aussi produire des effets additifs sur la fonction pulmonaire et l'état de santé chez certains patients souffrant de MPOC modérée à sévère.¹²⁸⁻¹³¹ Quelques études cliniques ont aussi démontré que l'utilisation du tiotropium ajouté au formotérol améliorerait davantage le VEMS que chacun de ces agents seuls.^{137, 138} Cette combinaison améliorerait aussi davantage la fonction pulmonaire comparée à la combinaison du salmétérol et du fluticasone (CSI).¹³⁹ La combinaison de bronchodilatateurs de différentes classes en prise régulière peut donc être une bonne alternative lorsque les symptômes du patient persistent avec un seul médicament.^{5, 6} Par ailleurs, de nouveaux produits de combinaison BALA/ACLA (Anoro Ellipta et Ultibro) ont vu le jour sur le marché canadien entre novembre 2013 et mars 2014. Il a été démontré que ces produits de combinaison amélioreraient significativement la fonction pulmonaire, par contre il y a un manque d'évidence quant à leurs effets sur les exacerbations et la mortalité et quant à leur efficacité par rapport à chacun des agents de la combinaison pris en monothérapie.^{19, 140-142} Il est à noter que les produits de combinaison BALA/ACLA n'étaient pas encore sur le marché au moment de la conduite des études incluses dans la présente thèse.

La relation dose-réponse des bronchodilatateurs

Selon plusieurs ECRC, le VEMS augmenterait à des doses croissantes de bronchodilatateurs pour ensuite atteindre un plateau, et ce pour toutes les classes de

bronchodilatateurs.^{100, 123, 143, 144} La toxicité des bronchodilatateurs est également associée à une relation dose-réponse.^{5, 6} Par contre, une dose plus élevée d'un β_2 -Agoniste ou d'un anticholinergique, surtout lorsqu'il est administré par un nébuliseur, semblerait offrir des bénéfices plus importants chez certains patients souffrant d'exacerbations et pourrait donc être envisagée,¹⁴⁵ mais ne serait pas nécessairement utile chez les patients dont la MPOC est stable.¹⁴⁶

2.1.5.2 Les CSI comme monothérapie

Les CSI sont des agents anti-inflammatoires. Ils comprennent le bécloéthasone, le budésonide, le fluticasone, le ciclesonide et le mométasone. Puisque, le ciclesonide et le mométasone ont été commercialisés au Canada après 2005, ils n'ont pas été considérés par les études répondant aux deux premiers objectifs de cette thèse.

Selon les lignes directrices canadiennes et internationales, les CSI ne devraient pas être utilisés en traitement de première ligne de la MPOC, car aucun effet constant de ces médicaments n'a été démontré sur les indices d'inflammation des voies respiratoires, la fonction pulmonaire, les symptômes, la fréquence ou la gravité des exacerbations et l'état de santé chez les patients souffrant de MPOC.^{5, 6} Ces agents améliorent le VEMS, mais cette amélioration est inférieure à celle obtenue par les bronchodilatateurs.¹⁰³ Malgré que plusieurs essais cliniques ont démontré que les CSI pouvaient réduire le risque d'exacerbations chez les patients souffrant d'une MPOC modérée à sévère,^{10, 12-14, 147} le rôle de ceux-ci en monothérapie dans la prise en charge de la MPOC suscite toujours la controverse.^{5, 6} De plus, les CSI ne modifieraient pas à long terme le déclin de la fonction pulmonaire et ne réduiraient pas significativement le taux de mortalité.^{10, 13, 14, 36, 147-150}

En 2003, au moment de réaliser la première étude présentée dans cette thèse, les lignes directrices recommandaient l'utilisation de fortes doses de CSI en monothérapie que chez les patients atteints d'une MPOC modérée à sévère qui ont des EAMPOC récurrentes (c'est-à-dire trois exacerbations ou plus par année).^{5, 6} Cette recommandation a été fondée en grande partie à partir des résultats de l'étude européenne ISOLDE, dans laquelle les sujets atteints d'une MPOC modérée à sévère ont bénéficié d'une réduction relative de 25 % de la fréquence des EAMPOC lorsqu'ils étaient traités avec le fluticasone par rapport au placebo.¹³ Depuis,

l'utilisation des CSI est plutôt recommandée en combinaison avec un BALA pour les patients souffrant de fréquentes EAMPOC, puisque des études ont démontré que les CSI en monothérapie produisent des résultats généralement inférieurs à la combinaison CSI/BALA.^{11, 14, 148, 151-156}

Les CSI peuvent entraîner des effets indésirables comprenant la dysphonie, la candidose buccale et des ecchymoses.^{13, 36} L'utilisation des CSI est également associée à une augmentation du risque de pneumonie.^{14, 148, 149, 157}

2.1.5.3 Les traitements d'association CSI/BALA

Quatre combinaisons de CSI/BALA sont actuellement disponibles au Canada : le fluticasone combiné au salmétérol (Advair^{MD}), le budésonide combiné au formotérol (Symbicort^{MD}) le mométasone combiné au formotérol (Zenhale^{MD}) et le fluticasone combiné au vilanreol (Breo Ellipta^{MD}). Le Zenhale^{MD} et le Breo Ellipta^{MD} ne sont pas considérés dans les différents projets couvrant cette thèse, car ils ont été commercialisés au Canada en juin 2011 et novembre 2013, respectivement. Tel que mentionné précédemment, les lignes directrices suggèrent la prise d'un traitement de combinaison CSI/BALA chez les patients souffrant de fréquentes EAMPOC lorsque les traitements aux bronchodilatateurs sont sous-optimaux et que les symptômes de ces patients persistent. Des études ont confirmé que la combinaison CSI/BALA est plus efficace que chacun de ces agents en monothérapie pour améliorer la fonction pulmonaire et l'état de santé ainsi que pour réduire le risque d'exacerbations chez les patients avec MPOC modérée à sévère.^{11, 14, 148, 151-156} L'étude TORCH (*Towards a revolution in COPD Health*) est le premier grand ECRC à avoir évalué si la combinaison CSI/BALA offre davantage de bénéfice clinique et réduit la mortalité par rapport aux CSI et aux BALA en monothérapie sur une période de 3 ans.¹⁴ Les résultats de cette étude ont démontré que les utilisateurs de la combinaison de BALA (salmétérol) et CSI (fluticasone) étaient 17 % moins susceptibles de mourir que les utilisateurs du placebo (HR = 0,83; IC 95 % : 0,68-1,002), mais cette réduction n'était pas statistiquement significative (p = 0,052).¹⁴ De plus, dans cette étude, les utilisateurs de CSI/BALA avaient également une amélioration significative de leur survie par rapport aux utilisateurs de CSI en monothérapie (HR = 0,77; IC 95 % : 0,64 à 0,93), mais

pas par rapport aux utilisateurs de BALA en monothérapie.¹⁴ Ce dernier résultat a été confirmé par deux méta-analyses effectuées par Nannini et al.^{156, 158}

Deux essais cliniques et une méta-analyse ont évalué l'efficacité de l'ajout de la combinaison CSI/BALA (Advair) aux ACLA (tiotropium) chez les patients atteints d'une MPOC modérée à sévère pendant un an. Selon ces études, l'ajout de la combinaison CSI/BALA au tiotropium améliorerait la fonction pulmonaire, la qualité de vie des patients et procurerait une réduction du taux d'exacerbations.¹⁵⁹⁻¹⁶¹

2.1.5.4 Les corticostéroïdes oraux et le traitement des exacerbations aiguës de la MPOC

Les corticostéroïdes oraux (CSO) ne sont pas indiqués chez les patients atteints d'une MPOC cliniquement stable.^{5, 6} Ces agents entraînent de nombreux effets indésirables graves pouvant même provoquer la mort chez les patients atteints d'une MPOC sévère s'ils sont utilisés régulièrement.^{5, 6, 162} Les corticostéroïdes oraux sont indiqués seulement pour le traitement des EAMPOC. La dose recommandée est de 25 mg à 50 mg de prednisone par jour pendant sept à 14 jours.⁵

L'EAMPOC est la cause la plus fréquente de visites non prévues chez le médecin, d'admissions à l'hôpital et de décès chez les patients atteints de la MPOC.^{5, 6, 162, 163} Les lignes directrices canadiennes dans le traitement de la MPOC définissent une EAMPOC comme une aggravation soutenue de la dyspnée, de la toux ou de la production d'expectorations qui se traduit par une augmentation de l'utilisation des médicaments d'entretien et/ou d'un apport complémentaire avec des médicaments.⁵ Le terme « soutenu » dans la définition signifie une modification de l'état de santé du patient d'une durée de plus de 48 heures.⁵ Les exacerbations ont un impact sur la qualité de vie et elles accélèrent le déclin de la fonction pulmonaire. Le taux d'EAMPOC augmente avec la progression de la maladie. Selon l'étude longitudinale ECLYPSE, le taux annuel moyen d'EAMPOC par patient est de 1,34 et 2,00 chez les patients atteints de MPOC de stage III et IV respectivement.¹⁶⁴

Devant de telles données, la prise en charge et la prévention des EAMPOC sont d'une importance cruciale dans le soin optimal de la MPOC. Puisque 50 % des exacerbations sont de natures infectieuses (purulentes) selon les lignes directrices canadiennes, la prise d'antibiotiques est aussi indiquée dans le traitement de l'EAMPOC.⁵ Le choix de

l'antibiotique varie selon si c'est une EAMPOC simple ou avec complication en fonction de la présence de facteurs de risque qui accroissent la probabilité d'échec au traitement dû entre autres à des pathogènes microbiens plus virulents ou résistants.⁵ On parle d'EAMPOC simple chez un patient souffrant d'expectorations plus purulentes et ayant un accroissement de la dyspnée, mais sans autres complications, c'est-à-dire, ayant un VEMS ≥ 50 % de la valeur prédite et souffrant de moins de quatre exacerbations par année.⁵ Dans ce cas, les antibiotiques recommandés sont l'amoxicilline, les céphalosporines, la doxycycline, les macrolides à large spectre, la triméthoprimine ou le sulfaméthoxazole.⁵ Si un patient souffre d'expectorations plus purulentes et d'un accroissement de la dyspnée, mais qu'il présente aussi d'autres facteurs de risque tels qu'un VEMS < 50 % de la valeur prédite, un antécédent de plus trois exacerbations par année, souffre de cardiopathie ischémique, prise d'oxygénothérapie à domicile ou corticothérapie orale chronique, les antibiotiques indiqués en ordre d'importance sont les fluoroquinolones, les inhibiteurs de la β -lactamine ou de la β -lactamase.⁵

2.1.5.5 Les inhibiteurs de la phosphodiesterase-4

Le roflumilast (Daxas) est un nouvel anti-inflammatoire de la classe des inhibiteurs de la phosphodiesterase-4 commercialisé au Canada depuis 2011. Le roflumilast agit sur l'inflammation sous-jacente de la MPOC et il n'a pas d'effet direct sur les symptômes quotidiens.^{165, 166} Sous la forme d'un comprimé à prendre une fois par jour, le roflumilast est un complément aux bronchodilatateurs actuels; il améliore la fonction respiratoire et réduit les exacerbations.^{165, 166} Dans les plus récentes lignes directrices, il est indiqué en traitement continu de MPOC sévère associée à une bronchite chronique, chez les patients adultes présentant des antécédents d'exacerbations répétées.⁶ L'utilisation de ce nouveau traitement est toutefois controversée et d'autres études sont nécessaires pour comparer le roflumilast à d'autres anti-inflammatoires tels que les CSI.⁶ Les effets indésirables les plus fréquents sont la nausée et les malaises gastro-intestinaux.^{165, 166}

Tableau 8. Médicaments utilisés dans le traitement de la MPOC disponible au Canada

Classes et agents	Nom commercial	Dosage	Durée d'action (heures)
BÉTA-2 AGONISTE			
<i>Courte action (BACA)</i>			
Salbutamol	Airomir ^{MD} Ventolin ^{MD}	100, 200 mcg (AD & IPS), 5 mg/ml (DN)	4-6
Terbutaline	Bricanyl ^{MD}	500 mcg (IPS),	4-6
Fénotérol*	Berotec ^{MD}	100-200 mcg (AD), 0,25-1 mg/ml (DN)	4-6
<i>Longue action (BALA)</i>			
Formotérol	Oxeze ^{MD} , Foradil ^{MD}	6, 12 mcg (IPS)	12
Salmétérol	Serevent ^{MD}	25 ^{**} , 50 mcg (AD & IPS)	12
Indacatérol [†]	Onbrez ^{MD}	75 mcg (IPS)	24
ANTICHOLINERGIQUES			
<i>Courte action (ACCA)</i>			
Ipratropium	Atrovent ^{MD}	21, 42 mcg (AD) 0,25-0,5 mg/ml (DN)	6-8
<i>Longue action (ACLA)</i>			
Tiotropium	Spiriva ^{MD}	18 mcg (IPS)	24
Glycopyrronium [†]	Seebri ^{MD}	50 mcg(IPS)	24
Aclidinium [†]	Tudorza Genuair ^{MD}	400 mcg(IPS)	12
COMBINAISON BACA/ACCA			
Fénotérol/Ipratropium	Duovent ^{MD}	200/80 mcg (AD), 1,25/0,5 mg/ml (DN)	6-8
Salbutamol/Ipratropium	Combivent ^{MD}	75/15 (AD), 0,75/0,5 mg/ml (DN)	6-8
COMBINAISON BALA/ACLA			
Indacatérol/ Glycopyrronium [†]	Ultibro ^{MD}	110/50 mcg (PSI)	
Vilantérol/Uméclidinium	Anoro Ellipta	65,5/25 mcg (PSI)	
METHYLYXANTINE			
Aminophylline	Aminophylline ^{MD}	100, 225 ^β , 350 ^β mg (Comprimé)	Variable, jusqu'à 24
Théophylline (SR)	Theophylline ^{MD} , Uniphyll ^{MD}	100-600 mg (Comprimé)	Variable, jusqu'à 24
COSTICOSTÉROÏDES INHALÉS (CSI)			
Béclométhasone	Qvar ^{MD}	50-100 mcg (AD),	
Budésonide	Pulmicort ^{MD}	100, 200, 400 mcg (AD), 0,125-0,5 mg/ml (DN)	
Ciclésone	Alvesco ^{MD}	100, 200 mcg (AD)	

Classes et agents	Nom commercial	Dosage	Durée d'action (heures)
Fluticasone	Flovent ^{MD}	50-500 mcg (AD & IPS)	
Mométasone [‡]	Asmanex ^{MD}	200, 400 mcg (AD),	
COMBINAISON BALA CSI/			
Budésonide/Formotérol	Symbicort ^{MD}	100/6, 200/6 mcg (PSI)	
Mométasone/Formotérol [‡]	Zenhale ^{MD}	50/5, 100/5, 200/5 mcg (AD)	
Fluticasone/Salmétérol	Advair ^{MD}	100/50, 250/50, 500/50 mcg (PSI) 125/25, 250/25 mcg (AD)	
Fluticasone/Vilantérol [‡]	Breo Ellipta	100/25 (PSI)	
CORTICOSTÉROÏDES ORAUX (CSO)			
Prednisone	Deltasone ^{MD}	5-50 mg (comprimé)	
Méthylprednisolone	Medrol ^{MD}	4, 16 mg (comprimé)	
INHIBITEURS DE LA PHOSPHODIESTERASE-4			
Roflumilast [‡]	Daxas ^{MD}	500 mcg (comprimé)	24

*Produits discontinués depuis 2007-2008; **Produits discontinués depuis 2006; ^βProduits discontinués depuis 2011; † Produits commercialisés au Canada après les résultats de recherche de la présente thèse; AD = Inhalation par propulsion d'un gaz inerte (aérosol-doseur); IPS = Inhalation par propulsion d'une poudre sèche; DN = Inhalation par dispositif de nébulisation approprié. Source : Recommandations internationales au sujet de la prise en charge de la MPOC (GOLD 2013-2014). BDPP de Santé Canada. ^{6, 167}

2.1.5.6 Le choix de la médication

Le choix du traitement optimal dépend de la sévérité des symptômes, du degré d'obstruction des voies respiratoires et de la gravité des exacerbations du patient MPOC.^{5, 6} Selon les recommandations de la Société canadienne de thoracologie publiées en 2008 (figure 1), l'usage de BDAC (BACA, ACCA ou une association des deux) est indiqué pour les patients qui ont des symptômes d'essoufflement et une invalidité minimale. Le traitement initial doit être choisi en fonction de la réaction clinique et de la tolérance aux effets indésirables.^{5, 6} Si les symptômes persistent malgré un traitement aux BDAC, il faut ajouter soit un ACLA ou un BALA tout en poursuivant l'usage d'un BDAC au besoin pour procurer au patient un soulagement immédiat des symptômes.⁵ Avec l'ACLA, le BDAC à privilégier est un BACA, mais avec le BALA, un BACA ou un ACCA peuvent être utilisés au besoin.⁵

Pour les patients aux prises avec des symptômes modérés et persistants, mais ayant des EAMPOC peu fréquentes, l'association d'un ACLA et d'un BALA est indiquée en plus d'un BACA au besoin.⁵ Pour les patients qui souffrent de symptômes modérés et persistants malgré l'association d'un ACLA et d'un BALA ou pour les patients qui souffrent de symptômes sévères et ayant au moins une EAMPOC en moyenne par année, l'ajout d'un CSI combiné à un BALA avec un ACLA est indiqué tout en poursuivant l'usage d'un BDAC au besoin.⁵ Un traitement à long terme avec des CSI est indiqué seulement chez les patients qui ne répondent pas aux traitements de bronchodilatateurs à cause du risque accru de pneumonie et à l'augmentation possible du risque de fracture associés à l'utilisation des CSI.^{5, 6, 168} De plus, tel que mentionné précédemment, l'utilisation des CSI est recommandée en combinaison avec un BALA depuis 2008 et non en monothérapie dû au manque d'évidence dans les études sur l'efficacité des CSI en monothérapie contrairement aux produits de combinaison CSI/BALA.^{5, 6, 11, 14, 151-156}

L'utilisation de la théophylline seule ou en ajout aux autres traitements peut être envisagée en troisième ligne de traitement si les symptômes persistent, mais demande un suivi étroit afin de prévenir les effets indésirables et les interactions médicamenteuses.⁵

À noter qu'aucun ACLA n'était commercialisé au Canada avant 2003, donc les médecins avaient recours soit au BALA ou à la théophylline comme bronchodilatateur à effet prolongé, c'est pourquoi les deux premières études de cette thèse n'ont pas considéré les ACLA comme thérapie alternative dans le traitement de la MPOC. À noter également que le roflumilast n'était pas encore commercialisé au Canada au moment de la mise à jour des recommandations canadienne de la prise en charge en 2008 et qu'il ne fait pas partie de la présente thèse.⁵

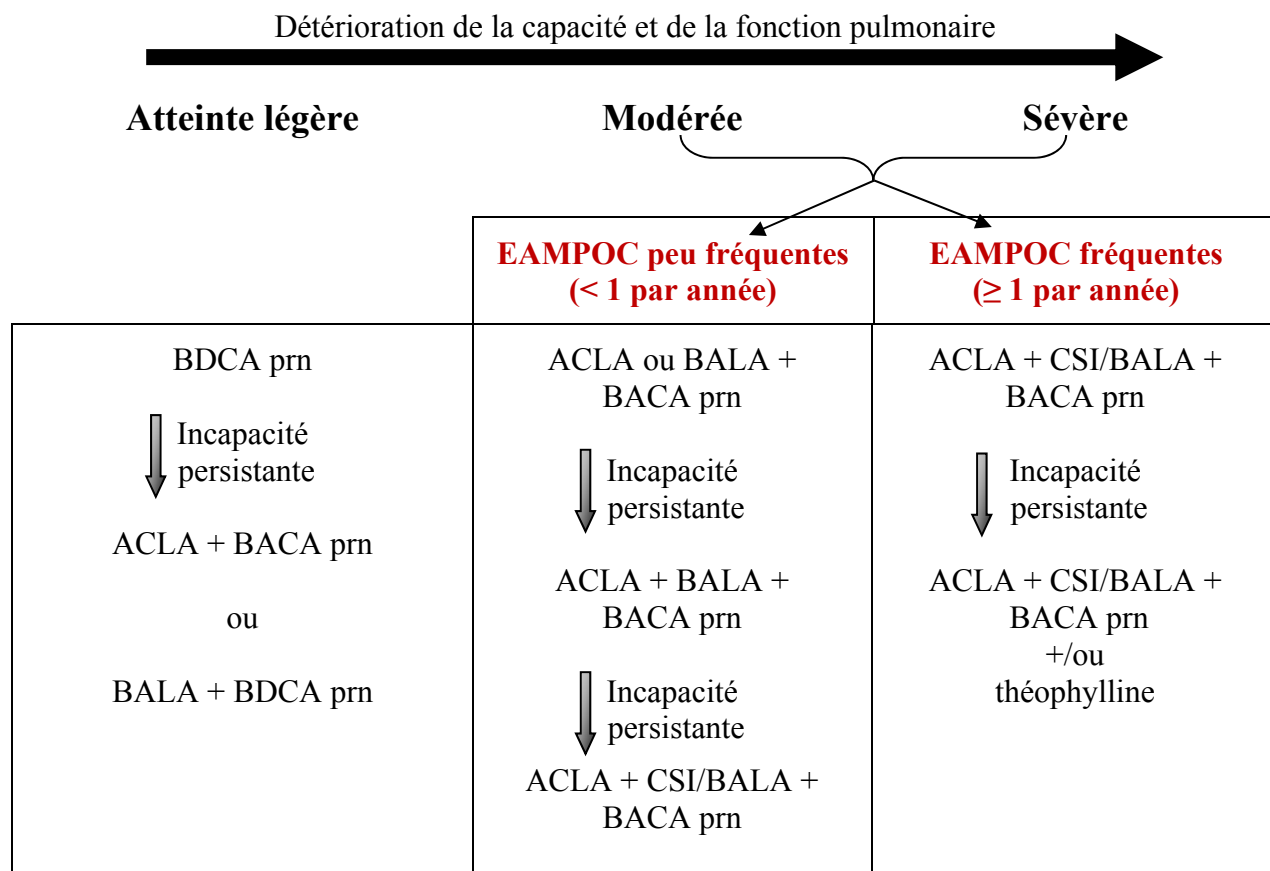


Figure 1. Recommandations de la société canadienne de thoracologie au sujet de la prise en charge de la MPOC

ACLA = anticholinergique à longue durée d'action; BACA = β 2-agoniste à courte durée d'action; BALA = β 2-agoniste à longue durée d'action; BDCA = bronchodilatateur à courte durée d'action; CSI = corticostéroïde inhalé; EAMPOC = exacerbation aiguë de la MPOC; prn = *pro re nata*, au besoin.

2.1.6 Données d'efficacité de la théophylline en comprimé par voie orale sur la réduction du taux d'EAMPOC

2.1.6.1 Les essais cliniques randomisés contrôlés (ECRC)

Plusieurs ECRC ont démontré que la théophylline améliore la fonction respiratoire, la clairance muco-ciliaire, la performance des muscles respiratoires, la fonction cardiovasculaire et la tolérance à l'effort.^{29-33, 122-128} La théophylline aurait aussi l'avantage d'augmenter la réponse aux CSI ce qui diminuerait le risque de résistance aux stéroïdes et augmenterait la capacité anti-inflammatoire des CSI chez les patients atteints de MPOC.²⁸ De plus, la théophylline en comprimé orale est moins dispendieuses et serait plus facile d'administration ce qui améliorerait l'adhésion au traitement comparativement aux autres bronchodilatateurs inhalés, tels que les β_2 -Agoniste ou les anticholinergiques à courte et longue action.⁶⁰ Toutefois, les effets bronchodilatateurs de la théophylline seraient modestes comparativement aux bronchodilatateurs inhalés.^{105, 130, 131, 169-173}

Selon certaines études cliniques, l'ajout de théophyllines orales à un bronchodilatateur inhalé peut procurer des bénéfices additionnels sur la fonction pulmonaire chez certains patients.¹²⁹⁻¹³² Cependant, ce bénéfice clinique demeure controversé puisque d'autres études n'ont pas confirmé cet effet.^{124, 174-176}

À partir de ces observations et parce que la théophylline à un intervalle thérapeutique étroit, les lignes directrices canadiennes et internationales pour le traitement de la MPOC recommandent l'utilisation de la théophylline seule ou en ajout aux autres bronchodilatateurs inhalés tels que les BALA combinés aux CSI et les ACLA en troisième ligne de traitement si les symptômes persistent.^{5, 6}

Il existe donc très peu d'études qui ont évalué et comparé les effets de la théophylline avec les autres traitements recommander dans les traitements de la MPOC tels que β_2 -Agoniste ou les anticholinergiques à courte et longue action à long terme sur les taux d'EAMPOC, la morbidité et la mortalité et ceci s'explique par le fait que la théophylline soit un traitement de troisième ligne. La plupart des études répertoriées par les lignes directrices sont des ECRC ayant évalué l'efficacité de la théophylline à court terme sur des issues

intermédiaires telles que le VEMS et les taux d'oxygène et de dioxyde de carbone artériels.^{5, 6,}
¹³³ Ces issues ne sont peut-être pas suffisamment sensibles pour mesurer l'effet bronchodilatateur de la théophylline et donc ne sont peut-être pas appropriées pour mesurer l'efficacité réelle de la théophylline à long terme. De plus, plusieurs de ces études ont été effectuées sur un petit nombre de patients, ce qui ne permettait pas d'avoir la puissance nécessaire pour évaluer l'effet de la théophylline sur le taux d'EAMPOC.

Seulement l'ECRC de Zhou et al. (2006) et deux revues systématiques (Ram 2006, Wang 2010) comparant l'efficacité de la théophylline en comprimé oral au placebo sur le taux d'EAMPOC ont été répertoriés et sont résumés ci-dessous.^{133, 177, 178}

L'étude chinoise de Zhou et al. a conclu à partir de ses analyses à l'intention de traiter (ITT) que la théophylline en comprimé oral (100 mg BID, n = 47), comparativement au placebo (n = 53), réduisait la fréquence totale des EAMPOC (0,79 versus 1,70 par année, p = 0,047), des EAMPOC modérées (0,43 versus 1,04 par année, p = 0,017) et réduisait aussi la durée des EAMPOC (4,58 versus 12,47 jours, p = 0,04) chez les patients atteints d'une MPOC modérée à sévère.¹⁷⁸ Des résultats très similaires ont été obtenus à partir des analyses *per protocol* (PP). Dans cette étude le temps moyen avant la première EAMPOC était de 292 jours pour le groupe traité avec la théophylline et de 248 jours pour le groupe traité avec le placebo et les résultats de la régression de COX ont permis de confirmer que cette différence était statistiquement significative (p = 0,047).¹⁷⁸ Dans cette étude, les EAMPOC ont été définies comme la présence d'au moins deux jours consécutifs d'une augmentation de deux symptômes « majeurs » ou d'une augmentation d'un symptôme « majeur » et d'un symptôme « mineur ». ¹⁷⁸ Les symptômes majeurs étaient la dyspnée, la purulence des expectorations et la quantité de crachats. ¹⁷⁸ Les symptômes mineurs comprenaient une respiration sifflante, des maux de gorge, la toux et les symptômes d'un rhume tels que la décharge de la congestion nasale. ¹⁷⁸ La gravité d'une EAMPOC a été classée comme suit : légère (ne nécessitant aucun traitement ou thérapie supplémentaire), modérée (nécessitant un traitement supplémentaire tels que les CSO, des antibiotiques ou de l'oxygène) et sévère (nécessitant une hospitalisation). Malgré l'effort des auteurs pour bien définir et catégoriser la sévérité des EAMPOC, ils n'ont pas rapporté les résultats relatifs à la fréquence et la durée d'hospitalisation dû à un manque de puissance statistique puisqu'un seul patient dans le groupe placebo avait été hospitalisé au

cours de l'étude.¹⁷⁸ De plus, il faut faire attention à l'interprétation des résultats puisqu'il y a une plus grande portion de patients qui ont souffert d'effets indésirables dans le groupe de théophylline que dans le groupe placebo, même si cette différence n'est pas statistiquement significative (18 % versus 6 %, $p = 0,076$).¹⁷⁸ De plus les résultats ne sont peut-être pas généralisables à une population nord-américaine.

La méta-analyse de Ram et al. rapportait également une réduction du nombre d'EAMPOC de 66 % en faveur de la théophylline par rapport au placebo, mais cette réduction n'était pas statistiquement significative (RR = 0,33; IC 95 % : 0,10-1,14).¹³³ Dans cette méta-analyse publiée en 2006, seulement une étude japonaise (Nischimira 1995, $n = 32$) et une étude canadienne (Rivongton 1988, $n = 13$) sur 22 études incluses dans l'analyse avaient rapporté le nombre d'EAMPOC dans leurs résultats, sans toutefois définir une EAMPOC.^{133, 179, 180} De plus, la taille d'échantillon de ces deux études était très petite ce qui peut expliquer le manque de puissance pour détecter une réduction statistiquement significative.^{179, 180} Une autre méta-analyse plus récente, publiée en 2010 incluant 2087 patients provenant de 34 ECRC, rapportait également une réduction statistiquement significative de 26 % du taux d'EAMPOC pour les patients traités par la théophylline comparativement au placebo (RR = 0,74; IC 95 % : 0,59-0,93).¹⁷⁷ Cependant, cette méta-analyse a été effectuée en chine et seul le résumé en anglais est accessible. Donc il y a très peu d'information quant à la nature des études incluses dans la méta-analyse et si ces études rapportaient toutes un taux d'EAMPOC et quelles étaient les définitions d'EAMPOC utilisées.

À ma connaissance, il existe seulement deux ECRC qui ont comparé l'efficacité de la théophylline en comprimé oral sur la réduction du taux d'EAMPOC avec d'autres médicaments indiqués dans le traitement de la MPOC et ce en analyse secondaire. L'objectif principal de ces deux ECRC était d'évaluer les changements au niveau des paramètres cliniques de la fonction pulmonaire. Une de ces études (ZuWallack et al. 2001) rapportait les résultats obtenus à partir d'un échantillon de 943 patients atteints d'une MPOC sévère ($VEMS_1 = 40\%$ de la valeur prédite) et traités avec la combinaison de salmétérol et de théophylline ou l'un ou l'autre de ces agents seuls.¹³⁰ La dose de théophylline a été titrée durant la période de rodage jusqu'à ce que la concentration sérique cible atteigne la fenêtre thérapeutique entre 10-20 $\mu\text{g/ml}$.¹³⁰ L'issue primaire était d'évaluer les changements moyens

au niveau de la fonction pulmonaire par rapport au début de l'étude et après 12 semaines de traitement à l'aide de la courbe $VEMS_1$ en fonction du temps pour une période de 12 heures.¹³⁰ La plus grande amélioration a été observée dans le groupe traité avec la combinaison.¹³⁰ Le nombre d'EAMPOC a été évalué en issue secondaire et a été défini comme une aggravation des symptômes nécessitant une augmentation de la prise de médicaments excluant le salbutamol.¹³⁰ L'EAMPOC pouvait être traitée par des corticostéroïdes par voie orale ou parentérale pour une période de 14 jours ou moins.¹³⁰ Les patients ayant eu une hospitalisation ou plus d'une exacerbation ont été retirés de l'étude. Il est donc à noter que selon ce critère, les hospitalisations ne sont pas incluses dans le nombre d'exacerbations dénombré et qu'au maximum deux exacerbations par patient ont été considérées par les investigateurs. Il y avait beaucoup moins de patients ayant soufferts d'EAMPOC dans le groupe traité avec la combinaison (40 patients, 48 exacerbations) par rapport au groupe traité avec la théophylline (62 patients avec 96 exacerbations, $p = 0,023$), mais aucune différence statistiquement significative n'a été observée lorsque ce dernier groupe traité a été comparé au groupe traité avec le salmétérol en monothérapie (56 patients avec 71 exacerbations, $p = 0,076$).¹³⁰ Un point important de cette étude est le nombre de retraits dans la période de présélection des patients recevant de la théophylline. À la fin de la période de sélection, 20 % des patients ($n = 242$) ont été retirés de l'étude. De ce nombre, 107 ont été retirés en raison d'effets indésirables dus à la théophylline, et 30 patients n'ont pas réussi à atteindre la concentration sérique cible de théophylline.¹³⁰ De plus, dans la pratique clinique réelle, le titrage de la théophylline et l'évaluation de la concentration sérique de celle-ci n'est pas toujours possible à effectuer tel que le démontre une étude Britannique où 76 % des médecins n'avaient jamais vérifié le niveau de théophylline au début du traitement et 48 % ne l'avait jamais fait durant le traitement à long terme.¹⁸¹ L'utilisation de la théophylline est associée à des risques importants d'effets indésirables si le traitement n'est pas surveillé adéquatement.¹⁸²

La seconde étude (Rossi et al. 2002) incluait 854 patients avec une MPOC modérée à sévère ($VEMS_1 < 70$ % de la valeur prédite) et comparait la fréquence d'exacerbations légères à sévères comme issue secondaire entre le formotérol (12 μ g ou 24 μ g), la théophylline en comprimé oral et le placebo sur une période de 12 mois.¹⁰⁵ Contrairement à l'étude de

ZuWallack et al., seuls les patients recevant de la théophylline ont eu une période de rodage pour effectuer le titrage afin d'atteindre une concentration sérique cible entre 8-20 µg/ml, ce qui a rendu impossible la conservation du double-aveugle pour ce groupe.¹⁰⁵ Dans cette étude, trois niveaux de sévérité d'exacerbations ont été identifiés. Le premier niveau (léger) correspondait à une journée avec un score de symptômes ≥ 2 (0 signifiant aucun symptôme et 3 signifiant sévère) pour au moins 2 symptômes (c'est-à-dire capacité d'accomplir les activités quotidiennes habituelles, essoufflement par rapport aux 24 dernières heures, réveil dans la nuit en raison de symptômes respiratoires, essoufflement à la hausse, toux et expectoration); et/ou une diminution de la mesure du débit expiratoire de pointe (DEP) $> 20\%$ par rapport à la valeur moyenne au cours des 7 derniers jours de la période de rodage.¹⁰⁵ Le deuxième niveau (modéré) correspondait à une exacerbation qui nécessitait la prise d'une thérapie supplémentaire (par exemple, les corticoïdes, les antibiotiques, ou de l'oxygène) et le troisième niveau (sévère) correspondait à une hospitalisation liée à la MPOC.¹⁰⁵ Les résultats de cette étude indiquent que la proportion d'exacerbations légères est significativement inférieure dans les groupes traités avec le formotérol 12 µg ou 24 µg que dans le groupe traité avec la théophylline ($p \leq 0,035$) et ce pour chaque période de 3 mois précédant la visite à 3, 6, 9 et 12 mois.¹⁰⁵ Par contre, la proportion de patients souffrant d'exacerbations modérées pendant le suivi était plus faible chez les patients recevant de la théophylline (20 %) que chez les patients recevant le formotérol 12 µg (32 %) ou 24 µg (23 %).¹⁰⁵ De plus, le nombre d'hospitalisations liées à la MPOC était également plus faible dans le groupe traité avec la théophylline (6) que dans le groupe traité avec le formotérol 12 µg (10), mais était similaire au nombre trouvé dans le groupe traité avec le formotérol 24 µg (5).¹⁰⁵ Les auteurs n'ont cependant pas rapporté si ces derniers résultats étaient statistiquement significatifs. Malgré l'efficacité supérieure de la théophylline pour réduire le taux d'exacerbations modérées à sévère par rapport au formotérol, les auteurs ont conclu que le formotérol était plus efficace et mieux toléré que la théophylline en se basant sur les résultats supérieurs obtenus avec le formotérol pour les paramètres primaires tels que le VEMS et la CVF et aussi parce qu'il y a avait plus d'effets secondaires en lien avec des troubles gastro-intestinaux avec la théophylline.¹⁰⁵ Les auteurs mentionnent que les bienfaits de la théophylline observés dans cette étude doivent être interprétés avec précaution puisqu'un plus grand nombre de patients avaient discontinué leur traitement prématurément ce qui a pour résultat de sous-représenter les patients mal contrôlés dans le

groupe traité avec la théophylline.¹⁰⁵ La perte du double-aveugle dans ce groupe pour effectuer le titrage a sûrement contribué au taux d'abandon plus élevé dans ce groupe. Une autre limite de l'étude concerne la sélection des patients. Pour être inclus dans l'étude, les patients ne devaient pas avoir eu d'infection pulmonaire, de CSO ou d'hospitalisation dans le mois précédent le début de l'étude.¹⁰⁵ Selon moi, ce critère a pour conséquence que les patients inclus sont des patients avec une MPOC stable, ce qui sous-représente une population de patients ayant une MPOC non contrôlée dans tous les groupes et sous-estime aussi le nombre d'EAMPOC réel.

Les ECRC présentés dans cette section comportent certaines limites telles qu'une faible validité externe puisque les résultats sont difficiles à généraliser à la population générale dû à des critères d'inclusion stricts, un suivi clinique systématique et intensif qui fait que les patients sélectionnés sont plus attentifs, obéissants et adhérant à leur traitement que dans la population générale. De plus, puisqu'il est coûteux en temps et en argent de faire un ECRC, ces études ont souvent un suivi de courte durée incluant un petit nombre de patients ce qui rend difficile de faire l'évaluation d'évènements moins fréquents tels que les hospitalisations et le décès. À la lumière de l'analyse de la littérature sur les ECRC portant sur les effets de la théophylline sur le taux d'EAMPOC et considérant les limites de chacune de ces études, il est très important de faire aussi la recension des écrits portant sur l'effet de la théophylline sur le taux d'EAMPOC en situation réelle à partir d'études observationnelles.

2.1.6.2 Les études observationnelles évaluant l'effet de la théophylline sur le taux d'EAMPOC

Au moment de la publication du premier article de cette thèse, deux études recensées avaient évalué l'effet de la théophylline sur le taux d'EAMPOC en situation réelle, mais cet effet n'avait pas été comparé avec d'autres alternatives de traitement telles que les CSI et les BALA. La première étude avait utilisé un devis pré-post incluant 455 sujets sélectionnés à partir de la banque de données des bénéficiaires de l'assurance santé Medicaid en Caroline du Sud.¹⁸³ Les patients devaient avoir reçu une ordonnance de théophylline en comprimé oral à libération prolongée entre 1990 et 1993; être assuré continuellement durant quatre mois avant et six mois après la première ordonnance de théophylline; être âgés de moins de 65 ans à la

première ordonnance, avoir reçu au moins deux ordonnances de théophylline pour une durée minimale de 60 jours de traitement; avoir reçu au moins deux ordonnances d'un traitement en inhalation dont au moins une dans la période pré de quatre mois; et n'avoir reçu aucun CSO durant les dix mois à l'étude pour être inclus dans l'étude.¹⁸³ L'issue à l'étude n'était pas directement le nombre d'exacerbations, mais plutôt des marqueurs de celles-ci tels que le nombre d'inhalateurs utilisés, le nombre de visites médicales et de visites à l'urgence dans les périodes pré et post-théophylline. Les résultats de cette étude indiquent que le nombre moyen d'inhalateurs a diminué de 31,3 % au cours de la période post-théophylline (de 0,402 à 0,276 inhalateur/personne/mois, $p = 0,002$).¹⁸³ Le nombre de visites chez un médecin a également diminué de 29 % au cours de la période post (de 0,402 à 0,285 visite/personne/mois, $p = 0,042$).¹⁸³ Comme pour les visites médicales, le nombre de visites à l'urgence a également été réduit, mais le résultat n'était pas statistiquement significatif.¹⁸³ L'avantage du devis pré-post, c'est qu'il permet le contrôle de la présence des facteurs de confusion qui ne varie pas dans le temps et minimise ainsi le biais de confusion. De plus, ce devis évite aussi le biais de sélection qui survient lorsque les témoins ne sont pas issus de la même population que les cas. Par contre avec ce devis et l'utilisation d'une banque de données, les auteurs ne peuvent confirmer si la diminution du nombre d'inhalateurs utilisés est due à une amélioration de l'état de santé du patient suite à la prise de théophylline ou à la non-adhésion aux traitements puisqu'aucune mesure sur la fonction pulmonaire n'était accessible. Cependant, en considérant le que nombre de visites médicales et de visites à l'urgence ont aussi diminué et qu'ils sont des marqueurs de sévérité de la maladie, on pourrait croire à une amélioration de l'état général du patient. L'absence d'un groupe contrôle dans le devis pré-post est une autre limite de l'étude. Cette limite peut avoir biaisé les résultats par l'effet placebo ou par la régression vers la moyenne (*regression to the mean*). La diminution de l'utilisation des médicaments et des services de santé aurait pu provenir naturellement d'une amélioration clinique de la maladie, et non de l'efficacité réelle de la théophylline. Les patients qui reçoivent une nouvelle ordonnance de théophylline à leur entrée dans l'étude sont probablement dans un état de santé pire que d'habitude, donc ces patients ont une plus grande probabilité d'améliorer leur état de santé dans le temps que de l'aggraver, tout simplement parce qu'ils ont commencé à être suivis au moment où leur état de santé s'était détérioré. La comparaison avec un groupe témoin distinct en parallèle offrirait la possibilité de contrôler pour l'effet placebo et d'éviter la régression des

résultats vers la moyenne. En dernier lieu, les résultats de cette étude ne sont pas nécessairement généralisables à l'ensemble de la population québécoise puisque l'assurance Medicaid est réservée à une population à très faible revenu.

La seconde étude était une cohorte rétrospective dont l'objectif principal était d'évaluer le risque de décès et de réhospitalisation chez les patients atteints de MPOC traités avec les CSI suite à une première hospitalisation, mais aussi traités avec d'autres médicaments pour MPOC.¹⁹ Cette étude contrairement à la première a démontré que les patients traités avec la théophylline étaient 20 % plus à risque d'être hospitalisés à nouveau par rapport aux patients non traités avec la théophylline (HR = 1,20; IC 95 % : 1,20-1,72).¹⁹ Cependant les résultats de cette étude sont biaisés par la présence d'une période de temps d'immortalité entre l'entrée dans la cohorte et la première ordonnance qui détermine le groupe d'exposition du patient.²⁴ Ce biais nommé *immortal time biais* sera décrit plus en détail à la section 2.7.1.2 de cette thèse.

Une troisième étude a été recensée dans la littérature après la publication du premier article constituant cette thèse.¹⁸⁴ L'étude de Lee et al. est une cohorte rétrospective sélectionnée à partir du registre de National Veteran Affairs des États-Unis incluant 183 573 vétérans atteints de MPOC, âgés de 45 ans et plus ayant reçu une pharmacothérapie pour les maladies respiratoires à au moins deux reprises entre octobre 2001 et mars 2003.¹⁸⁴ L'évaluation du taux d'exacerbations a été faite en objectif secondaire, le premier objectif étant d'évaluer le taux de mortalité entre différents régimes de traitement pour la MPOC avec et sans théophylline.¹⁸⁴ Six régimes de traitement ont été évalué : 1) ipratropium; 2) CSI + ipratropium; 3) CSI + BALA + ipratropium; 4) BALA + ipratropium; 5) CSI; et 6) CSI + BALA. Pour chaque régime, il y a un groupe traité avec la théophylline en ajout et un groupe traité sans théophylline pour un total de 12 groupes à l'étude.¹⁸⁴ Une EAMPOC a été définie comme une consultation médicale en clinique externe, une visite à l'urgence ou une hospitalisation avec un diagnostic de MPOC et avec une ordonnance pour un CSO ou un antibiotique dispensé dans les 5 jours suivant la visite.¹⁸⁴ Les consultations externes avec un diagnostic d'infections autre que les infections respiratoires n'ont pas été considérées comme une exacerbation. Il devait y avoir un délai d'au moins 30 jours entre deux exacerbations pour être considérées comme deux exacerbations distinctes.¹⁸⁴

Les résultats de l'analyse a l'intention de traiter, selon laquelle le patient est catégorisé en fonction du traitement à l'entrée dans la cohorte, indiquaient que le taux d'EAMPOC était significativement plus élevé dans les groupes avec la théophylline pour 3 régimes de traitement dont le CSI, ipratropium et CSI + ipratropium et était statistiquement non significatif pour les trois autres régimes incluant aussi le BALA¹⁸⁴. Ces taux relatifs ont été ajustés par un score de propension de recevoir la théophylline puisque les patients recevant la théophylline avaient des marqueurs de sévérité de la MPOC plus élevés dans la période de 6 mois avant à l'entrée dans la cohorte que les patients ne recevant pas la théophylline et ce pour tous les régimes.¹⁸⁴ Ces taux relatifs ont été rapportés graphiquement et variaient entre 1,03 et 1,35 selon les différents régimes.¹⁸⁴ Les auteurs n'ont pas effectué d'analyse en fonction du temps pour tenir compte des changements de traitements dans le temps pour l'issue EAMPOC. Puisque les changements de traitement sont fréquents dans cette étude tel que mentionné par les auteurs, les résultats obtenus peuvent ne pas refléter la véritable association entre la théophylline et le taux d'EAMPOC qui ont été mesurés.¹⁸⁴ Par contre, l'analyse faite en fonction du temps pour l'association entre la théophylline et la mortalité démontrait aussi une augmentation du risque de mortalité (HR = 1,23; IC 95 % : 1,09-1,39).¹⁸⁴

Une seconde limite de cette étude est que l'adhésion au traitement n'a pas été mesurée, donc l'association observée est peut-être le résultat d'effets indésirables associés à l'utilisation de la théophylline et de la non-adhésion et non pas par un manque d'efficacité.

La faiblesse principale de cette étude est que le risque accru d'EAMPOC ou de décès avec la théophylline peut être le résultat de la gravité de la maladie et serait non-associé au traitement (c'est-à-dire confusion par indication). Par définition, les patients dont leur régime avait de la théophylline avaient un médicament supplémentaire dans leur régime par rapport au groupe auquel ils avaient été comparés. Par conséquent, les patients avec une sévérité de la maladie plus grave pouvaient être plus susceptibles d'avoir de la théophylline dans leur régime. Cette hypothèse est soutenue par les différences observées entre les groupes avec ou sans théophylline au niveau des marqueurs de sévérité de la maladie dont le nombre de visites chez un pneumologue, le nombre d'exacerbations, et le nombre d'hospitalisations dans la période de 6 mois avant l'entrée dans la cohorte.¹⁸⁴ Malgré l'ajustement par le score de propension pour tenir compte des différences au niveau de la sévérité de la MPOC, il est

possible que les résultats soient biaisés par un biais de confusion résiduelle puisque d'autres marqueurs de sévérités non mesurés comme les mesures de la fonction pulmonaire et des symptômes cliniques et peuvent être différents entre les groupes.

2.1.7 Données d'efficacité des CSI et des BALA en monothérapie ou en combinaison sur la réduction du taux d'exacerbations

2.1.7.1 Les essais cliniques randomisés contrôlés

Plusieurs ECRC avaient la puissance statistique nécessaire pour évaluer l'effet des CSI seuls ou en combinaison avec un BALA sur le taux d'EAMPOC, mais peu avaient la puissance adéquate pour évaluer cet effet sur la diminution du taux d'hospitalisations pour MPOC.^{14, 20, 148, 150, 185-187} Cette section résume les résultats obtenus dans les ECRC présentés dans les tableaux 9, 10 et 11 à la fin de cette section.

Les CSI en monothérapie

Plusieurs études et méta-analyses ont démontré une réduction significative des EAMPOC avec l'utilisation des CSI comparativement au placebo (tableau 10).^{11-14, 37, 150, 151, 154, 155, 185-190} L'étude de Paggiaro et al. est le premier ECRC, à ma connaissance, à avoir évalué l'effet des CSI à la fois sur le taux d'exacerbations modérées (utilisation de CSO et d'antibiotiques) et sévères (hospitalisations pour MPOC) combinés et séparément, mais toutefois comme issues secondaires.³⁷ Dans cette étude, parmi les patients qui ont eu au moins une exacerbation, le nombre total d'exacerbations était inférieur chez les patients traités avec les CSI (fluticasone, 76 exacerbations parmi 45 patients) comparativement au placebo (111 exacerbations parmi 51 patients, IC 95 % : -0,43 à -0,01).³⁷ Parmi toutes les exacerbations, la proportion d'hospitalisations était aussi inférieure chez les patients traités avec fluticasone (5 % versus 12 % avec placebo).³⁷ Une des limites majeures dans cette étude est que les EAMPOC n'ont pas été rapportées sous forme de taux et les auteurs n'ont pas tenu compte de la durée de suivi pour chaque patient.³⁷ Puisqu'un patient peut avoir plus d'une exacerbation dans le temps, et que la fréquence d'exacerbations augmente avec la gravité de la maladie, il est plus important d'un point de vue clinique d'évaluer si le traitement diminue le nombre d'exacerbations chez un patient, plutôt que d'évaluer si le nombre d'exacerbations ou le

nombre de patients avec exacerbations diminue.¹⁹¹ Il est également important de considérer la variabilité du temps de suivi, la durée d'une exacerbation et le temps entre les exacerbations pour chaque individu dans les analyses statistiques.^{191, 192} En reprenant les données fournies dans l'étude de Paggiaro et al., un taux d'exacerbations par patient peut être calculé pour chaque groupe de traitement et ainsi la réduction du taux d'exacerbations modérées à sévères observée est de 33 % pour les utilisateurs de fluticasone (0,54 exacerbation par patient) comparativement aux utilisateurs du placebo (0,80 exacerbation par patient).³⁷ Dans leur méta-analyse, Alsaeedi et al. ont calculé un ratio de taux (RT) d'EAMPOC par patient-mois équivalent à 0,67 (IC 95 % : 0,51-0,88) en comparant les utilisateurs de CSI au placebo pour l'étude de Paggiaro.^{37, 186} Cette dernière donnée est aussi appuyée par les données trouvées dans l'étude *Lung Health Study Group* (RT = 0,46; IC 95 % : 0,26-0,80).^{12, 186}

L'étude ISOLDE est le premier ECRC de grande envergure à démontrer que les CSI réduisaient le risque d'EAMPOC de façon significative à long terme (suivi de trois ans).¹³ Bien que l'EAMPOC n'était pas l'issue principale de cette étude, Burge et al. ont trouvé une réduction significative de 25 % du taux d'EAMPOC avec l'utilisation du fluticasone comparativement au placebo ($p = 0,026$).¹³ Dans cette étude, les auteurs ont calculé un taux d'exacerbations par année de traitement pour chaque patient et comparé les distributions de ces taux entre les groupes de traitement par une méthode non paramétrique (test de Wilcoxon) étant donné que les distributions ne suivaient pas la loi normale puisqu'il y avait une importante différence entre le taux médian et le taux moyen d'EAMPOC (1,43 et 0,99 dans le groupe CSI).¹³ Cette méthode statistique permet de déterminer si le taux d'EAMPOC est différent entre les groupes de traitement, mais elle ne permet pas de confirmer si la différence observée est causée par le traitement ou biaisée par la présence de facteurs de confusion puisqu'elle ne tient pas compte des facteurs de confusion potentiels. Le fait que les auteurs ont extrapolé le taux d'EAMPOC pour les sujets qui ont été retirés de l'étude (43 % des CSI versus 53 % sous placebo) est une autre limite et pourrait également biaiser les résultats.¹³

L'étude TRISTAN a démontré que les CSI réduisaient le taux d'exacerbations de 19 % comparé au placebo (taux de 1,05 versus 1,30 par personne-année, $p = 0,003$), mais aucune différence n'a été observée pour le taux d'hospitalisations.¹⁵⁴ Cette étude comporte certaines limites. Bien que les taux d'EAMPOC aient été reportés en tant que moyenne pondérée

contrairement à l'étude ISOLDE, les auteurs n'ont pas ajusté pour la variabilité du taux entre les sujets (surdispersion dans le modèle de Poisson). Une approche pondérée signifie que le nombre total d'exacerbations dans un groupe est divisé par le temps total de suivi du groupe, pondérant ainsi le taux d'EAMPOC individuel de chaque patient par leur temps de suivi. Une analyse de régression de Poisson suppose que les EAMPOC peuvent se produire de façon répétée, mais qu'elles se produisent de façon aléatoire, indépendamment l'une de l'autre. Cette méthode ne tient pas compte du fait que certains patients peuvent avoir de nombreuses EAMPOC et d'autres peuvent n'en avoir aucune. Cette méthode peut surestimer les vrais taux puisque le modèle ne tient pas compte de la situation dans laquelle les sujets qui abandonnent tôt l'étude sont plus susceptibles d'avoir des exacerbations fréquentes que celles qui complètent l'étude.¹⁹³ La variabilité des taux EAMPOC entre les patients peut être pris en compte à l'aide d'un paramètre de surdispersion qui mesure les différences de taux entre les sujets (ex : paramètre SD-like).¹⁹² Une autre approche suggérée dans la littérature pour tenir compte de la variabilité des patients dans un même groupe, est d'analyser les données en utilisant un modèle binomial négatif, car il suppose que chaque sujet a un taux d'exacerbations individuel.^{191, 194} L'effet protecteur des CSI sur la réduction du taux d'EAMPOC trouvé dans les études ISOLDE et TRISTAN a été beaucoup critiqué à cause des limites reliées aux méthodes d'analyses statistiques utilisées. Toutefois, en 2008, Keene et al. ont refait les analyses de ces deux études en utilisant un modèle de régression de poisson avec correction pour la surdispersion et un modèle binomial négatif. Bien que les résultats obtenus soient différents, les conclusions sont restées les mêmes.¹⁹¹

Calverley et al. ont démontré que les CSI en monothérapie réduisaient la fréquence d'EAMPOC nécessitant la prise de corticostéroïdes systémiques (RT = 0,76, $p < 0,05$ comparé au placebo). Cependant, la réduction du taux d'EAMPOC global (antibiotique, corticostéroïdes systémiques ou hospitalisation) n'était pas statistiquement significative pour les patients traités avec les CSI en monothérapie comparativement au placebo.¹⁵⁴ Szafranski et al. ont également conclu que la réduction du taux d'EAMPOC global observée entre les utilisateurs de CSI en monothérapie et les utilisateurs du placebo n'était pas statistiquement significative (RT = 0,85; IC 95 % : 0,66-1,10), mais l'était pour le taux d'EAMPOC nécessitant des corticostéroïdes systémiques (RT = 0,71, $p = 0,04$).¹⁵¹ Une des limites de ces

deux études était que le taux de perte au suivi après la randomisation était élevé, soit 38 % pour l'étude de Calverley et al. et 34 % pour l'étude de Szafranski et al., par contre, ces deux études ont ajusté pour la surdispersion possible créée par la régression de Poisson.^{151, 154} Cet ajustement pour la surdispersion peut expliquer l'absence de différence statistiquement significative entre les taux d'EAMPOC observés dans ces deux études.

L'étude TORCH est le plus grand ECRC avec 6112 patients MPOC à avoir évalué l'effet des CSI seuls ou en combinaison avec un BALA sur le taux de mortalité et le taux d'EAMPOC en issue secondaire pour une période de suivi de 3 ans. Dans l'étude TORCH, les exacerbations modérées combinées aux sévères étaient moindres dans le groupe traité avec les CSI versus placebo (RT = 0,82; IC 95 % : 0,76-0,89), mais il n'y avait pas de différence statistiquement significative en ce qui concerne les taux d'hospitalisations (RT = 0,88; IC 95 % : 0,74-1,03). Les résultats de cette étude sont questionnables puisqu'un grand pourcentage de patients ont arrêté leur traitement reçu lors de la randomisation et qu'ils étaient libres de recevoir un autre traitement durant la période de suivi. Par conséquent, les traitements reçus après l'arrêt du placebo peuvent avoir réduit la différence entre les groupes.

Deux ECRC ont été répertoriés après la publication de l'étude TORCH et portait sur l'effet de la nouvelle molécule de CSI mométasone sur le taux d'EAMPOC.^{155, 190} Ces études concluaient que le mométasone comme pour les autres CSI diminuait de façon significative les taux d'EAMPOC.^{155, 190}

Devant l'incertitude des résultats trouvés dans les ECRC due aux faiblesses méthodologiques, certaines méta-analyses ont été effectuées. Dans une méta-analyse recensant les ECRC jusqu'en 2001, Alsaedi et al ont calculé un taux d'EAMPOC, en faisant la somme de toutes les EAMPOC trouvées dans chaque étude divisée par le nombre total de patient-mois de traitement.¹⁸⁶ Cette méta-analyse a démontré que les CSI sont significativement associés à une réduction des exacerbations par rapport au placebo (RT = 0,70; IC 95 % : 0,58-0,84 ; 2615 participants).¹⁸⁶ Dans une autre méta-analyse regroupant des ECRC publiés jusqu'en 2005, Gartlehner et al. ont également observé une réduction de la fréquence d'EAMPOC avec les CSI comparativement au placebo (RT = 0,67 ; IC 95 % : 0,59-0,77 ; 4300 participants).¹⁸⁷

Les méta-analyses de Sin 2003 et d'Agarwal 2010 ont trouvé une plus petite réduction significative des exacerbations chez les utilisateurs de CSI par rapport au placebo que celles observées dans les méta-analyses précédentes. La différence réside peut-être dans le fait que les résultats ont été exprimés sous forme de risques relatifs plutôt que sous forme de taux relatifs d'exacerbations. Les risques relatifs pour ces deux méta-analyses étaient 0,76 (IC 95 % : 0,72-0,80 ; 4134 participants) et 0,82 (IC 95 % : 0,73-0,92 ; 8164 participants), respectivement.^{185, 189} À partir d'une analyse générique de la variance inverse et d'une analyse globale des moyennes, les auteurs d'une autre méta-analyse, publiée en 2012, ont conclu que les sujets traités avec les CSI avaient en moyenne entre 0,19 et 0,26 exacerbation de moins par année que les sujets recevant un placebo.¹⁵⁰ La plus récente méta-analyse publiée à ce jour sur ce sujet par Karbas-Afshari et al. arrivait à la même conclusion que les précédentes. Chez les utilisateurs de CSI le risque relatif serait de 0,88 (IC 95 % : 0,81-0,96 ; 12 297 participants) par rapport au placebo.¹⁴⁷

À la lueur de ces résultats, on peut conclure que les CSI réduiraient le risque d'exacerbations chez les patients souffrant d'une MPOC modérée à sévère dans un contexte idéal tel qu'un ECRC. Il est aussi important de recenser les études observationnelles sur ce sujet afin d'évaluer si l'effet bénéfique des CSI observé dans les ECRC est aussi présent en situation réelle. Néanmoins, les résultats des ECRC répertoriés dans cette section sont à considérer avec précaution puisque la plupart de ces études incluaient des sujets déjà traités avec des CSI et permettaient leurs utilisations jusqu'à la randomisation. Ainsi, ces études peuvent avoir évalué l'effet du retrait des CSI plutôt que celui de l'ajout d'un CSI et donc avoir surestimé l'effet bénéfique des CSI. Ceci serait causé par un nombre d'EAMPOC plus élevé dans le groupe placebo que dans le groupe CSI dû à l'arrêt du CSI au moment de la randomisation. Suissa et al 2008. ont tenté de démontrer cet effet en reprenant les données d'un ECRC canadien (l'étude OPTIMAL) pour comparer le risque de la première exacerbation entre les utilisateurs de CSI (combiné avec le tiotropium et le salmétérol) et les utilisateurs de bronchodilatateurs (tiotropium avec ou sans salmétérol).^{160, 195} Dans leurs analyses, ils ont stratifié les sujets en deux groupes, les sujets déjà exposés aux CSI avant la randomisation et les sujets jamais exposés aux CSI avant la randomisation (sujets naïfs).¹⁹⁵ Dans cette étude, le risque relatif d'avoir une première exacerbation avec des CSI comparés aux

bronchodilatateurs parmi tous les sujets était 0,79 (IC 95 % : 0,62-1,02), parmi les sujets déjà utilisateurs le RR était 0,71 (IC 95 % : 0,53-0,96) et parmi les sujets naïfs le RR était 1.11 (0,69-1,79).¹⁹⁵ Ainsi, l'effet apparent observé chez tous les sujets était dû à la présence de CSI avant la randomisation.

L'arrêt du suivi des sujets qui cessent leur traitement pour lequel ils ont été randomisés est un autre point méthodologique questionnable dans les ECRC. Il en résulte que les données sur l'issue pour les sujets censurés sont manquantes, ainsi l'analyse en intention de traiter devient impossible. L'analyse basée sur des données censurées à l'arrêt du médicament, équivaut à une analyse qui inclut seulement des sujets adhérents ce qui peut introduire un biais en particulier si l'arrêt de traitement est relié à l'issue à l'étude. De plus, considérer seulement les patients adhérents rend difficile la généralisation des données dans un contexte réelle. L'effet potentiel de ce biais a aussi été investigué dans l'étude de Suissa et al. 2008 où le ratio du taux d'exacerbations entre les utilisateurs de CSI et les utilisateurs de bronchodilatateurs était de 0,83 (IC 95 % : 0,66-1,04) en utilisant tout le suivi, de 0,78 (IC 95 % : 0,61-0,99) en utilisant le temps seulement avant l'arrêt du traitement et de 1,23 (IC 95 % : 0,78-1,95) après l'arrêt de traitement.¹⁹⁵ Ce qui démontre que l'effet protecteur des CSI contre les EAMPOC observé dans les ECRC peut être causé par le manque d'information sur l'issue chez les sujets censurés au moment de l'arrêt du traitement.

Les BALA en monothérapie

Tel que présenté dans le tableau 11, une seule revue systématique et deux ECRC ont démontré que les BALA peuvent réduire le risque d'EAMPOC comparativement au placebo.^{11, 14, 185} Les résultats de la méta-analyse de Sin et al. publiée en 2003, ont démontré que les BALA diminuaient significativement le taux d'EAMPOC de 21 % comparativement au placebo (RR = 0,79; IC 95 % : 0,69-0,90).¹⁸⁵ Même constat pour l'étude TRISTAN, où le salmétérol en monothérapie (BALA) a réduit le taux d'EAMPOC de 20 % par rapport au placebo (1,04 vs 1,30; p = 0,003).¹¹ Une réduction du taux d'EAMPOC nécessitant la prise de corticostéroïdes systémiques a aussi été observée dans cette étude (0,76 vs 0,54; p = 0,003).¹¹ Des résultats très similaires ont été observés dans l'étude TORCH alors que le salmétérol en monothérapie a réduit le taux annuel d'EAMPOC de 15 % par rapport au placebo (RT = 0,85;

IC 95 % : 0,78-0,93; $p < 0,001$) et réduit le taux de corticostéroïdes systémiques de 20 % (RT = 0,80; IC 95 % : 0,72-0,90; $p < 0,001$).¹⁴

Deux ECRC n'ont pas été en mesure de démontrer que l'utilisation de BALA en monothérapie par rapport au placebo réduisait le taux d'EAMPOC.^{151, 154} Cependant ces deux études avaient des taux d'abandon très élevés dans les groupes de traitement et dans le groupe placebo (jusqu'à 44 %) et compte tenu de leur petite taille d'échantillon, ces deux études n'avaient plus la puissance statistique nécessaire.^{151, 154}

Les CSI en combinaison avec les BALA

Toutes les études répertoriées dans le tableau 11 indiquent que la combinaison d'un CSI avec un BALA réduit le taux d'EAMPOC modérées à sévères de 23 à 45 % comparativement au placebo. L'étude TRISTAN a observé que la combinaison de fluticasone/salmétérol diminuait le taux d'EAMPOC de 25 % (RT = 0,75; IC 95 % : 0,64-0,87) et l'utilisation de corticostéroïdes systémiques de 39 % (RT = 0,69; IC 95 % : 0,50-0,74) par rapport au placebo.¹¹ Cependant les réductions du taux d'EAMPOC observées avec l'utilisation de la combinaison fluticasone/salmétérol n'étaient pas statistiquement significatives par rapport à chacun de ces agents utilisés en monothérapie.¹¹ De plus, aucune différence significative entre les groupes de traitement n'a été observée pour le nombre d'EAMPOC avec hospitalisation, car il y a eu moins d'évènements que prévu du à la petite taille d'échantillon. En revanche, l'étude TORCH du même auteur, a démontré une réduction statistiquement significative du taux d'hospitalisations pour MPOC avec l'utilisation du produit de combinaison CSI/BALA en comparaison au placebo.^{11, 14} Cette réduction était de 17 % (RT = 0,83; IC 95 % : 0,71-0,98).¹⁴ De plus, dans l'étude TORCH, la combinaison de CSI/BALA était supérieure à chacun des médicaments pris seuls pour réduire le taux global d'EAMPOC. En bref, les études répertoriées dans le tableau 11 suggèrent que la combinaison CSI/BALA est supérieure pour réduire le taux d'EAMPOC comparativement au placebo et au BALA en monothérapie. Cependant, lorsque la combinaison CSI/BALA est comparée au CSI en monothérapie la différence d'efficacité n'est pas aussi évidente.

Tableau 9. Description des ECRC évaluant l'effet des CSI en monothérapie ou en combinaison avec un BALA sur le taux d'EAMPOC et la mortalité chez les patients atteints d'une MPOC modérée à sévère répertoriés entre 1998 et 2013

Étude	No. de sujets	Population avec MPOC modérée à sévère	Âge moyen (années)	Traitement, n	Suivi (mois)
Paggiaro et al. 1998 ³⁷	281	50-70 ans, 13 centres situés en Europe	63	Fluticasone (500 µg BID), 142 Placebo, 139	6
Weir et al. 1999 ¹⁸⁸	98	Royaume-Uni	66	Béclométhasone (750 ou 1000 µg BID), 49 Placebo, 49	24
Étude CCHS Vestbo et al. 1999 ¹⁰	290	30-70 ans, enquête dans la communauté, Danemark.	59	Budésonide (1200 µg/jour pour 6 mois et 400 µg BID pour 30 mois), 145 Placebo, 145	36
Étude Euroscop Pauwels et al. ³⁶	1277	30-65 ans, 39 centres situés dans 9 pays européens.	52	Budésonide (400 µg BID), 634 Placebo, 643	36
Lung Health Study Research Group. 2000 ¹²	116	40-69 ans, 10 centres situés aux États-Unis	56	Triamcinolone (600 µg BID), 559 Placebo, 557	40
Étude Isolde Burge et al. 2000 ¹³	751	40-75 ans, 18 hôpitaux situés au Royaume-Uni	64	Fluticasone (500 µg BID), 376 Placebo, 375	36
Vander valk et al. 2002 ¹⁹⁶	244	40-75ans, clinique externe de pneumologie, Pays-Bas	64	Fluticasone (500 µg BID), 123 Placebo, 121	6
Étude TRISTAN Calverley et al. 2003 ¹¹	1465	196 cliniques externes d'hôpitaux situés 25 pays	63	Fluticasone (500 µg BID), 374 Salmétérol (50 µg BID), 372 FSC (50/500 µg BID), 358 Placebo, 361	12
Calverley et al. 2003 ¹⁵⁴	1022	Patients en cliniques externes, ≥ 40 ans, 109 centres situés dans 15 pays.	64	Budésonide (400 µg BID), 257 Formotérol (9 µg BID), 255 BFC (9/320 µg BID), 254 Placebo, 256	12
Szafranski et al. 2003 ¹⁵¹	812	≥ 40 ans, 89 centres situés dans 11 pays.	64	Budésonide (400 µg BID), 198 Formotérol (9 µg BID), 201 BFC (9/320 µg BID), 208 Placebo, 205	12
Étude TORCH Calverley et al. 2007 ¹⁴	6112	40-80 ans, 444 centres situés dans 42 pays	65	Fluticasone (500 µg BID), 1534 Salmétérol (50 µg BID), 1521 FSC (50/500 µg BID), 1533 Placebo, 1524	36
Kardos et al. 2007 ¹⁹⁷	994	≥ 40 ans, 45 centres spécialisés dans les maladies respiratoires situés en Allemagne	64	Salmétérol (50 µg BID), 487 FSC (50/500 µg BID), 507 Placebo, 1524	11

Étude	No. de sujets	Population avec MPOC modérée à sévère	Âge moyen (années)	Traitement, n	Suivi (mois)
Zheng et al. 2007 ¹⁹⁸	510	40-79 ans, 12 centres hospitaliers situés en Chine	66	FSC (50/500 µg BID), 297 Placebo, 148	6
Tashkin et al. 2008 ¹⁹⁹	1704	≥ 40 ans, 144 centres situés aux É-U, République-Tchèque, Pays-Bas, Pologne et Afrique du Sud	63	Formotérol (9 µg BID), 284 BFC (9/320 µg BID), 277 BFC (9/160 µg BID), 281 Formotérol 9 µg + Budésonide 320 µg BID, 287 Budésonide, 275 Placebo, 300	6
Calverley et al. 2008 ¹⁹⁰	911	≥ 40 ans, 95 centres situés dans 11 pays	65	Mométasone furoate (800 µg QD PM), 308 Mométasone furoate (400 µg BID), 308 Placebo, 295	12
Anzueto et al. 2009 ^{200, 201}	797	≥ 40 ans, 98 centres situés aux É-U et Canada	65	Salmétérol (50 µg BID), 393 FSC (50/250 µg BID), 385	12
Rennard et al. 2009 ²⁰²	1964	≥ 40 ans, 237 centres situés aux É-U, Europe et Mexique	63	Formotérol (9µg BID), 495 BFC (9/320 µg BID), 494 BFC (9/160 µg BID), 494 Placebo, 481	12
Doherty et al. 2012 ¹⁵⁵	1196	≥ 40 ans, 164 centres situés Amérique, Europe, Asie et Afrique	59	Mométasone furoate (400 µg BID), 253 Formotérol (10 µg BID), 243 MF/F (400/10 µg BID), 225 MF/F (200/10 µg BID), 239 Placebo, 236	12

BID = deux fois par jour; BFC = Budésonide et formotérol en combinaison dans un même inhalateur; FSC = Fluticasone et salmétérol en combinaison dans un même inhalateur; MF/F = Mométasone furoate et formotérol en combinaison dans un même inhalateur; n = nombre de sujets; QD PM = une fois par jour en soirée.

Tableau 10. L'efficacité des CSI en monothérapie sur le taux d'EAMPOC et la mortalité chez les patients atteints d'une MPOC modérée à sévère

Étude	MORTALITÉ toutes causes			EAMPOC			
	Décès (no. Patients)		Taille d'effet CSI/Placebo (IC 95 %)	Définition d'EAMPOC	no. EAMPOC		Taille d'effet CSI/Placebo (IC 95 %)
	CSI	Placebo			CSI	Placebo	
Paggiaro et al. 1998 ³⁷	NR	NR	NR	1. Modérées : CSO ou antibiotique	0,26 [†] /patient 37 (852* p-m)	0,50 [†] /patient 69 (834* p-m)	RT [†] = 0,52 (0,35-0,78)
				2. Sévères : hospitalisation pour MPOC	0,03 [†] /patient 4 (852* p-m)	0,09 [†] /patient 13 (834* p-m)	RT [†] = 0,30 (0,10-0,92)
				3. Total	0,54 [†] /patient 76 (852* p-m)	0,80 [†] /patient 111 (834* p-m)	RT [†] = 0,67 (0,51-0,88)
Weir et al. 1999 ¹⁸⁸	NR	NR	NR	Aggravation des symptômes	0,36 (é.t. 0,09)/année 35 (816* p-m)	0,57 (é.t. 0,13) /année 56 (828* p-m)	DM = -0,21 (-0,25 à -0,17) RT* = 0,63 (0,42-0,96)
Étude CCHS Vestbo et al. 1999 ¹⁰	4 (145)	5 (145)	RR [†] = 0,80 (0,22-3,92)	Oui/non si plus de toux et sécrétion depuis la dernière visite	1,08 /patient 155 (5520* p-m)	1,11 /patient 161 (5520* p-m)	NS RT [†] = 0,96 (0,77-1,20)
Étude Euroscop ³⁶	8 (634)	10 (643)	RR [†] = 0,81 (0,32-2,04)	NR	NR	NR	NR
Lung Health Study Research Group. 2000 ¹²	15 (559)	19 (557)	RR [†] = 0,79 (0,40-1,53)	1. Hospitalisation pour une condition respiratoire	0,99 /100 p-a 18 (22 360* p-m)	2,1 /100 p-a 39 (22 280* p-m)	p = 0,07 RT [†] = 0,46 (0,26-0,80)
				2. Total visites médicales pour une condition respiratoire	3,5 /100 p-a 65 (22 360* p-m)	5,3 /100 p-a 98 (22 280* p-m)	p = 0,09 RT [†] = 0,56 (0,33-0,95)
Étude Isolde Burge et al. 2000 ¹³	32 (376)	36 (275)	RR [†] = 0,89 (0,56-1,40)	Détérioration des symptômes nécessitant un antibiotique et/ou des CSO	1,43 /p-a 1596 (8826* p-m)	1,90 /p-a 2109 (7821* p-m)	p = 0,026 RT* = 0,67 (0,63-0,71)
Alsaedi et al. 2002 ¹⁸⁶ Méta-analyse, n = 3473	59 (1735)	70 (1738)	RR [†] = 0,84 (0,60-1,18)		1882 (38 299 p-m)	2480 (37 193 p-m)	RT [†] = 0,70 (0,58-0,84)
Vander valk et al. 2002 ¹⁹⁶			RR [‡] = 0,98 (0,06-15,56)	CSO et/ou antibiotique	58 patients (47,2 %)	69 patients (57,0 %)	RR [‡] = 0,83 (0,59-1,15)

Étude	MORTALITÉ toutes causes			EAMPOC			
	Décès (no. Patients)		Taille d'effet CSI/Placebo (IC 95 %)	Définition d'EAMPOC	no. EAMPOC		Taille d'effet CSI/Placebo (IC 95 %)
	CSI	Placebo			CSI	Placebo	
Étude TRISTAN Calverley et al. 2003 ¹¹	NR	NR	NR	1. CSO 2. Total : antibiotique et/ou CSO.	0,50 /p-a 1,05 /p-a	0,76 /p-a 1,30 /p-a	RT [†] = 0,66 p = 0,0001 RT [†] = 0,81 p = 0,003
Calverley et al. 2003 ¹⁵⁴	6 (257)	5 (256)	RR [†] = 1,20 (0,37-3,87)	1. CSO 2. Antibiotique et/ou CSO ou une hospitalisation pour MPOC	0,87 /p-a 1,6 /p-a	1,14 /p-a 1,8 /p-a	RT [†] = 0,76 p < 0,05 RT [†] = 0,89 p > 0,05
Szafranski et al. 2003 ¹⁵¹	5 (198)	9 (205)	RR [†] = 0,58 (0,20-1,69)	1. CSO 2. Antibiotique et/ou CSO ou une hospitalisation pour MPOC	0,76 /p-a 1,59 /p-a	1,07 /p-a 1,87/p-a	RT [†] = 0,71 p = 0,045 DR = 0,15 (-0,10-0,24) RT [†] = 0,85 (0,66-1,10)
Sin et al. 2003 ¹⁸⁵ Méta-analyse, n = 4134			RR = 0,78 0,58-1,05				RR = 0,76 (0,72-0,80)
Sin et al. 2005 ²⁰ Méta-analyse, n = 5085			HR = 0,73 (0,55-0,96)				
Gartlebner et al. 2006 ¹⁸⁷ Méta-analyse			RR = 0,80 (0,60-1,08) n=4370				RT = 0,67 (0,59-0,77) n = 4300
Étude TORCH Calverley et al. 2007 ¹⁴	246(1534)	231 (1524)	HR = 1,06 (0,89-1,26)	1. Modérées : CSO 2. Sévères : hospitalisation pour MPOC 3. Modérées + sévères	0,52 /p-a 0,17 /p-a 0,93 /p-a	0,80 /p-a 0,19 /p-a 1,13 /p-a	RT = 0,65 (0,58-0,73) RT = 0,88 (0,74-1,03) RT = 0,82(0,76-0,89)
Calverley et al. 2008 ¹⁹⁰	Groupe 800µg QD : 2 (308) Groupe 400µg BID : 5 (308)	3 (295)	RR [†] = 0,64 (0,11-3,79) RR [†] = 1,59 (0,38-6,62)	Sévères : hospitalisation, CSO ou CSO + antibiotique	Groupe 800 µg QD : 0,36 /p-a Groupe 400 µg BID : 0,41 /p-a	0,69 /p-a	RT = 0,52 p = 0,002 RT = 0,59 p ≤ 0,002

Étude	MORTALITÉ toutes causes			EAMPOC			
	Décès (no. Patients)		Taille d'effet CSI/Placebo (IC 95 %)	Définition d'EAMPOC	no. EAMPOC		Taille d'effet CSI/Placebo (IC 95 %)
	CSI	Placebo			CSI	Placebo	
Tashkin et al. 2008 ¹⁹⁹	2 (275)	1 (300)	RR [‡] = 2,18 (0,20-23,93)	1. CSO 2. CSO + hospitalisation pour MPOC	0,83 /p-a 0,88 /p-a	1,07 /p-a 1,11 /p-a	RT [‡] = 0,78 p > 0,05 RT [‡] = 0,79 p > 0,05
Drummond et al. 2008 ¹⁴⁸ Méta-analyse, n = 9233	128 (4636)	148 (4597)	RR = 0,86 (0,68-1,09)				
Argawal et al. 2010 ¹⁸⁹ Méta-analyse, n = 8164							RR = 0,82 (0,73-0,92)
Doherty et al. 2012 ¹⁵⁵	3 (243)	2 (236)	RR [‡] = 1,40 (0,24-8,30)	Total : BACA, antibiotique, CSO, urgence ou hospitalisation	33.3 % des patients	45.7 % des patients	RR [‡] = 0,72 (0,58-0,90) p=0,003
Yang et al. 2012 ¹⁵⁰ Méta-analyse, n = 8390	320 (4204)	323 (4186)	OR = 0,98 (0,83-1,16)				analyse générique de la variance inverse, n = 2586 DM = -0,26 (-0,37 à -0,14) analyse globale des moyennes, n = 2253 DM = -0,19 (-0,30 à -0,08)
Karbasi-Afshar 2014 ¹⁴⁷ Méta-analyse, n = 12 297			RR = 1,07 (0,94-1,22)				RR = 0,88 (0,81-0,96)

£ Rapporté dans l'étude Sin et al. 2003¹⁸⁵; * Rapporté dans l'étude d' Alsaeedi et al. 2002¹⁸⁶; ‡ Valeur calculé à la main à partir des données publiées; BACA = β 2-agoniste à courte action; CSI = corticostéroïdes inhalés; CSO = corticostéroïdes oraux; DM = différence de moyennes; DR = différence de risques; HR = Rapport de risques instantanés; MPOC = maladie pulmonaire obstructive chronique; NR = non rapporté; n = nombre de sujets; p = valeur-p; p-a = patients-années; p-m = patients-mois; OR = ratio de cotes; RR = risque relatif; RT = Ratio de taux; \bar{X} = moyenne.

Tableau 11. L'efficacité des BALA en monothérapie ou en combinaison avec un CSI sur le taux d'EAMPOC et la mortalité chez les patients atteints d'une MPOC modérée à sévère

Étude	MORTALITÉ toutes causes				Définition d'EAMPOC	EAMPOC			
	Taille d'effet (IC à 95 %)					Taille d'effet (IC à 95 %)			
	Combinaison / Placebo	Combinaison/BALA	Combinaison/ CSI	BALA/ Placebo		Combinaison / Placebo	Combinaison/BALA	Combinaison/ CSI	BALA/ Placebo
Sin et al. 2003¹⁸⁵ Méta-analyse	RR = 0,52 (0,20-1,34) n = 1486					RR = 0,70 (0,62-0,78) n = 2277	RR = 0,80 (0,71-0,90) n = 2277	RR = 0,90 (0,80-1,02) n = 2277	RR = 0,79 (0,69-0,90) n = 3872
Étude TRISTAN Calverley et al. 2003¹¹					1. CSO 2. Antibiotique et/ou CSO ou une hospitalisation pour MPOC	RT = 0,61 (0,50-0,74) RT = 0,75 (0,64-0,87)	RT = 0,85 (0,70-1,04) RT = 0,93 (0,80-1,08)	RT = 0,93 (0,76-1,13) RT = 0,93 (0,80-1,07)	RT = 0,71 p = 0,003 RT = 0,80 p = 0,003
Calverley et al. 2003¹⁵⁴	RR ¹ = 1,00 (0,30-3,44)	RR ¹ = 0,38 (0,14-1,07)	RR ¹ = 0,84 (0,26-2,73)	RR ¹ = 2,61 (0,94-7,23)	1. CSO 2. Antibiotique et/ou CSO ou une hospitalisation pour MPOC	RT = 0,55 (0,42-0,73) RT = 0,76 (0,60-0,97)	RT = 0,70 (0,52-0,92) RT = 0,74 (0,59-0,94)	RT = 0,72 (0,54-0,95) RT = 0,86 (0,67-1,10)	RT = 0,80; NS RT = 1,03; NS
Szafrański et al. 2003¹⁵¹	RR ¹ = 0,65 (0,24-1,81)	RR ¹ = 0,97 (0,32-2,95)	RR ¹ = 1,14 (0,35-3,68)	RR ¹ = 6,68 (0,25-1,88)	1. CSO 2. Antibiotique et/ou CSO ou une hospitalisation pour MPOC	RT ¹ = 0,69 p = 0,027 RT ¹ = 0,76 (0,59-0,98)	RT ¹ = 0,71 p = 0,039 RT ¹ = 0,77 (0,60-0,99)	RT ¹ = 0,97; NS RT ¹ = 0,89 (0,69-1,16)	RT ¹ = 0,97 p = 0,85 RT ¹ = 0,98 (0,77-1,29)
Étude TORCH Calverley et al. 2007¹⁴	HR = 0,81 (0,67-0,98)	HR = 0,94 (0,77-1,15)	HR = 0,77 (0,64-0,93)	HR = 0,88 (0,71-1,04)	1. Modérées: CSO 2. Sévères : hospitalisation pour MPOC 3. Modérées + sévères	RT = 0,57 (0,51-0,64) RT = 0,83 (0,71-0,98) RT = 0,75 (0,69-0,81)	RT = 0,71 (0,63-0,79) RT = 1,02 (0,87-1,20) RT = 0,88 (0,81-0,95)	RT = 0,87 (0,78-0,98) RT = 0,95 (0,82-1,12) RT = 0,91 (0,84-0,99)	RT = 0,80 (0,72-0,90) RT = 0,82 (0,69-0,96) RT = 0,85 (0,78-0,93)
Kardos et al. 2007¹⁹⁷		RR ¹ = 0,73 (0,27-1,95)			Modérées (augmentation de la dose ou ajout de CSO, antibiotique, théophylline ou mucolytiques) + sévères (hospitalisation ou visite à l'urgence)		RT = 0,65 (0,57-0,76)		
Zheng et al. 2007¹⁹⁸					Antibiotique, CSO et/ou hospitalisation pour MPOC	RT = 0,61 (0,45-0,84)			
Tashkin et al. 2008¹⁹⁹	Dose 9/320 µg : RR ¹ = 3,20 (0,34-31,05) Dose 9/160 µg : RR ¹ = 4,27 (0,48-37,98)	Dose 9/320 µg : RR ¹ = 3,08(0,32-29,34) Dose 9/160 µg : RR ¹ = 4,04 (0,45-35,95)	Dose 9/320 µg : RR ¹ = 1,48 (0,25-8,84) Dose 9/160 µg : RR ¹ = 1,96 (0,36-10,85)	RR ¹ = 1,06 (0,07-16,81)	1. CSO 2. CSO et/ou hospitalisation pour MPOC	Dose 9/320 µg : RT ¹ = 0,77 p < 0,05 Dose 9/160 µg : RT ¹ = 0,77 p < 0,05 Dose 9/320 µg : RT ¹ = 0,80 p > 0,05 Dose 9/160 µg : RT ¹ = 0,77 p > 0,05	Dose 9/320µg : RT ¹ = 0,75 p < 0,05 Dose 9/160 µg : RT ¹ = 0,75 p < 0,05 Dose 9/320 µg : RT ¹ = 0,81 p > 0,05 Dose 9/160 µg : RT ¹ = 0,78 p > 0,05	Dose 9/320 µg : RT ¹ = 1,00 p = ? Dose 9/160 µg : RT ¹ = 1,00 p = ? Dose 9/320 µg : RT ¹ = 1,00 p = ? Dose 9/160 µg : RT ¹ = 0,96 p = ?	RT = 0,99 p = ? RT = 1,03 p = ?
Rodrigo et al. 2009²⁰³ Méta-analyse, n = 12 446 patients		RR = 0,90 (0,79-1,06) n = 10 013			1. CSO 2. Hospitalisation pour MPOC		RR = 0,84 (0,74-0,96) n = 9590 RR = 0,91 (0,82-1,01) n = 12 1297		
Anzueto et al. 2009^{200, 201}		RR ¹ = 0,68 (0,19-2,39)			1. CSO 2. Antibiotique et/ou CSO ou une hospitalisation pour MPOC 3. Total incluant l'utilisation de BACA		RR = 0,69 (0,58-0,83) RR = 0,66 (0,53-0,81) RR = 0,83 (0,74-0,94)		
Rennard et al. 2009²⁰²	Dose 9/320 µg : RR ¹ = 0,82 (0,22-3,04)	Dose 9/320 µg : RR ¹ = 0,79 (0,21-2,96)		RR ¹ = 0,97 (0,24-3,86)	CSO et/ou hospitalisation pour MPOC	Dose 9/320 µg : DR = 37 % p < 0,001	Dose 9/320 µg : DR = 25 % p < 0,004		

Étude	MORTALITÉ toutes causes				EAMPOC				
	Taille d'effet (IC à 95 %)				Définition d'EAMPOC	Taille d'effet (IC à 95 %)			
	Combinaison / Placebo	Combinaison/BALA	Combinaison/ CSI	BALA/ Placebo		Combinaison / Placebo	Combinaison/BALA	Combinaison/ CSI	BALA/ Placebo
	Dose 9/160 µg : RR [†] = 2,05 (0,37-11,16)	Dose 9/160 µg : RR [†] = 1,99 (0,37-10,85)				Dose 9/160 µg : DR = 41 % p < 0,001	Dose 9/160 µg : DR = 29 % p < 0,004		
Doherty et al. 2012 ¹⁵⁵	Dose 10/400 µg : RR [†] = 2,10 (0,39-11,34) Dose 10/200 µg : RR [†] = 0,99 (0,14-6,95)	Dose 10/400 µg : RR [†] = 1,08 (0,27-4,27) Dose 10/200 µg : RR [†] = 0,51 (0,09-2,75)	Dose 10/400 µg : RR [†] = 1,50 (0,33-6,62) Dose 10/200µg: RR [†] = 0,71 (0,12-4,19)	RR [†] = 1,94 (0,36-10,50)	Total : BACA, antibiotique, CSO, urgence ou hospitalisation	Dose 10/400 µg : RR = 0,82 p < 0,027 Dose 10/200µg : RR = 0,71 p < 0,001	Dose 10/400 µg : RR [†] = 0,93 (0,75-1,18) Dose 10/200µg: RR [†] = 0,80 (0,63-1,01)	Dose 10/400 µg : RR [†] = 1,14 (0,89-1,45) Dose 10/200 µg : RR [†] = 0,97 (0,75-1,25) Dose 10/200 µg : RR [†] = 0,97 (0,75-1,25)	RR [†] = 0,88 (0,72-1,08)
Nannini et al. 2012 ¹⁵⁶ Méta-analyse, n = 11 794		OR = 0,92 (0,76-1,11) n=10861			1. CSO et/ou antibiotique 2. Hospitalisation pour MPOC		OR = 0,76 (0,66-0,84) n = 9921 OR = 0,79 (0,55-1,13) n = 7903		

† Valeur calculée à la main à partir des données publiées; BACA = β_2 -agoniste à courte action; BALA = β_2 -agoniste à longue action; CSI = corticostéroïdes inhalés; CSO = corticostéroïdes oraux; DM = différence de moyenne d'exacerbations par patient par année; DR = différence de risque; HR = rapport de risques instantanés; MPOC = maladie pulmonaire obstructive chronique; n = nombre de sujets; NS = non significatif; OR = ratio de cotes; RR = risque relatif; RT = Ratio de taux; —

2.1.7.2 Les études observationnelles

À ma connaissance, seulement cinq études observationnelles ont comparé le risque d'exacerbations entre les utilisateurs de CSI et les non-utilisateurs (tableau 12).^{19, 23, 204, 205} L'étude de cohorte de Sin et Tu publiée en 2001¹⁹ est la seule étude qui a conclu que les utilisateurs de CSI avaient moins de risque d'être hospitalisés en raison de leur MPOC que les non-utilisateurs. Dans leur étude, les patients qui utilisaient des CSI suite à une hospitalisation pour MPOC avaient un risque diminué de 24 % d'être ré hospitalisés que les non-utilisateurs après un an de suivi (RT = 0,76 ; IC 95 % : 0,71-0,80). Bien que cette étude est démontrée une réduction significative du risque d'hospitalisations avec l'utilisation des CSI, elle comporte certaines limites. Premièrement, les auteurs n'ont pas exclu les patients asthmatiques, ce qui peut expliquer en partie l'effet protecteur observé des CSI puisque ceux-ci ont été démontrés efficaces pour réduire le risque d'hospitalisations chez les asthmatiques.²⁰⁶ Deuxièmement, les résultats pouvaient être biaisés par la présence d'une période de temps immortel avant d'être exposé aux CSI tel que décrit par Suissa dans un article publié en 2003.²⁴ Ce biais se nomme *immortal time bias*. Pour être considéré exposé aux CSI, le patient devait avoir reçu une ordonnance de CSI dans les 90 jours après son entrée dans la cohorte (définie par la première hospitalisation pour MPOC entre 1992 et 1997) et ne pas avoir été hospitalisé à nouveau avant d'avoir eu cette ordonnance. Pour ces patients, le temps entre l'entrée dans la cohorte et la première ordonnance de CSI est un temps immortel étant donné que le patient ne peut avoir été ré hospitalisé, c'est-à-dire qu'il ne peut pas avoir eu l'événement étudié. Ce temps immortel a été mal classifié et a été cumulé au temps des patients exposés aux CSI même s'ils n'étaient pas encore exposés. Ceci a pour effet d'augmenter le personne-temps du groupe exposé aux CSI par rapport à la réalité, tel qu'illustré à la figure 2. De plus, la présence du temps immortel fait en sorte que les patients ré hospitalisés rapidement ont plus de chance d'être classés dans la catégorie non-exposé aux CSI. Cette mauvaise classification de la période de temps d'immortalité peut avoir créé une sous-estimation du vrai risque relatif de réhospitalisation voire même attribuer un effet protecteur aux CSI. Il faut bien classer le personne-temps selon l'exposition réelle au traitement, ne pas utiliser le futur pour déterminer l'exposition courante et privilégier une analyse en fonction du temps d'exposition (*time-dependant*) pour remédier au biais du temps immortel.

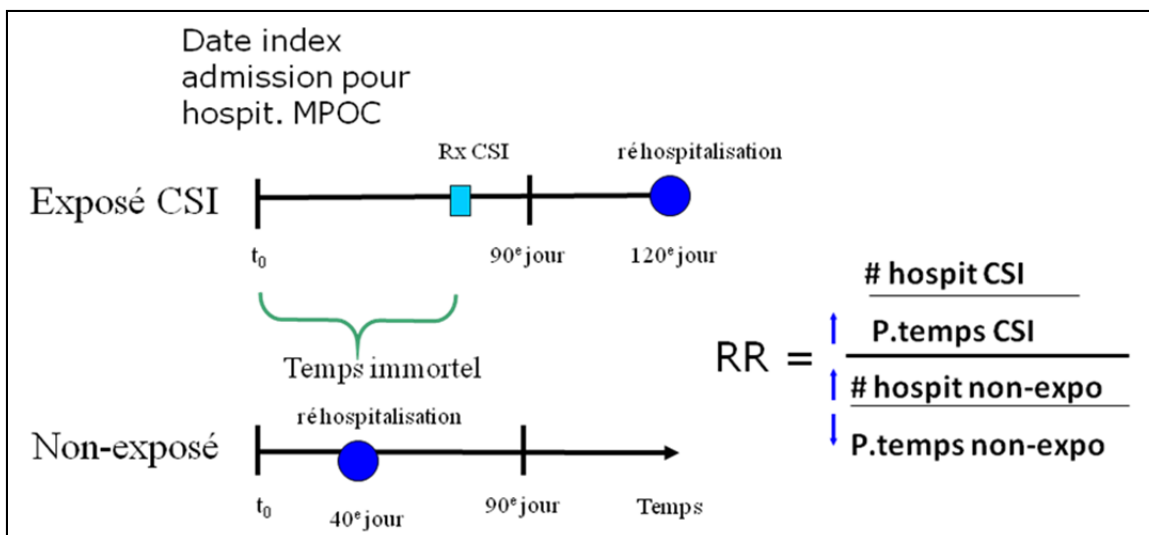


Figure 2. Exemple de biais lié au temps immortel

Rx = ordonnance; CSI = corticostéroïde inhalé; hospit = hospitalisation; P = personne.

Pour contrer le biais relié au temps immortel, les auteurs Fan et al. ont utilisé trois méthodes d'analyse différentes pour évaluer l'effet des CSI sur le risque d'exacerbations en situation réelle dans une cohorte de 8 033 patients atteints de MPOC.²³ L'issue à l'étude était une hospitalisation pour MPOC ou une visite médicale pour MPOC combinée à une ordonnance d'antibiotique ou de CSO pour une période de 14 jours ou moins.²³ Pour déterminer l'exposition au CSI, la période d'étude a été divisée en intervalles de 90 jours et le pourcentage de jour pour lequel les CSI ont été prescrits a été calculé pour chaque intervalle.²³ Le patient a été considéré comme utilisateur de CSI durant l'intervalle s'il avait reçu des CSI pour au moins 80 % du temps (au moins 72 jours / 90 jours).²³ Pour les utilisateurs de CSI, une dose moyenne par jour de CSI a été calculée pour chaque intervalle de 90 jours.²³ Par la suite, les utilisateurs de CSI ont été stratifiés en deux catégories, plus de 400 µg par jour et 400 µg et moins par jour.²³ La première analyse utilisait une approche en intention de traiter puisque seulement la période de 90 jours avant l'entrée dans la cohorte était considérée pour déterminer si le patient est exposé ou non aux CSI et les changements de traitement par la suite n'étaient pas considérés par cette approche.²³ Une approche en intention de traiter dans une étude observationnelle est utilisée lorsque l'exposition au traitement est déterminée à l'entrée dans la cohorte et que les sujets sont considérés exposés au même groupe de

traitement tout au long de la période de suivi pour émuler un ECR.^{24, 207, 208} Cependant cette approche peut introduire un biais du fait que les traitements étudiés ne sont pas répartis de façon aléatoire, ce qui peut entraîner de confusion par indication. Cette première analyse n'a trouvé aucune différence dans le risque d'hospitalisation entre les utilisateurs de CSI et les non-utilisateurs (HR = 0,96 ; IC 95 % : 0,69-1,33).²³ La deuxième analyse est une analyse en fonction du temps où l'exposition était représentée par la moyenne d'utilisation de CSI de tous les intervalles de 90 jours jusqu'à l'occurrence d'une exacerbation.²³ Peu importe la dose de CSI (< 400 µg ou ≥ 400 µg), il n'y avait pas de différence significative du risque d'hospitalisation ou d'exacerbations entre les utilisateurs et les non-utilisateurs de CSI (Tableau 12). Même conclusion pour la troisième analyse qui considérait seulement l'exposition au CSI 90 jours précédant une exacerbation.²³ Bourbeau et al. ont aussi conclu suite aux résultats de l'analyse de leur cas-témoins que les CSI ne réduisaient pas de façon statistiquement significative le risque d'exacerbations peu importe la dose de CSI et si les utilisateurs de CSI étaient des utilisateurs prévalant ou non avant l'entrée dans la cohorte.²⁰⁵ L'étude de Beaudesne et al. manquait de puissance statistique pour confirmer avec certitude qu'il n'y avait aucune différence statistiquement significative entre les risques d'exacerbations des utilisateurs de CSI et les non-utilisateurs.²⁰⁴

Contrairement aux autres études observationnelles, l'étude de Melo et al. indique que l'utilisation des CSI augmente significativement le risque d'exacerbations.²⁰⁹ Dans cette étude, le risque d'avoir une première exacerbation est augmenté de 27 % avec toute utilisation de CSI dans l'année précédant l'exacerbation (OR = 1,27 ; IC 95 % : 1,08-1,48).²⁰⁹ Le risque d'exacerbation était encore plus élevé chez les sujets qui utilisaient des CSI entre le 15^e et le 60^e jour précédant l'exacerbation (OR = 1,52, IC 95 % : 1,22-1,87).²⁰⁹ De plus, le risque d'EAMPOC augmentait aussi avec l'augmentation des doses quotidiennes de CSI.²⁰⁹ Il faut faire attention à l'interprétation des résultats car ceux-ci peuvent être biaisés par de la confusion résiduelle due à un mauvais ajustement pour le degré de sévérité de la maladie et par la présence du biais d'indication puisque les CSI sont recommandés seulement chez les patients à risque de faire des EAMPOC fréquents.²¹⁰ Le biais protopatique est aussi une préoccupation de cette étude, car on ne sait pas si les CSI ont été prescrits parce qu'il y avait

aggravation de la maladie et apparition de symptômes reliés à une exacerbation ou si ce sont les CSI qui ont amené l'aggravation de la maladie et donc causé une exacerbation.²¹⁰

Shu et al. ont plutôt comparé le risque d'exacerbations entre les utilisateurs de CSI, de BALA et de la combinaison de ces deux agents en situation réelle (tableau 12). Comparé aux CSI, les BALA seuls ou en combinaison avec un CSI étaient supérieurs pour réduire le risque instantané d'exacerbations, mais les résultats n'étaient pas statistiquement significatifs. Dans cette étude, les patients qui changeaient de médicaments durant la période de suivi étaient censurés. En censurant ces patients, les auteurs ont peut-être exclu le personne-temps des patients les plus sévères qui sont plus propices à faire des exacerbations, donc le risque réel d'exacerbation a peut-être été sous-estimé.²¹¹

Selon l'ensemble de ces études observationnelles, le risque d'exacerbations ne serait pas diminué de façon significative avec l'utilisation de CSI en monothérapie chez les patients atteints de MPOC. Cependant, il faut considérer que ces études utilisant des banques de données administratives de la santé sous-estiment probablement le vrai taux d'exacerbations, puisqu'elles ne sont pas en mesure de capturer les exacerbations légères. De plus, puisque ces banques de données ne possèdent pas l'indication aux traitements, il est difficile de confirmer si l'antibiotique ou les CSO ont été prescrits pour traiter une EAMPOC ou une autre infection. Ces études peuvent aussi avoir été biaisées par de la confusion résiduelle reliée au degré de sévérité de la MPOC, car les banques de données ne possèdent pas l'information sur les mesures de spirométrie qui confirmeraient le degré de sévérité de la maladie. Puisque les lignes directrices pour le traitement de la MPOC recommandent l'utilisation de CSI seulement chez les patients atteints d'une MPOC modérée à sévère qui ont des EAMPOC récurrentes,^{5,6} il est possible que les utilisateurs de CSI aient un degré de sévérité de la maladie plus élevé que les non-utilisateurs et en n'ajustant pas convenablement pour le degré de sévérité, l'effet protecteur des CSI sur le taux d'exacerbations pourrait être camouflé ou sous-estimé.

Tableau 12. Études observationnelles : Le risque d'EAMPOC chez les utilisateurs de CSI versus les non-utilisateurs

Étude	Devis/ Source de données	Définition d'EAMPOC	Exposition	Résultats ajustés (IC à 95 %)
Sin et Tu 2001 ¹⁹ n = 22 620	Cohorte rétrospective BD de l'Ontario	Réadmission pour MPOC	CSI/aucun	HR = 0,76 (0,71-0,80)
Fan et al. 2003 ²³ n = 8033	Cohorte rétrospective BD des anciens combattants des É-U	Hospitalisation pour MPOC	Aucun CSI < 400 µg CSI ≥ 400 µg	HR = 1,00 (référence) HR = 1,10 (0,77-1,59) HR = 0,85 (0,64-1,13)
		Visite médicale pour MPOC sans hospitalisation combinée avec CSO (≤ 14 jours) et/ou un antibiotique	Aucun CSI CSI < 400 µg CSI ≥ 400 µg	HR = 1,00 (référence) HR = 1,05 (0,81-1,37) HR = 1,13 (0,94-1,36)
Bourbeau et al. 2003 ²⁰⁵ n = 1742	Cas-Témoins niché dans une cohorte BD de la Saskatchewan	Hospitalisation pour MPOC	Aucun CSI Courante utilisation Ancienne utilisation CSI ≤ 400 µg CSI : 401-800 µg CSI > 800 µg	OR = 1,00 (référence) OR = 1,07 (0,91-1,27) OR = 1,02 (0,85-1,22) OR = 1,19 (0,95-1,49) OR = 1,11 (0,87-1,41) OR = 0,97 (0,74-1,26) OR = 0,95 (0,72-1,27)
de Melo et al. 2004 ²⁰⁹ n = 4455	Cas-Témoins niché dans une cohorte BD de la Saskatchewan	Antibiotique avec CSO ou hospitalisation pour MPOC	Aucun CSI Courante utilisation Ancienne utilisation Courante + Ancienne CSI ≤ 500 µg CSI : 501-1000 µg CSI : 1001-1500 µg CSI > 1500 µg	OR = 1,00 (référence) OR = 1,27 (1,08-1,48) OR = 1,51 (1,22-1,87) OR = 1,40 (1,17-1,67) OR = 1,52 (1,21-1,92) OR = 1,28 (1,09-1,52) OR = 1,56 (1,19-2,04) OR = 2,32 (1,54-3,48) OR = 2,94 (1,46-5,89)
Beauchesne et al. 2005 ²⁰⁴ n = 98	Cohorte rétrospective BD de la RAMQ	Total : visite à l'urgence, hospitalisation pour problèmes respiratoires, CSO ou antibiotiques	Utilisation régulière CSI / utilisation non régulière + non-utilisateurs	RR = 1,09 (0,86-1,40)
		Hospitalisation		RR = 0,97 (0,67-1,43)
		Visite à l'urgence		RR = 0,29 (0,14-1,62)
Shu et al. 2010 ²¹¹ n = 2923	Cohorte rétrospective BD des É-U	Hospitalisation, visite à l'urgence ou visite médicale pour MPOC combinée avec CSO (≤ 14 jours) et/ou un antibiotique	CSI BALA CSI + BALA	HR = 1,00 (référence) HR = 0,86 (0,69-1,01) HR = 0,87 (0,76-1,01)

BD = Banque de données administratives; BALA = β2-agoniste à longue action; CSI = corticostéroïdes inhalés; CSO = corticostéroïdes oraux; HR = rapport de risques instantanés; MPOC = maladie pulmonaire obstructive chronique; n = nombre de sujets; OR = ratio de cotes; RR = risque relatif.

2.1.8 Données d'efficacité des CSI et des BALA en monothérapie ou en combinaison sur la réduction du taux de mortalité

2.1.8.1 Les essais cliniques randomisés contrôlés

Les effets des CSI en monothérapie ou en combinaison avec les BALA sur la mortalité sont incertains et controversés. Parmi les ECRC présentés dans les tableaux 9,10 et 11 (section 2.1.7.1 pages 44 à 50) et ayant rapportés le nombre de décès chez les utilisateurs de CSI, un seul avait pour issue primaire la mortalité et possédait la puissance statistique nécessaire pour évaluer s'il y avait une différence statistiquement significative entre les utilisateurs de CSI et de BALA en monothérapie et en combinaison et le groupe placebo. Une évaluation complète de la mortalité a été effectuée sur une période de 3 ans dans l'ECRC TORCH et rapportait que la combinaison fluticasone/salmétérol (CSI/BALA) améliorait la survie de 19 % (HR = 0,81; IC 95% : 0,67-0,98) par rapport au placebo et de 23 % (HR = 0,77; CI 95 % : 0,64-0,93) par rapport au fluticasone.¹⁴ D'autre part, le salmétérol n'était pas significativement différent par rapport à sa combinaison avec le fluticasone ni avec le placebo pour réduire la mortalité.¹⁴ Tel que mentionné précédemment, malgré l'évaluation très complète de l'issue pour tous les patients inclus dans cette étude, un pourcentage élevé de patients ont arrêté le traitement pour lequel ils ont été randomisés au cours de la période d'étude. Puisque l'analyse a été effectuée selon l'intention de traiter, c'est-à-dire selon le traitement auquel le patient a été randomisé, peu importe s'il a adhéré au traitement, changé de traitement ou arrêté le traitement, le pourcentage élevé d'arrêt de traitement pourrait mener à des estimations biaisées du rapport de risques instantanés (HR) de mortalité causées par une mauvaise classification de l'exposition.

Les résultats de cinq méta-analyses sur six indiquent que les CSI ne réduisent pas le taux de mortalité par rapport au placebo, ce qui confirme les résultats obtenus dans l'étude TORCH (Tableau 10).^{148, 150, 185-187} Une seule méta-analyse a qui démontré que les CSI réduisaient la mortalité de 27 % par rapport au placebo (HR = 0,73 ; IC 95 % : 0,55-0,96) Toutefois, cette méta-analyse a inclus des études dont l'information sur le décès des patients ayant quitté prématurément était manquante et dont le taux de perte au suivi était plus élevé dans le groupe placebo, ce qui peut avoir potentiellement biaisé le ratio des risques instantanés de mortalité de cette méta-analyse par un biais d'information différentiel dans l'évaluation de

la mortalité entre le groupe placebo et le groupe traité avec des CSI.²⁰ Deux autres méta-analyses confirment également les résultats de l'étude TORCH en démontrant qu'il n'y a pas de différence statistiquement significative du risque de mortalité entre la combinaison CSI/BALA et le BALA en monothérapie.^{20, 156, 203} Selon une autre méta-analyse publiée avant l'étude TORCH, la différence du risque de mortalité observée entre la combinaison CSI/BALA et le groupe placebo ne serait pas statistiquement significative, ce qui va à l'encontre des résultats obtenus dans l'étude TORCH, mais la taille d'échantillon de cette méta-analyse était possiblement trop faible.

2.1.8.2 Les études observationnelles

Plusieurs études observationnelles ont suggéré que les CSI en monothérapie^{15-19, 21, 22, 212} ou en combinaison avec les BALA^{15, 18, 21, 22} pouvaient réduire la mortalité comparés aux non-utilisateurs (tableau 13). Cependant, d'autres études observationnelles, dont celles de Suissa et al. n'ont pas réussi à montrer un effet bénéfique et il a été suggéré que la réduction de la mortalité observée dans les autres études pourrait être due à de la confusion résiduelle, la présence d'un biais relié au temps immortel et/ou à un biais de sélection.²³⁻²⁵ Selon le tableau 13, aucune étude observationnelle n'a formellement comparé le taux de mortalité entre les CSI en monothérapie ou en combinaison et les BALA. De plus, à ma connaissance le taux de mortalité n'a jamais été comparé entre les utilisateurs de la combinaison CSI/BALA aux utilisateurs de CSI en monothérapie. Par contre, quelques études observationnelles ont démontré que la combinaison de CSI/BALA ajouté au tiotropium était plus efficace en situation réelle pour réduire le taux de mortalité comparativement au BALA seul ou en combinaison avec le tiotropium. Cependant cette trithérapie n'a pas été considérée par les études incluses dans cette thèse, car le tiotropium est indiqué au Canada pour le traitement de la MPOC seulement depuis 2003 et l'ajout de celui-ci à la combinaison CSI/LABA ne faisait pas partie des lignes directrices pour le traitement de la MPOC au moment de la conduite des études de cette thèse.²¹³

Les résultats de huit études de cohortes présentées dans le tableau 13 étaient potentiellement biaisés par la présence d'un temps immortel après l'entrée dans la cohorte et par une mauvaise classification de ce temps en faveur du groupe traité avec des CSI. Cette

mauvaise classification peut avoir créé une sous-estimation du vrai taux relatif de mortalité et même attribuer un effet protecteur aux CSI. Pour remédier au biais relié au temps immortel, il faut attribuer le personne-temps selon l'exposition réelle au traitement, ne pas utiliser le futur pour déterminer l'exposition courante et privilégier une analyse en fonction du temps d'exposition (*time-dependant*) telle qu'effectuée par Suissa et al. et Fan et al.²³⁻²⁵

Voici un exemple de distorsion de l'effet des CSI sur la mortalité causée par la présence d'un temps immortel tiré de l'étude de Suissa et al. 2004.²⁵ Dans cette étude, les auteurs ont recréé une cohorte et analysé les résultats tels que décrits dans l'étude de Soriano et al. 2002²¹ avec la présence de deux temps immortels en faveur des patients exposés aux CSI, BALA ou à la combinaison des deux. Par la suite, les auteurs ont apporté les correctifs nécessaires pour éviter la distorsion de l'effet relié au temps immortel en redéfinissant l'exposition en fonction du temps dès l'entrée dans la cohorte. Pour ce faire, Suissa et al. ont utilisé les banques des données administratives de la santé de la Saskatchewan pour créer une cohorte rétrospective de patients nouvellement diagnostiqués pour MPOC.²⁵ Dans l'étude de Soriano et al., les patients atteints de MPOC entraient dans la cohorte au moment d'une hospitalisation pour un problème respiratoire et la date d'entrée dans la cohorte était la date d'admission.²¹ Pour être exposés aux CSI, BALA ou CSI + BALA, les patients devaient avoir reçu au moins trois ordonnances du même traitement sur une période de 6 mois à partir de la première ordonnance.²¹ Le groupe de référence comprenait des patients qui avaient eu au moins trois ordonnances de BACA, théophylline, anticholinergiques ou une combinaison de bronchodilatateurs et qu'ils n'avaient pas reçu de CSI ni de BALA.²¹ Pour simplifier l'exemple, Suissa et al., ont considéré seulement l'exposition aux CSI et non aux BALA. De plus, la sélection du groupe d'exposition a été faite selon une sélection hiérarchique en favorisant le groupe CSI.²⁵ Par exemple, même si un patient avait reçu trois ordonnances de bronchodilatateurs avant d'avoir reçu trois ordonnances de CSI, le patient était seulement considéré exposé aux CSI.²⁵ Cette façon de classer l'exposition a créé deux périodes de temps immortel tel qu'illustré par les figures 3 et 4. Le premier temps immortel est introduit par la sélection hiérarchique en faveur des groupes CSI comme l'indique la figure 3. Dans cet exemple, le temps immortel n'a pas été considéré, ce qui diminue le personne-temps pour le groupe non-exposé aux CSI. Puisque dans les lignes directrices pour le traitement de la MPOC

l'utilisation des CSI est recommandée seulement en troisième ligne de traitement et que nous sommes dans un contexte de patients nouvellement diagnostiqués, il est fort probable que les patients soient exposés aux bronchodilatateurs à l'entrée dans la cohorte et doivent être survivants pour recevoir des CSI. Ne pas considérer ce temps immortel a pour effet de diminuer le personne-temps du groupe non-exposé aux CSI par rapport à la réalité et peut avoir créé une sous-estimation du vrai risque relatif de décès, voire même attribuer un effet protecteur aux CSI.

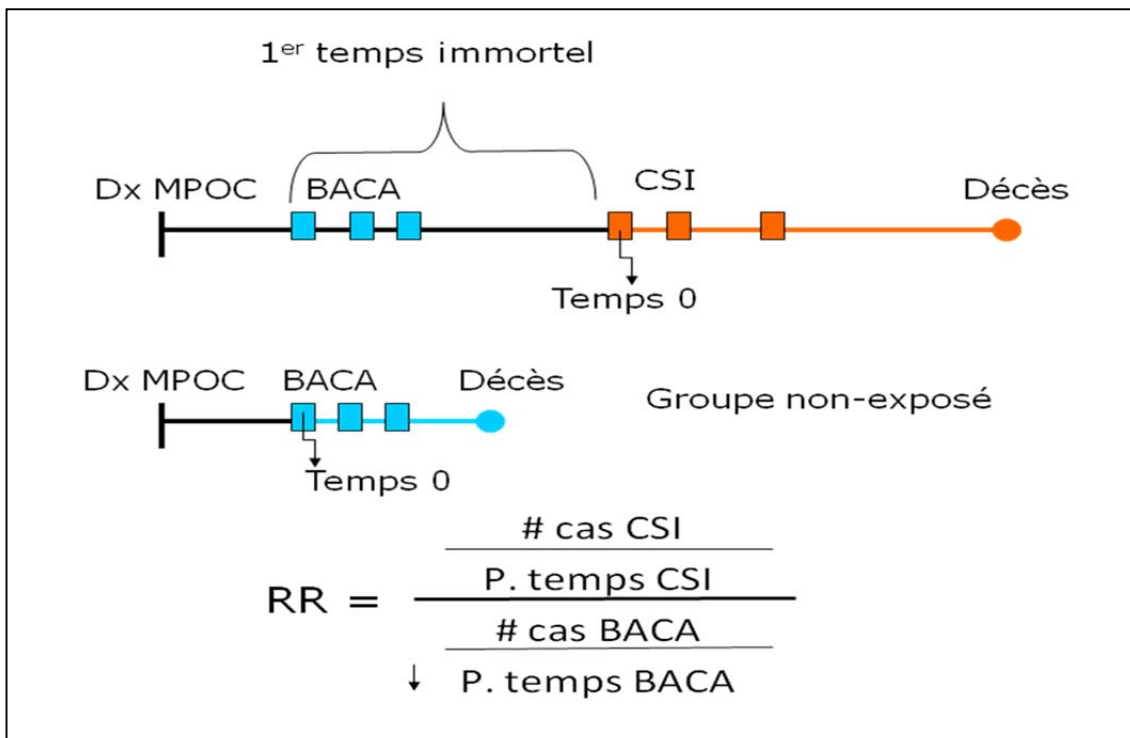


Figure 3. Exemple de biais lié au temps immortel causé par une sélection hiérarchique

CSI = corticostéroïde inhalé; DX = diagnostique BACA = β2-agoniste à courte action; MPOC = maladie pulmonaire obstructive chronique; P = personne; RR = risque relatif; Rx = ordonnance.

Le deuxième temps immortel illustré par la figure 4, a été introduit parce qu'il fallait avoir trois ordonnances du même groupe de traitement pour être considéré exposé. Le temps immortel entre la première ordonnance et la troisième ordonnance n'a pas été considéré dans l'étude. Bien que ce temps immortel soit présent dans tous les groupes de traitement, il y aura un biais si le temps varie entre les groupes de traitement. Dans cet exemple, il y aura

surestimation de l'effet protecteur si le temps immortel est plus long chez les patients traités avec des CSI ou sous-estimation du risque si le temps immortel est plus long dans le groupe de référence (les BACA). Pour remédier à ce biais, il faut déplacer le temps 0 à la date de la troisième ordonnance pour respecter le critère d'inclusion qui consiste à avoir trois ordonnances avant d'être considéré exposé aux CSI.

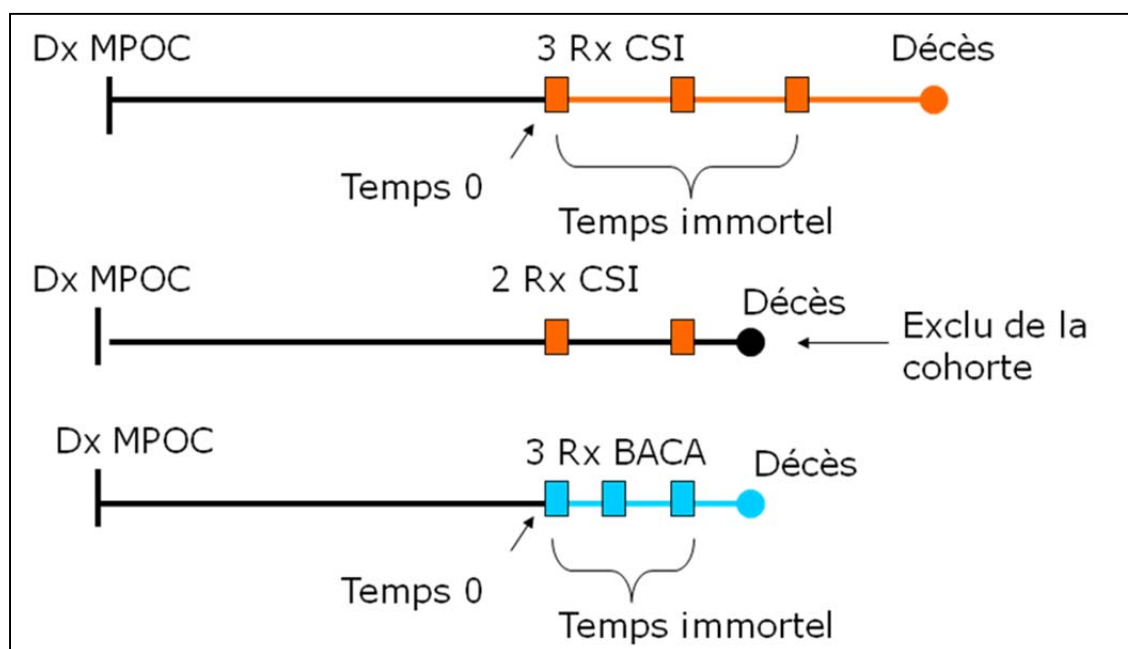


Figure 4. Exemple de biais lié au temps immortel présent entre des ordonnances

CSI = corticostéroïde inhalé; DX = diagnostique BACA = β 2-agoniste à courte action; MPOC = maladie pulmonaire obstructive chronique; Rx = ordonnance.

Avec l'approche non corrigée, les auteurs ont trouvé un RR ajusté de décès pour les utilisateurs de CSI par rapport aux utilisateurs de bronchodilatateurs de 0,66 (IC 95 % : 0,57-0,76).²⁵ Après la prise en compte du biais relié au premier temps immortel en utilisant une analyse en fonction du temps, le RR est devenu 0,85(CI 95 % : 0,73-0,98).²⁵ En ajoutant le correctif pour le second temps immortel, l'effet protecteur des CSI sur la mortalité est réduit et n'est plus statistiquement significatif avec un RR de 0,94 (CI 95 % : 0,81-1,09).²⁵

Malgré une bonne classification de l'exposition au traitement en fonction du temps et de l'utilisation d'une analyse en fonction du temps, les études observationnelles sont tout de

même susceptibles au biais d'indication puisque que les CSI sont prescrits à des patients plus sévères qui sont plus à risque d'exacerbations ou de décès.

Tableau 13. Études observationnelles : Le risque de décès chez les utilisateurs de CSI versus les non-utilisateurs

Étude	Devis/ Source de données	Exposition	Taille d'effet Résultats ajustés (IC à 95 %)	Particularité
Sin et Tu 2001 ¹⁹ n = 22 620	Cohorte rétrospective BD de l'Ontario	CSI / aucun CSI	HR = 0,71 (0,65-0,78)	Biais « temps immortel », analyse ITT
Soriano et al. 2002 ²¹ n = 4665	Cohorte rétrospective/ GPRD, R-U	Aucun CSI CSI BALA CSI + BALA	HR = 1,00 (référence) HR = 0,62 (0,45-0,85) HR = 0,79 (0,58-1,07) HR = 0,48 (0,31-0,73)	Biais par 2 « temps immortel », sélection hiérarchique favorisant le CSI
Soriano et al. 2003 ²² n = 4263	Cohorte rétrospective GPRD, R-U Issue : Mortalité ou réhospitalisation	Aucun CSI CSI BALA CSI + BALA	HR = 1,00 (référence) HR = 0,84, p < 0,05 HR = 0,90, p ≥ 0,05 HR = 0,48, p < 0,05	Biais « temps immortel », analyse ITT
Suissa et al. 2003 ²⁴ n = 979	Cohorte rétrospective BD de la Saskatchewan Issue : Mortalité ou réhospitalisation	CSI / aucun CSI	HR = 0,69 (0,55-0,86) HR = 1,00 (0,79-1,26)	- Biais « temps immortel », analyse ITT - Analyse « Temps-dépendant »
Fan et al. 2003 ²³ n = 8033	Cohorte rétrospective BD des anciens combattants des É-U	Aucun CSI CSI < 400 µg CSI ≥ 400 µg	HR = 1,00 (référence) HR = 1,01 (0,72-1,43) HR = 0,84 (0,72-1,21)	Analyse « Temps-dépendant », possibilité de mauvaise classification de l'exposition due à l'utilisation de trimestre comme unité de temps
Suissa et al. 2004 ²⁵ n = 3524	Cohorte rétrospective BD de la Saskatchewan	CSI/bronchodilatateurs	HR = 0,66 (0,57-0,90) Correction HR = 0,94 (0,81-1,09)	Biais par 2 temps immortel, sélection hiérarchique favorisant le CSI Analyse « Temps-dépendant »
Kiri et al. 2005 ¹⁶ n = 786	Cohorte rétrospective appariée GPRD, R-U Issue : Mortalité ou réhospitalisation	CSI / aucun CSI	HR = 0,69 (0,52-0,93)	Appariée pour le score de propension, analyse ITT, possibilité de la présence de temps immortel
	Cas-témoins nichés dans une cohorte, n = 2222	CSI / aucun CSI > 6 Rx CSI / aucun CSI	OR = 0,71 (0,56-0,90) OR = 0,52 (0,33-0,81)	
Gudmundsson et al.	Cohorte prospective,	Aucun	HR = 1,00 (référence)	Biais d'indication,

Étude	Devis/ Source de données	Exposition	Taille d'effet Résultats ajustés (IC à 95 %)	Particularité
2006 ¹⁵ n = 416	hôpitaux universitaires de 5 pays nordiques en Europe.	CSI BALA CSI + BALA	HR = 0,30 (0,12-0,89) HR = 0,45 (0,23-0,89) HR = 0,47 (0,26-0,84)	analyse ITT
Mapel et al. 2006 ¹⁸	Cohorte rétrospective BD HMO, Nouveau-Mexique et BD Kaiser Permanente de la Georgie, É-U	Avec asthme n = 1685 BACA CSI BALA CSI + BALA Sans asthme n = 840 BACA CSI BALA CSI + BALA CSI/BACA, n = 1183	HR = 1,00 (référence) HR = 0,59 (0,46-0,78) HR = 0,55 (0,36-0,89) HR = 0,34 (0,21-0,56) HR = 1,00 (référence) HR = 0,74 (0,54-1,02) HR = 0,60 (0,33-1,09) HR = 0,35 (0,17-0,71) HR = 0,73 (0,42-1,27)	Biais temps immortel, analyse ITT Ajout de la variable si traitement était poursuivi dans le suivi oui ou non, pour simuler une analyse indépendante du temps
Macie et al. 2006 ¹⁷ n = 5 491	Cohorte rétrospective BD du Manitoba Issue : Mortalité ou réhospitalisation	CSI / aucun CSI: 35-64 ans CSI / aucun CSI ≥ 65 ans Nouveau utilisateur CSI / aucun CSI CSI / aucun CSI ≥ 65 ans, sans asthme CSI/bronchodilatateurs ≥65 ans CSI / aucun CSI ni bronchodilatateurs	HR = 0,47 (0,23-0,98) HR = 0,75 (0,61-0,91) HR = 0,46 (0,48-0,91) HR = 0,76 (0,61-0,95) HR = 0,77 (0,63-0,94) NS	Biais de sélection par l'exclusion des sujets décédés dans les 90 jours après l'entrée dans la cohorte, biais « temps immortel, analyse ITT, n'a pas exclus Dx d'asthme
	Cas-témoins nichés dans une cohorte	CSI 30 jours avant décès / Aucun CSI CSI 30-60 jours avant décès / Aucun CSI CSI 60-90 jours avant décès / Aucun CSI CSI > 90 jours avant décès / Aucun CSI	HR = 0,61 (0,41-0,91) NS NS NS	
Chen et al. 2011 ²¹²	Cohorte	Décès à 30 jours	OR = 0,80 (0,72-0,89)	Biais « temps

Étude	Devis/ Source de données	Exposition	Taille d'effet Résultats ajustés (IC à 95 %)	Particularité
n = 15 768	rétrospective BD des anciens combattants des É-U. Patient hospitalisé pour pneumonie	CSI / aucun CSI Décès à 90 jours CSI / aucun CSI	OR = 0,78 (0,72-0,85)	immortel », analyse ITT
Singanayagam et al. 2011 N=490	Cohorte prospective. National Health Service Lothian, R-U Patient hospitalisé pour pneumonie	Décès à 30 jours CSI / aucun CSI Décès à 90 jours CSI / aucun CSI	OR = 1,71 (0,75-3,90) OR = 1,62 (0,82-3,16)	Manque de puissance

BD = Banque de données administratives; BALA= β 2-agoniste à longue action; CSI = corticostéroïdes inhalés; CSO = corticostéroïdes oraux; Dx=diagnostic; HR = rapport de risques instantanés; ITT = intention de traiter; MPOC = maladie pulmonaire obstructive chronique; n = nombre de sujets; NS = non significatif; OR = ratio de cotes; RR = risque relatif.

2.2 L'asthme chez l'adulte

2.2.1 Définition

L'asthme est une atteinte inflammatoire des voies respiratoires qui touche un grand nombre d'enfants et d'adultes dans le monde entier. Elle est caractérisée par des symptômes paroxystiques ou persistants tels que la toux, l'essoufflement, l'obstruction respiratoire, l'oppression thoracique et les sibilances (respiration sifflante).^{214, 215} En règle générale, les symptômes et les exacerbations de l'asthme sont déclenchés par des stimuli endogènes et exogènes tels que l'exercice, l'exposition à des allergènes, les infections respiratoires virales, les vapeurs ou les gaz irritants.^{214, 215} Ces expositions causent l'inflammation de la paroi des voies aériennes, une bronchoconstriction des muscles qui entourent les voies respiratoires et de l'hyperréactivité bronchique qui rendent difficile la circulation de l'air au niveau des voies respiratoires et entraînent les symptômes de l'asthme.^{214, 215}

Il n'existe aucune cure à l'asthme, mais il existe des outils et des médicaments pour mieux gérer et maîtriser cette maladie afin d'atténuer les symptômes et minimiser son impact sur la qualité de vie des gens qui en souffrent. Contrairement à la MPOC, l'obstruction pulmonaire peut être réversible spontanément ou avec un traitement.^{214, 215}

2.2.2 Facteurs de risques associés à l'asthme

Les causes exactes de l'asthme ne sont pas complètement élucidées, mais il semble qu'elles soient la conséquence d'une interaction complexe de plusieurs facteurs génétiques et environnementaux.²¹⁶

Parmi les facteurs responsables du développement de l'asthme, on retrouve une prédisposition génétique (prédisposition familiale et/ou conditions atopiques telles que l'eczéma, asthme, et rhinite allergique).^{215, 217-219} Chez l'enfant, l'obésité et le sexe masculin sont associés au risque d'asthme.^{215, 217, 220}

Les facteurs environnementaux déclenchants de l'asthme peuvent être des facteurs irritants ou inflammatoires ou les deux tels que présentés dans le tableau 14.^{9, 221} Les facteurs irritants entraînent une bronchoconstriction des voies aériennes et sont généralement

immédiats, de courte durée et réversibles avec un médicament de secours. Les symptômes causés par les facteurs inflammatoires apparaissent souvent plus tardivement et peuvent augmenter et perdurer avec les temps.^{9, 221}

Tableau 14. Facteurs environnementaux responsables du déclenchement de l’asthme

Facteurs inflammatoires		Facteurs irritants
Allergènes	Infections respiratoires	<ul style="list-style-type: none"> • changements brusques de température • fumée du tabac • poussière • odeurs fortes • pollution de l'air • Exposition professionnelle à des substances irritantes • rhumes et infections respiratoires virales
<ul style="list-style-type: none"> • acariens retrouvés dans la literie, tapis et meubles • allergies alimentaires • squames d’animaux • spores de moisissures • pollens • médicaments (exemple aspirine)²²² 	<ul style="list-style-type: none"> • rhume • grippe • sinusite 	

Parmi d’autres facteurs responsables du déclenchement de l’asthme, on retrouve aussi les changements hormonaux (entre autres durant la grossesse et lors des menstruations),²²³ les perturbations émotionnelles,^{224, 225} le reflux gastro-oesophagien²²⁶⁻²²⁸ et l’exercice physique.²²⁹

2.2.3 Prévalence de l’asthme

D’après les estimations de l’Organisation Mondiale de la santé, il y a environ 235 millions d’individus qui souffrent d’asthme dans le monde.²³⁰ L’asthme touche tous les groupes d’âge et, c’est la maladie chronique la plus répandue chez les enfants.²³⁰ La prévalence globale de l’asthme se situe entre 1 à 18 % dans les différents pays.²³¹ L’asthme est un problème de santé publique important et sévit dans tous les pays, peu importe le niveau économique. Bien que le taux de décès soit relativement faible, 255 000 personnes sont décédées en 2005 dont plus de 80 % des décès ont été enregistrés dans les pays à revenu faible ou intermédiaire.²³⁰

Le Canada affiche l’une des incidences d’asthme les plus élevées dans le monde.²³¹ Selon l’enquête sur la santé dans les collectivités canadiennes de Statistique Canada, en 2012, 2,4 millions de Canadiens âgés de 12 ans et plus ont déclaré avoir reçu un diagnostic d’asthme

d'un professionnel de la santé.² Ce nombre représente 8,3 % de la population canadienne et ce pourcentage n'a pas subi de fluctuation au cours de la dernière décennie.² Au Québec, la proportion des personnes qui ont déclaré être atteintes d'asthme était équivalente à la moyenne nationale. De plus, au Québec comme au Canada, les femmes étaient plus susceptibles que les hommes de déclarer être atteintes d'asthme. Au Québec, 9,4 % des femmes ont déclaré être asthmatique comparativement à 7,1 % des hommes, l'écart national est similaire entre les femmes et les hommes (9,4 % versus 6,8 %).²

2.2.3.1 Les exacerbations, la mortalité et le fardeau économique de l'asthme

Une enquête sur la santé dans les collectivités canadiennes de Statistique Canada effectuée en 2005 révèle que 70,8 % des asthmatiques de 12 ans et plus ont déclaré avoir souffert d'une exacerbation (crise d'asthme) au cours des 12 mois précédents.¹ Les exacerbations varient en sévérité et se manifestent par des essoufflements et des difficultés respiratoires limitant l'apport en oxygène au patient asthmatique. Les consultations au service des urgences et les hospitalisations en raison d'une exacerbation sont l'une des mesures d'une mauvaise maîtrise de l'asthme. En 2005, l'asthme était responsable d'environ 1 % des hospitalisations au Canada avec un taux moyen d'hospitalisations de 37 par 100 000 individus âgés de 18 ans ou plus.^{1, 7} Il semble que ce taux ait diminué avec les années, puisque dans un rapport de l'OCDE publié en 2011, le taux d'hospitalisations pour asthme était de 15,7 ($\pm 0,5$) par 100 000 Canadiens âgés de 15 ans et plus.²³² Le taux d'hospitalisations était supérieur chez les femmes comparé à celui observé chez les hommes (21,4 versus 9,3 par 100 000 Canadiens).²³² Les données les plus récentes sur la mortalité associée à l'asthme publiées par Statistique Canada indiquent que le taux de mortalité était de 0,7 par 100 000 canadiens en 2011 et ce taux était aussi plus élevé chez les femmes que chez les hommes (1,0 versus 0,4).⁸ Les coûts directs des soins de santé associés à l'asthme ont été estimés à 705 millions de dollars (incluant les coûts pour services médicaux, médicaments, hospitalisations) et les coûts indirects estimés à 840 millions de dollars (incluant les coûts associés à la mortalité et à l'invalidité à long terme) pour l'année 2000, selon le rapport de l'agence de la santé publique du Canada publié en 2007.¹

Chaque année dans la province, selon l'association pulmonaire du Québec, l'asthme occasionne près de 760 000 visites chez le médecin, 100 000 visites à l'urgence et 56 000 jours d'hospitalisation pour exacerbations d'asthme, sans compter l'absentéisme au travail chiffré par 325 000 journées de travail perdues.²²¹ Environ 150 Québécois meurent chaque année à cause de leur asthme.²²¹ Les coûts qu'entraîne l'asthme sont estimés à plus de 150 millions de dollars par année pour le système de santé au Québec.²²¹

2.2.4 Diagnostic de l'asthme

Il existe plusieurs signes et symptômes faisant soupçonner la présence d'asthme et plusieurs d'entre eux sont communs à d'autres pathologies respiratoires (MPOC, rhinites allergiques, dysfonction des cordes vocales) ce qui rend difficile la confirmation du diagnostic. Pour diagnostiquer l'asthme, les experts canadiens ont développé en 1996 (dernière mise à jour en 2012) des lignes directrices basées sur l'évidence et la pratique clinique pour diagnostiquer et établir des traitements pour les patients atteints d'asthme.^{214, 233, 234} Tout d'abord, le diagnostic d'asthme repose sur un examen médical physique et un historique détaillé incluant la description des symptômes et l'ensemble des antécédents familiaux. Les principaux symptômes sont : la toux, les sibilances, la dyspnée, la production de mucus et l'oppression thoracique.^{214, 215, 233, 234} Les symptômes peuvent être quotidiens ou moins fréquents et ils peuvent être de légers à sévères. L'aggravation des symptômes la nuit et tôt le matin est un autre signe d'asthme. Les symptômes accompagnant une infection virale des voies respiratoires, après de l'exercice, lors d'exposition à des aéro-allergènes ou des irritants, ou chez les enfants après avoir joué ou ri sont d'autres pistes menant à un diagnostic d'asthme. Le diagnostic d'asthme doit être appuyé par des mesures objectives de la fonction pulmonaire telles que la spirométrie, l'évaluation du débit expiratoire de pointe et hyperréactivité des voies aériennes (tableau 15). Ces épreuves fonctionnelles peuvent se faire en général à partir de l'âge de 6 ans. Chez les jeunes enfants âgés de moins de 6 ans, l'asthme est souvent diagnostiqué par le type de symptômes rapportés, l'élimination des autres problèmes pouvant causer les mêmes signes et symptômes et l'amélioration des symptômes avec l'essai d'un bronchodilatateur ou d'un corticostéroïde. Un test d'allergie peut être conduit pour déterminer quels déclencheurs spécifiques peuvent mener à une inflammation des voies respiratoires. Le recours à des analyses sanguines et à des radiographies pulmonaires peut faciliter l'exclusion

des autres problèmes de santé pouvant être à l'origine de symptômes s'apparentant à de l'asthme.

Tableau 15 : Diagnostic d'asthme, mesures de la fonction pulmonaire

Mesure de la fonction pulmonaire	Paramètre	Valeur cible
Spirométrie effectuée à l'aide d'un spiromètre qui permet de mesurer le volume d'air expiratoire	L'indice de Tiffeneau : VEMS/CVF	Réduit par rapport à la normale selon l'âge, la taille et l'appartenance ethnique < 0,75-0,80
	Test de réversibilité : Comparer le VEMS avant et 15 minutes après la prise d'un bronchodilatateur ou 10 à 14 jours après une thérapie d'entretien	Augmentation $\geq 12\%$ et ≥ 200 ml
Débit expiratoire de pointe effectué à l'aide d'un débitmètre et permet de mesurer le débit d'air expiratoire. Ce test est moins sensible et fiable que la spirométrie	Comparer le DEP avant et 15 minutes après la prise d'un bronchodilatateur ou 10 à 14 jours après une thérapie d'entretien Variation diurne: Différence entre la valeur minimale pré-bronchodilatation le matin et la valeur maximale en après-midi	Augmentation ≥ 60 L/min et $\geq 20\%$ > 8 % selon des données biquotidiennes > 20 % selon plusieurs données quotidiennes
Hyperréactivité des voies aériennes	Test de provocation à la méthacholine	Test positif si la concentration entraînant une baisse de 20 % du VEMS (PC20) < 4 mg/ml, incertain si PC20 = 4-16 mg/ml, test négatif si PC20 >16 mg/ml
	Test de provocation à l'effort	Diminution du VEMS ente 15-20 % après l'effort

DEP = Débit respiratoire de pointe; VEMS = volume expiratoire maximum dans une seconde.

2.2.5 La sévérité de l'asthme

Par le passé, afin de déterminer le traitement approprié pour traiter l'asthme le groupe d'experts internationaux *The Global Initiative for Asthma* (GINA) classifiait l'asthme selon quatre niveaux de sévérité en fonction des caractéristiques cliniques des patients (symptômes et mesures de la fonction pulmonaire) et de la fréquence des exacerbations soient : intermittent

(asthme occasionnel) ou persistant (léger, modéré et sévère). Ces caractéristiques sont présentées au tableau 16 en fonction du niveau de sévérité.⁴

Tableau 16. Classification de la sévérité de l'asthme en fonction des caractéristiques clinique avant traitement⁴

Niveau de sévérité	Symptômes	Symptômes nocturnes	Mesure de la fonction pulmonaire DEP ou VEMS
Intermittent	< 1 fois par semaine, asymptomatique et VEMS normal entre les exacerbations brèves, aucune limitation des activités normales	≤ 2 fois par mois	≥ 80 % de la valeur prédite variabilité du DEP < 20 %
Léger persistant	≥ 1 fois par semaine, mais pas quotidiennement, les exacerbations peuvent altérer les activités normales et le sommeil, limitation mineure	> 2 fois par mois	≥ 80 % de la valeur prédite variabilité du DEP 20 à 30 %
Modéré persistant	Symptômes quotidiens nécessitant des BACA, les exacerbations perturbent les activités normales et le sommeil	> 1 fois par semaine	60 %-80 % de la valeur prédite variabilité du DEP > 30 %
Sévère persistant	Symptômes quotidiens nécessitant des BACA, activités physiques extrêmement limitées, exacerbations fréquentes	Fréquents	≤ 60 % de la valeur prédite variabilité du DEP > 30 %

DEP = Débit respiratoire de pointe; VEMS = volume expiratoire maximum dans une seconde;

Cette classification de l'asthme selon la sévérité était utile pour déterminer le traitement approprié lors de l'évaluation initiale d'un patient.²³⁵ Par contre, elle a souvent été utilisée à tort avec des patients déjà sous traitement. La sévérité de l'asthme implique à la fois la sévérité de la maladie elle-même, mais aussi la réponse au traitement et ce tableau ne tient pas en compte ce dernier élément.^{236, 237} Ainsi, un patient présentant des symptômes sévères d'asthme et une obstruction bronchique serait catégorisé comme un patient souffrant d'asthme persistant sévère selon ce tableau, mais en réalité son asthme pourrait être complètement maîtrisé par

une faible dose de traitement d'entretien. De plus, puisque la sévérité de l'asthme n'est pas une caractéristique invariable, elle peut changer au fil du temps, ainsi le niveau de sévérité déterminé au début du diagnostic selon cette classification ne serait plus valide dans le futur.²¹⁵ Pour ces raisons, une évaluation de la maîtrise de l'asthme dès le début de la prise en charge de la maladie et des réévaluations périodiques sont maintenant recommandées afin de déterminer le traitement optimal.^{215, 238} La sévérité de l'asthme est maintenant classée en fonction de l'intensité du traitement d'entretien (nombre de traitements différents et les doses requises) pour obtenir une bonne maîtrise de l'asthme.²¹⁵ La définition d'un asthme maîtrisé ainsi que les choix de traitements appropriés pour maîtriser l'asthme sont présentés à la section suivante.

2.2.6 Les lignes directrices de traitement et la pharmacothérapie de l'asthme chez l'adulte

L'objectif premier des lignes directrices canadiennes et internationales dans le traitement de l'asthme est de maîtriser la maladie et de prévenir les exacerbations.^{214, 215, 233} Pour ce faire, plusieurs recommandations non pharmacologiques ont été mises en place pour favoriser la maîtrise de l'asthme telles que l'éducation au patient portant sur l'évitement des facteurs environnementaux qui déclenchent l'asthme; la technique d'inhalation pour la prise des médicaments; l'adhésion au traitement et la rédaction d'un plan d'action pour traiter l'asthme adéquatement. Comme mesures environnementales possibles pour favoriser la maîtrise de l'asthme, il est recommandé d'éviter le tabagisme et l'exposition à toute forme de fumée secondaire; de réduire l'exposition à des allergènes tels que les squames d'animaux et les acariens; de réduire aussi l'exposition à des substances irritantes et polluantes (voir le tableau 14); et de maintenir un niveau d'humidité dans la maison entre 40 et 45 %.^{70, 214, 215, 233}

Les médicaments utilisés pour le traitement de l'asthme peuvent être classés comme médicaments de secours au besoin pour le soulagement rapide des symptômes et comme thérapie d'entretien. Les médicaments de secours sont utilisés de façon ponctuelle pour le soulagement rapide des symptômes et pour empêcher la bronchoconstriction des voies respiratoires. Ils incluent les BACA, les anticholinergiques inhalés et la théophylline à courte durée d'action. Les lignes directrices canadiennes recommandent l'utilisation des BACA

comme médicaments de secours pour tous les groupes d'âge et niveaux de sévérité. Une combinaison CSI avec BALA (plus spécifiquement le budésonide combiné au formotérol) peut être aussi indiquée comme médicament de secours chez les adultes atteints d'asthme modéré à sévère dont l'asthme est mal maîtrisé.²¹⁴ Les autres produits de combinaison ne sont pas indiqués comme traitement de secours, car il y a un manque de données probantes. Une utilisation excessive de BACA (> 3 doses/semaine) est un marqueur d'une mauvaise maîtrise de l'asthme.

Les médicaments d'entretien sont prescrits sur une base régulière à long terme et agissent comme anti-inflammatoires. Ils comprennent les anti-inflammatoires stéroïdiens (CSI ou CSO), les anti-inflammatoires non-stéroïdiens notamment les antagonistes des récepteurs de leucotriènes (ARTL), les BALA combinés aux CSI, la théophylline à libération prolongée et le contrôleur des Immunoglobuline E (IgE) l'omalizumab.²¹⁵

Les CSI comprennent le béclométhasone, le budésonide, le fluticasone, le ciclesonide et le mométasone. Contrairement au traitement de la MPOC où les CSI sont recommandés seulement en troisième ligne de traitement, ils sont considérés comme la pierre angulaire du traitement de l'asthme, car ils représentent les anti-inflammatoires les plus efficaces dans le traitement de l'asthme persistant. Les CSI sont bien tolérés grâce à leur administration par inhalation qui permet de réduire les effets systémiques tels qu'engendrés par les CSO. Lorsque les CSI sont débutés tôt dans l'évolution de la maladie, ils peuvent prévenir la sévérité de l'asthme et ainsi réduire le développement chronique de la limitation des voies respiratoires.^{239, 240} Des études ont démontré que les CSI pris en continu peuvent être efficaces pour réduire les symptômes d'asthme,²⁴¹ réduire la fréquence et la sévérité des exacerbations,^{242, 243} diminuer l'hyperréactivité bronchique,^{243, 244} améliorer la maîtrise de l'inflammation des voies respiratoires²⁴⁵ et la fonction pulmonaire,²⁴¹ améliorer la qualité de vie²⁴¹ et diminuer la mortalité.²⁴⁶ Il a été démontré qu'une discontinuation du traitement avec des CSI provoquait une détérioration de la maîtrise de l'asthme.^{247, 248} Aucune données probantes n'a démontré l'efficacité des CSI lorsqu'ils sont utilisés de façon intermittente ou au besoin, ce qui appuie l'importance d'être adhérent aux CSI quotidiennement.²¹⁴

Les CSO sont utilisés pour le traitement d'exacerbations modérées à sévères, lorsque les BACA ne procurent pas de soulagement des symptômes ou comme thérapie d'appoint chez

les patients souffrant d'asthme sévère non-maîtrisé avec des doses élevées de CSI.^{214, 215} Les anti-allergiques cromolyn et nédocromil ne sont plus recommandés dans le traitement de l'asthme dans les plus récentes lignes directrices canadiennes publiées en 2012.²¹⁴

Le traitement de l'asthme s'effectue en paliers. Les différents critères établis par le consensus canadien en 2012 pour considérer que l'asthme d'un patient est maîtrisé sont présentés au tableau 17.²¹⁴ Le non-respect d'un de ces critères de maîtrise de l'asthme exige une réévaluation de la thérapie d'entretien, de s'assurer que le patient soit bien adhérent à médication et si tel est le cas de passer au palier suivant.

Tableau 17 : Critères de maîtrise de l'asthme selon le consensus canadien 2012²¹⁴

Caractéristiques	Fréquence ou valeur
Symptômes diurnes	< 4 jours/semaine
Symptômes nocturnes	< 1 nuit/semaine
Activité physique	Normale
Exacerbations	Légères, peu fréquentes
Absence au travail due à l'asthme	Aucune
BACA	< 4 doses/semaine
VEMS ou DEP	≥ 90 % de la valeur maximale du patient
Variation diurne du DEP	< 10-15 %
Décompte d'éosinophiles de l'expectoration	< 2 -3 %

DEP = Débit respiratoire de pointe; BACA = β 2-agonistes à courte d'urée d'action; VEMS = volume expiratoire maximum dans une seconde.

L'asthme intermittent peut être traité avec des BACA au besoin. Pour l'asthme persistant et léger, des faibles doses de CSI doivent être ajoutées. La dose quotidienne initiale recommandée chez l'adulte est moins de 250 μ g de bécloéthasone ou l'équivalent (voir figure 5).^{214, 249} Les ARTL en monothérapie sont indiqués en deuxième ligne de traitement pour les patients intolérants aux CSI. Pour les patients souffrant d'asthme modéré, c'est-à-dire

que leur asthme est mal maîtrisé malgré l'adhésion à une dose faible de CSI, une thérapie d'appoint est indiquée avant d'augmenter la dose de CSI, car l'augmentation de doses procure de légers bénéfices, mais augmente le risque d'effets indésirables. L'ajout d'un BALA est alors indiqué et seulement en combinaison avec un CSI.^{214, 215} Les alternatives de troisième ligne incluent l'ajout d'un ARTL à la dose initiale de CSI ou l'augmentation des CSI à une dose modérée.^{214, 215} La théophylline malgré son efficacité comme bronchodilatateur dans le traitement de l'asthme est indiquée seulement en quatrième ligne de traitement due à son intervalle thérapeutique étroit et son grand potentiel d'effets indésirables.^{214, 215, 250} Lorsque l'asthme n'est pas maîtrisé adéquatement avec une dose modérée de CSI et une thérapie d'appoint, l'asthme est considéré de niveau sévère et l'augmentation des CSI à une dose élevée est alors indiquée. L'asthme sévère non maîtrisé peut nécessiter un traitement supplémentaire avec de la prednisone (CSO).^{214, 215} L'omalizumab peut être envisagée seulement chez les adultes ayant un asthme atopique mal maîtrisé malgré de fortes doses de CSI et une thérapie d'appoint appropriée avec ou sans l'utilisation de prednisone.^{214, 215}

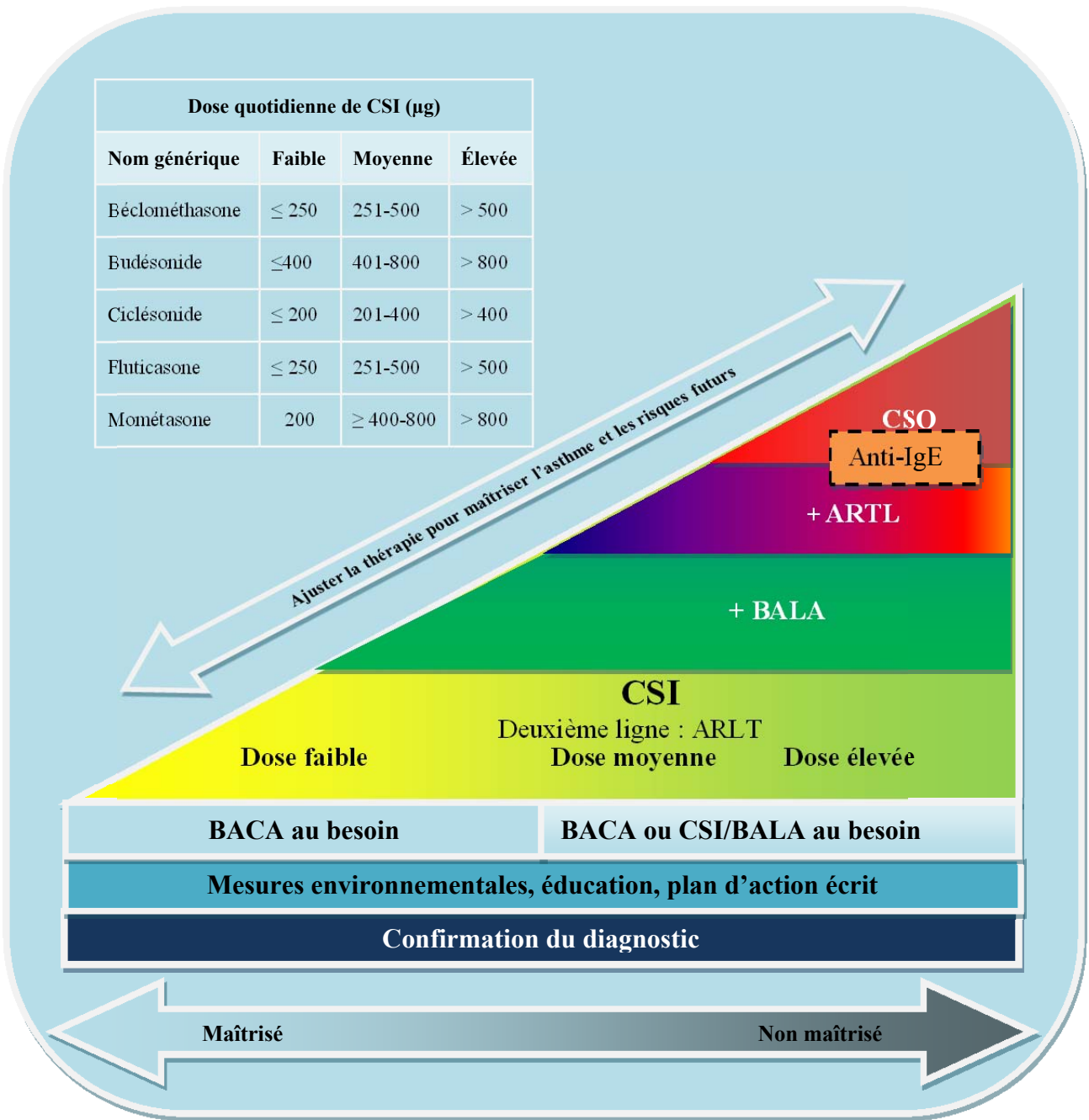


Figure 5. Continuum canadien de la prise en charge de l'asthme chez l'adulte 2012²¹⁴

ARTL = Antagoniste des récepteurs des leucotriènes = β2-agoniste à courte durée d'action; BALA = β2-agoniste à longue durée d'action; CSI = corticostéroïde inhalé; CSO = corticostéroïdes oraux; IgE = Immunoglobuline E

2.2.7 Adhésion et persistance aux CSI dans le traitement de l'asthme

Il a été démontré dans le chapitre précédent que plusieurs traitements en asthme sont efficaces pour réduire considérablement la morbidité. Par exemple, les CSI utilisés quotidiennement constituent une thérapie d'entretien de première ligne pour la maîtrise de l'asthme persistant. Malheureusement, l'adhésion sous-optimale à ces traitements est bien documentée, particulièrement pour les CSI où l'adhésion varierait de 12 % à 55 %.^{50-55, 251, 252} La persistance aux CSI chez les patients asthmatiques est également très faible, avec un taux qui varierait de 4 à 18% à un an.^{44, 57, 58, 60} Ce constat est vraiment préoccupant puisque la non-adhésion aux CSI est fortement associée au risque d'exacerbations de l'asthme telles que la sur-utilisation de BACA,²⁵³ les hospitalisations, les visites à l'urgence et l'utilisation de CSO,^{35, 50, 52, 54, 55, 254-257} et à l'augmentation des coûts reliés aux soins de santé.²⁵⁷ Devant un tel constat, il est important de connaître les facteurs associés à la non-adhésion d'un patient, afin d'optimiser la prise en charge de la maladie par le patient. Plusieurs déterminants ont déjà été identifiés dans la littérature pour expliquer cette non-adhésion. À ma connaissance aucune étude n'a évalué si le type d'assurance médicament (privée versus publique) a un impact sur les taux d'adhésion au traitement de l'asthme dans le contexte québécois. Ceci s'explique en raison du manque de données accessibles pour les chercheurs sur les médicaments délivrés en pharmacies communautaires aux personnes couvertes par une assurance médicaments privée au Québec.

Ce chapitre est une revue exhaustive des études observationnelles ayant évalué l'adhésion et la persistance aux CSI dans le traitement de l'asthme. Après avoir défini clairement les termes « persistance » et « adhésion » au traitement, nous présenterons les facteurs associés à la non-adhésion répertoriés dans la littérature, incluant le type d'assurance médicaments et ses composantes (franchise, co-paiement, co-assurance).

2.2.7.1 Définition et mesures de l'adhésion au traitement

La définition de l'adhésion et de la persistance au médicament varie beaucoup d'une étude à l'autre, ce qui peut créer de la variabilité considérable dans les résultats rapportés.^{252, 258, 259} Jusqu'à ce jour, il n'existe aucun consensus sur la définition exacte de l'adhésion aux médicaments

L'adhésion aux médicaments est généralement définie comme le niveau de concordance entre l'utilisation du médicament par le patient et le régime thérapeutique prescrit.^{252, 258, 259} L'adhésion est le plus souvent exprimée en pourcentage de doses ou de doses disponibles sur une période de temps donnée.^{252, 258, 259} Un seuil de 80 % est couramment utilisé pour catégoriser les patients asthmatiques adhérents et non adhérents.^{260, 261}

Il existe plusieurs approches pour mesurer l'adhésion d'un patient. Une de ces méthodes plutôt subjective est de mesurer l'adhésion selon une évaluation auto-rapportée par les patients par le biais d'une entrevue ou d'un questionnaire validé tel que celui de Morisky.²⁶² Toutefois, les informations auto-rapportées sont assujetties au biais de mémoire et de désirabilité sociale.²⁶³⁻²⁶⁵ Des études ont démontré que les patients qui révèlent ne pas avoir suivi les recommandations pour la prise de leur médication ont tendance à rapporter leur non-adhésion adéquatement²⁶⁶, tandis que les patients qui nient leur incapacité à suivre les recommandations signalent leur comportement à tort en surestimant leur adhésion.^{252, 263-265} Les perceptions des cliniciens par rapport à l'adhésion de leurs patients aux médicaments peuvent aussi être très subjectives et biaisées puisqu'il a été démontré que ceux-ci ont également tendance à surestimer l'adhésion de leurs patients.^{252, 267, 268}

Le décompte des doses restantes (comprimés, inhalations, poids d'un inhalateur) est une méthode plus objective, mais elle comporte aussi des limites. Les inexactitudes de comptage et le fait que le patient puisse jeter leurs médicaments sans les consommer amènent aussi à une surestimation de l'adhésion.^{269, 270} De plus, cette méthode ne permet pas d'évaluer de quelle façon le patient adhère à la médication, c'est-à-dire de différencier les vacances thérapeutiques de l'arrêt de traitement ou d'omission de doses. Le pilulier électronique MEMS (*Medication Event Monitoring system*) est une innovation qui permet d'enregistrer l'heure et la date à laquelle il a été ouvert et ainsi de décrire plus adéquatement la façon dont les patients prennent leurs médicaments.^{252, 259, 269} L'ajout de marqueurs biologiques dans les médicaments et détectables dans le sang ou l'urine est une autre stratégie objective pour mesurer l'adhésion, mais les résultats manquent de fiabilité et sont influencés par divers facteurs individuels.²⁷¹ Ces deux dernières stratégies sont dispendieuses et ne peuvent être applicables dans le cadre d'études épidémiologique de grande taille.²⁵⁹

Les banques de données administratives sur les médicaments d'ordonnances sont de plus en plus utilisées pour évaluer l'adhésion des patients aux médicaments à long terme dans le traitement des maladies chroniques.^{44, 52, 55, 269, 272, 273} Plusieurs mesures d'adhésion, généralement basées sur la disponibilité des médicaments, ont été développées à partir de banques de données telles que le MPR (*Medication Possession Ratio*), le PDC (*Proportion of Days Covered*) et le PPDC (*Proportion of Prescribed Days Covered*) pour ne nommer que celles-ci.^{44, 50, 272-274}

Le MPR est la mesure la plus couramment utilisée avec les banques de données administratives et il représente le pourcentage de jours pour lesquels un patient avait en sa possession le médicament sur une période donnée.^{273, 274} Il se calcule généralement par la sommation du nombre de jours de médicaments délivrés (nombre de jours d'approvisionnement) sur la durée totale de suivi. Le MPR a été critiqué par certains chercheurs pour la probabilité de surestimer le taux réel de l'adhésion au traitement. La surestimation est plus susceptible de se produire lorsque le patient renouvelle plus tôt son médicament par rapport à la durée prescrite.²⁵⁸ De plus, comme le MPR est souvent utilisé pour mesurer l'adhésion à une classe de médicaments en particulier, une surestimation peut se produire lorsque qu'il y a un changement de médicaments dans la même classe avant la fin réelle de l'ordonnance ou encore si le patient prend deux médicaments concomitants, ce qui fera gonflé le numérateur du MPR.²⁵⁸ Le PDC se calcule par le nombre de jours couverts par un traitement comme numérateur plutôt que par le nombre total de jours de médicaments dispensés sur le nombre de jours de suivi.^{274, 275} Le PDC fournira une estimation plus conservatrice de l'adhésion que le MPR pour les patients sujets à changer de médicaments dans la même classe ou à utiliser plus d'un médicament concomitant pour le traitement d'une maladie chronique comme c'est le cas pour l'asthme alors que le traitement s'effectue en palier jusqu'à l'obtention de la maîtrise de l'asthme.^{258, 274} Les deux mesures précédentes supposent que le traitement a été prescrit pour une utilisation quotidienne chronique et elles reflètent à la fois le comportement du patient et du médecin prescripteur, même si elles sont souvent interprétées comme étant uniquement le reflet du comportement du patient. Le PPDC estime davantage le comportement du patient face au traitement, puisqu'il mesure l'adhésion du patient à la thérapie qui a été réellement prescrite sans supposer qu'elle a été prescrite pour

toute la période de suivi.⁵⁰ Le PPDC se définit comme le nombre de jours où le médicament est dispensé sur le nombre de jours où le médicament est prescrit par le médecin (selon le nombre de renouvellements prescrits) pendant le suivi. Il est surtout utilisé pour vérifier si la non-adhésion des patients est causée par la non-adhésion du médecin aux lignes directrices du traitement.⁵⁰ Il a été démontré que les CSI ne sont pas toujours prescrits pour une utilisation chronique quotidienne et donc que les médecins ne sont pas nécessairement adhérents aux lignes directrices dans le traitement de l'asthme.^{50, 276} Plusieurs facteurs peuvent expliquer la non-adhésion des médecins aux lignes directrices tels que le manque de familiarité et le désaccord avec celles-ci et les préoccupations concernant le profil d'effets secondaires des CSI.^{50, 276, 277}

L'utilisation des renouvellements d'ordonnances provenant des banques de données administratives pour mesurer l'adhésion présente de nombreux avantages. Il permet d'identifier des grandes cohortes d'utilisateurs de médicaments d'une manière opportune et efficace, donne accès à des données sur les ordonnances délivrées et recueillies de façon prospective, indépendamment de l'issue à l'étude, et évite le biais de mémoire et le biais de désirabilité sociale.²⁶¹ Cependant, il existe aussi des faiblesses inhérentes à l'utilisation des banques de données administratives pour mesurer l'adhésion des patients. En effet, l'utilisation de médicaments est basée sur les ordonnances dispensées, mais pas nécessairement consommées. Deuxièmement, les changements d'ordonnances verbaux pourraient ne pas être enregistrés dans les banques de données. De plus, les mesures utilisées avec les banques de données ne divulguent pas d'informations sur la chronologie des renouvellements. Ainsi, un patient qui renouvelle son médicament un mois sur deux sur une période d'une année, aura la même adhésion qu'un patient qui renouvelle son médicament durant un mois, arrête complètement pendant six mois et renouvelle à nouveau pour cinq mois par la suite.^{272, 274}

2.2.7.2 Recension des études observationnelles portant sur l'adhésion aux CSI dans le traitement de l'asthme

Depuis le début des années 2000, plusieurs études observationnelles utilisant les banques de données administratives des services pharmaceutiques ont évalué l'adhésion aux CSI chez les patients asthmatiques et l'impact de la non-adhésion sur le risque d'exacerbations

(tableau 18). Selon ces études, les patients avaient, en moyenne, 3,1 à 5,7 renouvellements d'ordonnances de CSI par année.^{50, 51, 54, 254} Le taux d'adhésion se situait entre et 24 % et 54 % lorsqu'il était estimé à l'aide du MPR ou une variante de celui-ci (CMA, CMG)^{52, 53, 55, 254} et était inférieur à 20 % lorsqu'il était calculé avec le PDC.^{50, 256} Ce qui démontre que le PDC est une mesure plus conservatrice de l'adhésion chez les patients asthmatiques.

L'étude de Delea et al. a démontré que les patients qui utilisaient une combinaison de CSI et BALA dans un même inhalateur avaient une meilleure adhésion (MPR = 54 %) que les patients qui utilisaient ces deux agents séparément (MPR = 41 %).⁵² De plus, le produit de combinaison réduisait aussi davantage le risque d'exacerbations aiguës que les deux agents pris séparément.⁵²

L'étude de Blais et al. a évalué l'adhésion aux CSI chez les patients couverts par le régime d'assurance médicaments public de la RAMQ à l'aide des banques de données de la RAMQ.⁵⁰ Dans cette étude, l'adhésion a été estimée à 19,1 % avec le PDC et à 52,2 % avec le PPDC, ainsi 41 % de la non-adhésion attribuée aux patients lorsqu'elle est mesurée avec le PDC peut, en réalité, être attribuable au fait que les médecins ne prescrivent pas toujours les CSI pour une utilisation chronique quotidienne.⁵⁰ Cependant, les résultats de cette étude ne sont pas nécessairement généralisables aux patients avec une assurance médicament privée. Aucune étude dans la littérature mesurant l'utilisation des CSI chez les personnes couvertes pour leurs médicaments par une assurance médicaments privée au Québec n'a été répertoriée.

Les autres études répertoriées ont été effectuées aux États-Unis auprès de patients couverts par un régime d'assurance maladie privé incluant une couverture pour les médicaments. L'adhésion mesurée dans ces études n'est cependant peut-être pas généralisable dans le contexte canadien dû à des différences majeures dans le système de soins de santé. Au Canada, chaque province offre à ses citoyens un régime universel d'assurance maladie public excluant les médicaments. La couverture pour les médicaments varie d'une province à l'autre.

Tableau 18. Études observationnelles : L'adhésion aux CSI et l'effet de la non-adhésion sur le risque d'exacerbations de l'asthme chez l'adulte

Étude	Devis / Source de données	Traitement	Mesure d'adhésion	Durée	Résultats de l'adhésion	Effet de l'adhésion sur le risque d'EA d'asthme Résultats ajustés (IC à 95 %)
Bukstein et al. 2001 ⁵¹ n = 343	Cohorte rétrospective BD HMO du Wisconsin, É-U	Patients naïfs CSI versus ARTL	Nb. moyen de Rx dispensées - ARTL - CSI	1 an	5,1 3,1 p < 0,001	NR
Stemple et al 2001 ⁵⁴ n = 893	Cohorte rétrospective BD PharMetrics > 70 plans d'assurance maladie privée aux É-U	Patients naïfs CSI versus ARTL	Nb. moyen de Rx dispensées - ARTL - CSI	9 mois	4,6 3,4 p < 0,001	Plus grande diminution des EA d'asthme avec les CSI comparativement aux ARTL, la différence n'est pas statistiquement significative
William 2004 et al. ⁵⁵ n = 405	Cohorte rétrospective BD HMO Southeast Michigan, É-U	Patients qui avaient reçu aux moins 2 Rx de CSI durant la période de suivi, naïfs et prévalents	Moyenne (É-T) CMA : jours dispensés/ total du nombre de jours entre les Rx CMG : nombre de jours de GAP / total du nombre de jours entre les Rx (représente la non-adhésion)	2 ans	0,50 (0,37) 0,54 (0,27)	Différence de 25 % CMA CSO : RR = 0,75 (0,58-0,97) Différence de 25 % CMG CSO : RR = 1,49 (1,10-2,02) Hospitalisations pour asthme : RR = 2,01 (1,06-3.79)
Stern et al. 2006 ²⁵⁴ n = 97 743	Cohorte rétrospective BD PharMetrics > 70 plans d'assurance maladie privée aux É-U	Patients naïfs et prévalents. Médicament d'entretien : CSI, CSI + BALA, BALA, ARTL ou théophylline	MPR moyen (É-T) MPR médian Nb. moyen de Rx dispensées (É-T)	1 an	24 % (25 %) 14 % 3,09 (2,92)	MPR < MPR médian versus ≥ MPR médian OR = 0,94 (0,91-0,97) MPR ≥ 75 % versus < 75 % OR = 0,89 (0,86-0,97)
Delea et al. 2008 ²⁵⁶ n = 12 907	Cohorte rétrospective longitudinale BD PharMetrics > 70 plans d'assurance maladie privée aux É-U	FSC, utilisation possible de CSI dans l'année avant l'entrée dans la cohorte	PDC moyen (É-T)	2 ans	12,5 % (22,5 %)	Différence de 25 % PDC Hospitalisations et visites à l'urgence pour asthme: OR = 0,90 (0,89-0,92) CSO: OR = 0,97 (0,94-0,99)
Delea et al.	Cohorte rétrospective,	Patients utilisant	MPR (É-T)	1 an		

Étude	Devis / Source de données	Traitement	Mesure d'adhésion	Durée	Résultats de l'adhésion	Effet de l'adhésion sur le risque d'EA d'asthme Résultats ajustés (IC à 95 %)
2008 ⁵² n = 2269	devis pré-post BD d'assurance maladie privée > 30 plans aux É-U.	des CSI dans l'année avant l'entrée dans la cohorte et évaluation de l'adhésion à l'ajout d'une thérapie d'appoint soit en changeant CSI par FSC ou en ajoutant BALA ou ARTL	- FSC - CSI + BALA - CSI + ARTL Nb. moyen de Rx dispensées (É-T) - FSC - CSI + BALA - CSI + ARTL Différence MPR (IC 95 %), référence FSC - CSI + BALA - CSI + ARTL Différence nb. Rx dispensées (IC 95 %), référence FSC - CSI + BALA - CSI + ARTL		54 % (26 %) 41 % (24 %) 37 % (24 %) 6,4 (3,2) 5,4 (3,0) 4,9 (2,9) -20% (-27 %, -14 %) -27% (-35 %, -20 %) -36% (-44 %, -29 %) -40% (-50 %, -32 %)	Une meilleure adhésion avec le FSC diminuerait le risque EA d'asthme
Ivanova et al. 2008 ⁵³ n = 372	Cohorte rétrospective BD HMO du Massachusetts, É-U et questionnaire	CSI, patients naïfs	MPR moyen MPR médian : % patients adhérent - MPR ≥ 80% - Auto-rapportée avec questionnaire de Morisky - Échèle analogue visuelle. score ≥ 80 %	1 an	30,4 % 29,9 % 2,7 % 20,7 % 55,4 %	NR
Blais et al. 2011 ⁵⁰ n = 4190	Cohorte rétrospective BD de la RAMQ, Canada	CSI, patients naïfs	PDC moyen (IC 95 %) PPDC moyen (IC 95 %) Nb total Rx incluant les renouvellements prescrits dispensés ou non (IC 95 %) Nb nouvelles Rx dispensées (IC 95 %) Nb de renouvellements prescrits (IC 95 %)	1 an	19,1 % (18,6 %-19,6 %) 52,6 % (51,6 %-53,6 %) 7,3 (7,0-7,5) 1,6 (1,6-1,6) 5,7 (5,5-5,9)	NR

ARTL = antagonistes des récepteurs de leucotriènes; BD = Banque de données administratives; BALA = β 2-agoniste à longue action; CMA = *Continuous, multiple-interval measure of Medication Availability*; CMG = *Continuous, multiple-interval measure of Medication Gap*; CSI = corticostéroïdes inhalés; CSO = corticostéroïdes oraux; EA = exacerbation aiguë; FSC = combinaison de fluticasone et salmétérol dans un seul inhalateur; MPR = *Medication Possession Ratio*; n = nombre de sujets; nb = nombre; NR =

non rapporté; PDC = *Proportion of Days Covered*; PPDC = *Proportion of Prescribed Days Covered*; OR = ratio de cotes; RR = risque relatif; Rx = Ordonnance

2.2.7.3 Définition de la persistance au traitement

La persistance (ou fidélité au traitement) correspond à la période de temps pour laquelle un patient poursuit sa thérapie ou le temps entre l'initiation d'une thérapie et sa discontinuation.^{272, 278} Un patient est considéré non-persistant à prendre sa médication s'il a cessé cette dernière sans une recommandation médicale. La persistance serait donc une dimension de l'adhérence aux médicaments qui introduit un élément de chronologie et permet de voir si un patient est constant dans sa prise de médicaments sur une période de temps donnée. La persistance peut être évaluée en fonction de la possession du médicament à des points précis dans le temps. Par exemple, un an après l'initiation de la thérapie, on peut déterminer de façon dichotomique si un patient est persistant selon la présence ou non d'une ordonnance dispensée.²⁷⁸ Une période de grâce variant entre 15 et 120 jours est habituellement accordée à un patient entre deux renouvellements avant de le considérer comme non-persistant.²⁷⁸ La persistance est souvent estimée à l'aide d'une courbe de survie.^{57, 58, 60, 278}

2.2.7.4 Recensions des études observationnelles portant sur la persistance aux CSI dans le traitement de l'asthme

Les lignes directrices dans le traitement de l'asthme recommandent l'utilisation d'une dose quotidienne de CSI et non un traitement intermittent par CSI pour tous les sujets souffrant d'asthme persistant pour le maintien de la maîtrise de l'asthme^{214, 249} La dose d'entretien doit être basée sur les critères de maîtrise de l'asthme et sur le risque futur d'exacerbations graves. Une thérapie d'appoint en ajout aux CSI afin de bien maîtriser les symptômes d'asthme.^{214, 249} Lorsqu'un patient est mal maîtrisé, il est recommandé d'augmenter la dose jusqu'à ce que les symptômes soient maîtrisés. Par la suite, on recommande de réduire la posologie à la dose la plus faible nécessaire pour maîtriser l'asthme.^{214, 249}

Dans la littérature, la persistance aux CSI est très faible chez les patients asthmatiques, malgré les recommandations de prendre une thérapie d'entretien quotidiennement. Le taux de persistance variant entre 4-18 % dans la littérature après un an de suivi.^{44, 57, 58, 60} Comme pour l'adhésion, une faible persistance est associée à une détérioration de la maîtrise de l'asthme et

de la fonction pulmonaire, une augmentation des coûts des soins de santé et une réduction de la qualité de vie.^{55, 59}

Une cohorte rétrospective de 8736 patients souffrant d'asthme ou de MPOC reconstruite à partir des banques de données administratives des Pays-Bas rapportait que 50 % des patients ont utilisé leur traitement de CSI pour une période de moins de 200 jours et 18 % ont poursuivi leur traitement pendant un an.⁵⁷ La persistance à un an augmentait à 40 % parmi les patients qui utilisaient plusieurs classes de médicaments pour traiter leur maladie respiratoire.⁵⁷ Le taux de persistance aux CSI était également plus élevé chez les patients qui recevaient une dose initiale plus faible, si l'ordonnance initiale avait été prescrite par un médecin spécialiste et si le patient était plus âgé.⁵⁷

Dans une autre étude de cohorte rétrospective d'asthmatiques, Dorais et al. ont révélé que seulement 4 % des 2200 nouveaux utilisateurs de CSI assurés par le régime d'assurance médicaments de la RAMQ étaient encore persistants un an après l'initiation de leur thérapie lorsque 100 % de la durée de l'ordonnance était accordée comme période de grâce et de 8 % lorsque la période de grâce équivalait à 200 % de la durée de l'ordonnance.⁶⁰ Le nombre de jours consécutifs de traitement de CSI pour les patients ayant un an de suivi était de 69 jours.⁶⁰

Une troisième cohorte rétrospective de 2959 patients asthmatiques utilisateurs de la combinaison de CSI avec un BALA dans un même inhalateur a été sélectionnée à partir des banques de données administratives de la RAMQ et appariée à une autre cohorte de 2559 utilisateurs de CSI et de BALA séparés en deux inhalateurs.⁴⁴ Dans cette étude, le taux de persistance à un an était de 10 % pour les produits de combinaison CSI/BALA dans un même inhalateur et de 5 % pour le traitement à deux inhalateurs.⁴⁴ Les utilisateurs du produit de combinaison étaient 17 % moins susceptibles d'arrêter leur traitement (RR = 0,83 ; IC 95 % : 0,78-0,88) et ont rempli en moyenne 0,9 plus d'ordonnances par an que les utilisateurs de CSI et BALA séparés en deux inhalateurs (p = 0,0001).⁴⁴ De plus, les utilisateurs du produit de combinaison avaient également un risque de 17 % moins élevé d'avoir une exacerbation d'asthme modérée à sévère (RR = 0,83; IC 95 % : 0,75,-0,91).⁴⁴

2.2.7.5 Les facteurs déterminants de la non-adhésion et de la non-persistance

Il existe diverses raisons intentionnelles ou non intentionnelles de la non-adhésion et de la non-persistance et ces raisons seront discutées dans cette section.

Facteurs intentionnels

Parfois, les patients modifient volontairement, interrompent, ou même ne parviennent pas à débiter leur traitement de CSI. Cette non-adhésion volontaire est appelée non-adhésion intelligente, reflétant un choix raisonné.²⁷⁹ Les patients qui se sentent mieux peuvent décider qu'ils n'ont plus besoin de prendre leurs médicaments d'entretien prescrits. Ainsi le dénie face à la maladie ou la sévérité de la maladie, en particulier chez les enfants, les jeunes et les jeunes adultes peuvent influencer l'adhésion à une thérapie préventive d'entretien.²⁸⁰ Certains patients croient que leur asthme est épisodique plutôt qu'une maladie chronique et refusent d'être médicamentés de façon chronique et utilisent davantage leur médicament d'entretien lorsque les symptômes se présentent²⁸¹ ou suite à une exacerbation,²⁸² même s'ils ont reçu la recommandation de le prendre quotidiennement. Il serait logique de penser que les patients plus symptomatiques soient plus adhérents aux CSI, mais inversement l'apparition des symptômes est souvent la conséquence de la non-adhésion.^{52, 254, 256, 263, 283} Une étude a démontré que l'utilisation de CSO pour traiter les exacerbations était plus fréquente chez les patients moins adhérents aux CSI.²⁶³

La peur de souffrir des effets indésirables des CSI à court ou à long terme, d'être dépendant ou la peur d'un surdosage, le mauvais goût, la complexité à intégrer la prise du médicament à la vie quotidienne, peuvent convaincre les patients que les inconvénients du traitement l'emportent sur les avantages et ainsi les convaincre d'abandonner leur traitement.^{284, 285} De plus, la formule inhalée des CSI est aussi un inconvénient pour l'adhésion. En général, la non-adhésion est plus élevée avec les thérapies d'entretien en inhalation que sous forme de comprimés.^{51, 52, 54, 60, 251, 286} De plus, le pourcentage de la non-adhésion augmente avec le nombre de doses et le nombre de médicaments qui constituent la thérapie d'entretien.^{44, 52, 286}

Facteurs non intentionnels

Les raisons non intentionnelles de la non-adhésion sont reliées : à une mauvaise compréhension concernant la posologie du traitement ; à une mauvaise compréhension de la nécessité d'un traitement d'entretien pour la prévention des symptômes et de la maîtrise de l'asthme et que celui-ci ne produit pas de soulagement immédiat des symptômes ; et au manque d'éducation concernant les techniques d'inhalation.^{215, 252} L'étude de Dekker et al., se déroulant aux Pays-Bas et incluant des patients adultes souffrant d'asthme et de MPOC, révélait que 20 % des patients qui utilisaient des médicaments pour leur condition respiratoire ont admis qu'ils ne connaissaient pas le dosage journalier prescrit.²⁸⁷ Vingt-neuf pourcent croyaient que leur thérapie d'entretien devait être utilisée "à court terme" ou au besoin.²⁸⁷ Seulement 51 % savaient que leur thérapie d'entretien devait être prise régulièrement.²⁸⁷

Facteurs sociodémographiques

Certains facteurs sociodémographiques tels que l'âge, les différences culturelles et le statut socio-économique peuvent influencer l'adhésion au traitement. Selon une étude, les jeunes seraient moins adhérents que les adultes par dénie de leur maladie, par confrontation à suivre l'autorité des parents ou tout simplement par oubli parce qu'ils n'ont pas la maturité pour prendre en charge entièrement leur maladie.²⁸⁸ Chez les enfants, le taux d'adhérence est fortement dépendant de l'implication active des parents.²⁸⁹ Les personnes âgées sont plus susceptibles d'oublier davantage de prendre leurs médicaments, car elles sont souvent exposées à une polypharmacie pour d'autres maladies chroniques ou parce qu'elles sont plus à risque de souffrir de démence.²⁵²

Le type de régime d'assurance médicaments et ses composantes

Le statut socio-économique n'est pas un prédicteur clair du taux d'adhésion.²⁵² L'adhésion serait seulement corrélée positivement avec le revenu lorsque le patient paie pour le traitement, mais l'adhésion peut augmenter en offrant aux patients issus de familles à faible revenu un programme d'exemption des coûts des médicaments.²⁹⁰ Le type de régime d'assurance médicaments, c'est-à-dire public ou privé, aurait un impact sur le niveau d'adhésion. Des études américaines ont comparé des patients assurés avec un régime d'assurance médicaments public et privé et ont constaté que les patients avec un régime d'assurance privé auraient possiblement une meilleure adhésion au traitement puisqu'ils ont

tendance à utiliser davantage de médicaments en général et auraient accès plus facilement à des médicaments récents sur le marché plus efficace, mais dispendieux²⁹¹⁻²⁹⁴ Certaines études ont démontré que l'adhésion des patients aux médicaments essentiels peut varier selon le niveau de restriction des listes de médicaments couverts et que ces restrictions pourraient augmenter l'utilisation des services de santé.²⁹⁵⁻³⁰⁰ L'étude américaine de Rice et al. a évalué l'impact du type d'assurance médicaments sur l'utilisation des médicaments prescrits pour traiter des maladies chroniques et a constaté que les patients dans le cadre du programme Medicaid (assurance publique) étaient 56 % plus susceptibles d'utiliser des médicaments pour traiter l'asthme que ceux couverts par une assurance médicaments privée.²⁹⁴ Cependant, cette étude n'a pas mesuré l'adhésion et la persistance en soi. Selon les auteurs, les différences observées entre les deux types d'assurance peuvent être expliquées par le fait que les patients ayant une assurance médicaments publique ne paient que la franchise et la coassurance pour les ordonnances exécutées à la pharmacie, alors qu'une grande proportion de patients avec une assurance médicaments privée doivent payer le coût total de l'ordonnance et recevoir un paiement différé par la suite.²⁹⁴ Il a été clairement démontré dans d'autres études américaines qu'une augmentation du montant de la coassurance a été associée à une réduction de l'utilisation des médicaments antiasthmatiques.^{301, 302} Cependant, il est souvent difficile de généraliser les résultats des études américaines aux Canadiens en raison de grandes différences entre les systèmes de soins de santé des deux pays. En outre, dans les études américaines, il est très difficile de faire la différence entre l'impact de l'assurance médicaments et celui de l'assurance médicale, et les patients couverts par un régime d'assurance médicaments public ont tendance à être très différents des patients couverts par un régime d'assurance médicaments privé en terme de statut socio-économique.

2.2.8 L'assurance médicaments universelle au Québec

Le système de santé canadien est une composante majeure de notre économie. Les dépenses en santé ont augmenté considérablement depuis les deux dernières décennies pour atteindre 200,1 milliards de dollars en 2011, avec un estimé évalué à 211,2 milliards de dollars en 2013, soit 11,2 % du produit intérieur brut du Canada.³⁰³ En 2011, 44,1 % des dépenses liées à la santé étaient consacrés aux médecins (88,3 milliards \$).³⁰³ Les dépenses en médicaments avec ou sans ordonnance ont augmenté plus rapidement que le total des dépenses

reliées à la santé dues aux volumes plus élevés de consommation de médicaments existants (entre autres relié au vieillissement de la population) et à l'arrivée de nouveaux médicaments brevetés sur le marché tels que les hypocholestérolémiants, les immunosuppresseurs et les traitements contre le cancer attribuables à de nouveaux agents biologiques.³⁰³ En 2011, les médicaments occupaient le deuxième rang des dépenses en soins de santé représentant plus de 17 % (33,0 milliards \$).³⁰³ Les médicaments prescrits représentaient 84,6 % du total des dépenses consacrées aux médicaments en 2011, parmi lesquelles 36,3 % relevaient du secteur public (programme provincial et fédéral d'assurance médicaments et l'aide financière de dernier recours) et 48,3 %, du secteur privé (les assureurs privés qui occupent la plus grande part et les dépenses directes des ménages). Le partage des dépenses pour les médicaments prescrits entre les secteurs public et privé varie entre les provinces canadiennes. Cette variabilité peut être expliquée par des différences au niveau des critères d'éligibilité pour l'accès à l'assurance médicaments publique, des politiques de substitution offertes pour les génériques, du coût des médicaments, la contribution des personnes assurées et de l'âge de la population³⁰⁴

En 1997, le Québec s'est doté d'un régime général d'assurance médicaments afin que toute la population du Québec puisse être assurée.³⁰⁵ Ce régime est le seul régime universel d'assurance médicaments au Canada qui est basé sur un partenariat privé/public. Ce régime stipule que tous les résidents du Québec doivent être couverts, en tout temps, par une assurance médicaments.³⁰⁶ Ceux qui bénéficient d'une assurance médicaments privée fournie par leur employeur ou l'employeur de leur conjoint ou d'un parent doivent y souscrire et ceux qui n'y sont pas admissibles doivent être couverts par le régime public d'assurance médicaments administré par la Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ).³⁰⁶ En 2012, alors que la population du Québec était de 8 084 059 résidents, le régime d'assurance médicaments public du Québec couvrait 42 % de la population soit environ 3,4 millions de personnes (460 360 prestataires d'une aide financière de dernier recours, 1 150 383 personnes âgées de 65 ans ou plus et 1 786 370 adhérents de 64 ans ou moins, non-prestataire de l'aide financière de dernier recours) et le reste de la population était couvert par une assurance médicament privée.³⁰⁷

Les personnes qui adhèrent au régime public doivent payer une prime perçue chaque année par Revenu Québec sous forme de retenues d'impôt et une contribution lors de l'achat de médicaments. Certaines personnes sont exemptées du paiement de la prime et de toutes contributions. Il s'agit des enfants, des étudiants à temps plein âgés de 25 ans et moins, des prestataires de l'aide financière de dernier recours et des personnes de 65 ans et plus qui reçoivent un supplément de revenu garanti (SRG) de la part du gouvernement fédéral à un taux de 94 % et plus en ajout à la pension de la Sécurité de vieillesse du gouvernement du Québec.³⁰⁸ En 2013, le montant de la prime variait entre 0\$ et 607\$ établi selon le revenu du participant³⁰⁸. De plus, lorsqu'une personne assurée par le régime public achète des médicaments couverts, elle doit assumer une contribution comprenant une franchise mensuelle et une coassurance. La franchise est un montant fixe mensuel qui constitue la première tranche du coût des médicaments couverts que doit assumer la personne assurée. Une fois la franchise excédée, l'assuré ne paie qu'une portion du montant du médicament établie par la coassurance jusqu'à l'occurrence de la contribution mensuelle maximale. Au 1^{er} juillet 2013, la franchise s'élevait à 16,25\$ par mois, la coassurance était fixée à 32 % et la contribution maximale à 82,66\$ pour les personnes âgées de 18 à 64 ans ou à 50,97\$ pour les personnes qui recevaient un SRG à un taux inférieur à 94 %.³⁰⁸ Les médicaments sont payés entièrement par le régime public une fois que la contribution maximale annuelle est atteinte. Celle-ci était établie à 992\$ et à 612\$ pour les personnes qui recevaient le SRG à un taux de moins de 94 % au 1^{er} juillet 2013.³⁰⁸ Le régime public de médicaments de la RAMQ couvre les médicaments d'ordonnance figurant sur la Liste des médicaments publiée périodiquement par la RAMQ. Le Ministre de la Santé et des Services sociaux du Québec sur la recommandation d'un comité consultatif pharmacologique détermine quels médicaments font partie de la liste.³⁰⁹ Les données relatives aux médicaments prescrits et délivrés en pharmacies communautaires aux personnes couvertes par le régime public d'assurance médicaments sont enregistrées dans la banque de données des services pharmaceutiques de la RAMQ.

La banque de données sur les services pharmaceutiques de la RAMQ est reconnue par la communauté scientifique comme un outil essentiel à la recherche sur l'usage des médicaments.³¹⁰⁻³¹⁴ Cependant sa représentativité a souvent été questionnée. Elle tend à sous-représenter les personnes de moins de 65 ans qui ont un revenu élevé puisque celles-ci

bénéficient généralement d'une assurance médicaments privée et ne se sont donc pas couvertes par la RAMQ pour leurs médicaments. Seulement 26% des personnes âgées entre 18 et 64 ans et non-prestataires d'une aide financière de dernier recours sont assurées par le régime public de la RAMQ.³⁰⁷ Les résultats d'études faites à partir de la banque de données de la RAMQ, que ce soit des études descriptives sur l'usage des médicaments, des études évaluant l'efficacité et l'innocuité d'un médicament en situation réelle, ou des études évaluant l'impact économique de l'usage non optimal d'un médicament, sont parfois difficiles à généraliser à l'ensemble de la population. Il s'agit là d'une limite importante à la qualité de la recherche faite à partir de cette banque de données.

Au Québec, les personnes qui adhèrent à un régime privé d'assurance médicaments doivent obligatoirement couvrir leur conjoint et leurs enfants, à moins qu'ils ne soient déjà couverts par un autre régime privé d'assurance médicaments. Les médicaments d'ordonnance couverts par les régimes privés peuvent varier d'un régime à l'autre, mais ils doivent tous couvrir au moins les médicaments figurant sur la liste des médicaments de la RAMQ.³¹⁵ Les personnes assurées par un régime privé doivent payer une prime annuelle, généralement sous la forme de retenues salariales prélevées tout au long de l'année.³¹⁶ Le montant de la prime est négocié entre le preneur de contrats (employeur, association ou ordre professionnel, syndicat ou groupe d'employés) et l'assureur. Le montant à payer par l'assuré (la contribution) se compose généralement d'une franchise annuelle et une coassurance, qui ne peuvent pas dépasser la coassurance de la RAMQ.³¹⁷ Après avoir atteint la contribution maximale annuelle qui varie d'un régime privé à un autre, mais qui ne doit pas dépasser la contribution annuelle maximale de la RAMQ, le coût des médicaments est entièrement payé par l'assureur privé. Contrairement aux personnes assurées par le régime d'assurance public de la RAMQ, les données relatives aux médicaments délivrés en pharmacies communautaires aux personnes couvertes par une assurance médicaments privée ne sont pas enregistrées dans une seule banque de données qui permettrait l'appariement aux banques de données relatives aux services médicaux du Québec.

Le partenariat public/privé qui existe dans le cadre du programme universel d'assurance médicaments du Québec offre une occasion unique d'en apprendre davantage sur l'usage des médicaments et le recours aux services de soins de santé chez les patients qui

bénéficient d'une assurance publique et privée. Cependant, il n'existe aucune banque de données québécoise accessible aux chercheurs qui documente les médicaments dispensés aux personnes qui ont une assurance privée et qui pourrait être appariée avec les autres banques de données de la RAMQ sur les services médicaux. Jusqu'à tout récemment, au Québec la recherche sur l'usage des médicaments s'est limitée aux patients couverts par une assurance médicaments publique et est presque inexistante chez les patients qui ont une assurance médicaments privée. Ainsi, notre compréhension des différences entre ces deux populations quant à l'usage des médicaments et de son impact sur la santé des individus et sur les coûts des soins de santé est extrêmement limitée

2.3 Sommaire de la revue de littérature

La revue de la littérature a permis d'identifier plusieurs lacunes importantes quant à l'évaluation de l'efficacité en situation réelle de la théophylline et des CSI dans le traitement de la MPOC :

- Il existe très peu d'études qui ont évalué et comparé les effets de la théophylline avec les autres traitements recommandés dans le traitement de la MPOC tels que les β_2 -Agonistes ou les anticholinergiques à courte et longue action à long terme sur les taux d'EAMPOC, la morbidité et la mortalité.
- La plupart des études répertoriées par les lignes directrices et présentées dans la revue de littérature sont des ECRC ayant évalué l'efficacité de la théophylline à court terme sur des issues intermédiaires telles que le VEMS et les taux d'oxygène et de dioxyde de carbone artériels.^{5, 6, 133} Ces issues ne sont pas nécessairement suffisamment sensibles pour mesurer l'effet bronchodilatateur de la théophylline et donc ne sont peut-être pas appropriées pour mesurer l'efficacité réelle de la théophylline à long terme. De plus, plusieurs de ces études ont été effectuées sur un petit nombre de patients, ce qui ne permettait pas d'avoir la puissance nécessaire pour évaluer l'effet de la théophylline sur le taux d'EAMPOC.
- À notre connaissance, il n'existait aucune étude comparant l'efficacité en situation réelle de la théophylline avec d'autres options de traitement disponibles telle que les CSI pour réduire le risque d'EAMPOC lorsque les travaux de cette thèse ont débuté.
- Plusieurs études observationnelles concluant que les CSI sont efficaces en situation réelle pour réduire le taux de mortalité chez les patients souffrant de MPOC ont semé la controverse étant donné le manque de données probantes dans les essais cliniques et la présence de nombreux biais.^{15-19, 21, 22} Les résultats de ces études étaient potentiellement biaisés par la présence d'un temps immortel après l'entrée dans la cohorte et par une mauvaise classification de ce temps en faveur des patients traités avec des CSI.²³⁻²⁵ Cette mauvaise classification peut avoir créé une sous-estimation du vrai taux relatif de mortalité et même attribuer un effet protecteur aux CSI. Les résultats de ces études étaient aussi potentiellement biaisés par la présence d'un biais d'indication causé par le manque

d'ajustement pour le degré de sévérité de la MPOC. De plus, plusieurs de ces études ne tenaient pas compte des changements de traitement en fonction du temps ce qui peut avoir biaisé l'évaluation de l'issue par un biais d'information.

- On constate qu'aucune étude observationnelle n'a formellement comparé le taux de mortalité entre les utilisateurs de CSI en monothérapie ou en combinaison avec un BALA aux utilisateurs de BALA en monothérapie.
- À notre connaissance le taux de mortalité n'a jamais été comparé entre les utilisateurs de la combinaison CSI/BALA aux utilisateurs de CSI en monothérapie, ce qui aurait pour conséquence de minimiser la présence des biais d'indication et de sélection présents dans les études observationnelles précédentes.

Parmi les facteurs qui influencent l'efficacité en situation réelle des médicaments dans le traitement des maladies pulmonaires, l'adhésion et la persistance au traitement figurent parmi les plus importants. Le type d'assurance médicaments, privée versus publique, pourrait influencer l'adhésion et la persistance au traitement. Cependant, au Québec, il n'existe aucune banque de données utilisables par des chercheurs pour étudier cette problématique.

Chapitre 3. Objectifs du programme de recherche

L'objectif général de cette thèse est de mieux évaluer l'efficacité en situation réelle des médicaments dans le traitement des maladies respiratoires. Plus spécifiquement, afin de pallier aux lacunes identifiées à la section précédente, la présente thèse vise à : 1) évaluer l'efficacité en situation réelle de la théophylline pour le traitement de la MPOC sur le taux d'EAMPOC (article 1); 2) évaluer l'efficacité en situation réelle des CSI pour le traitement de la MPOC sur le taux de mortalité (article 2); 3) de développer un registre des médicaments dispensés aux personnes couvertes par une assurance médicaments privée (article 3); et 4) mieux comprendre dans quelle mesure le type d'assurance influence l'adhésion et la persistance au traitement chez les patients asthmatiques couverts par un régime d'assurance médicaments privé ou public (article 4).

3.1 Premier article : *Effect of theophylline on the rate of moderate to severe exacerbations among patients with chronic obstructive pulmonary disease.*

3.1.1 Objectif principal

- Comparer l'efficacité en situation réelle de la théophylline, des CSI et des BALA sur la réduction du taux d'exacerbations modérées à sévères chez les patients âgés de 50 ans ou plus atteints de la MPOC.

3.1.2 Objectifs secondaires

- Comparer l'efficacité en situation réelle de la théophylline, des CSI et des BALA sur la réduction du taux d'exacerbations modérées à sévère chez les patients âgés de 50 ans ou plus atteints de la MPOC et souffrant d'exacerbations fréquentes (3 épisodes ou plus durant l'année précédant le début l'étude).
- Comparer l'efficacité en situation réelle de la théophylline, des CSI et des BALA sur la prise de corticostéroïdes oraux, la réduction des visites à l'urgence et des hospitalisations pour MPOC chez les patients âgés de 50 ans ou plus atteints de la MPOC.
- Comparer l'effet de la dose de théophylline et des CSI sur le taux d'exacerbations modérées à sévère chez les patients âgés de 50 ans ou plus atteints de la MPOC.

3.2 Deuxième article : *Effects of inhaled corticosteroids in monotherapy or combined with long-acting β 2-agonists on mortality among patients with chronic obstructive pulmonary disease.*

3.2.1 Objectif principal

- Comparer le taux de mortalité toutes causes entre les utilisateurs de CSI en monothérapie ou en combinaison avec les BALA et les utilisateurs de BALA en monothérapie chez les patients âgés de 50 ans ou plus atteints de la MPOC.

3.2.2 Objectifs secondaires

- Comparer le taux de mortalité toutes causes entre les utilisateurs de CSI en combinaison avec les BALA et les utilisateurs de CSI en monothérapie chez les patients âgés de 50 ans ou plus atteints de la MPOC.
- Comparer le taux de décès par pneumonie entre les utilisateurs de CSI en monothérapie ou en combinaison avec les BALA et les utilisateurs de BALA en monothérapie chez les patients âgés de 50 ans ou plus atteints de la MPOC.

3.3 Troisième article : *The use of prescribed medications among residents of Quebec with private drug insurance: results from the reMed pilot study.*

3.3.1 Objectif principal

- Développer le registre de médicaments dispensés en pharmacie communautaire pour les résidents du Québec couverts par une assurance médicaments privée, nommé reMed et évaluer la faisabilité de la construction d'un tel registre.

3.3.2 Objectifs secondaires

- Comparer les données sociodémographiques et la consommation des médicaments entre les Québécois couverts par une assurance médicaments privée et enregistrés dans reMed et l'ensemble des Québécois couverts par une assurance médicaments privée.
- Comparer les données sociodémographiques et la consommation des médicaments entre les Québécois couverts par une assurance médicaments privée et enregistrés dans reMed et les Québécois de 65 ans et moins non-prestataires de l'aide financière de dernier recours couverts par l'assurance médicaments publique de la Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ).

3.4 Quatrième article : *Comparison of the adherence and persistence to inhaled corticosteroids among adult patients with public and private drug insurance*

3.4.1 Objectif principal

- Comparer l'adhésion et la persistance aux CSI entre les Québécois qui ont une assurance médicaments privée et publique âgés de moins de 65 ans.

3.4.2 Objectifs secondaires

- Comparer l'adhésion et la persistance aux CSI en combinaison avec des BALA entre les Québécois qui ont une assurance médicaments privée et publique âgés de moins de 65 ans..

L'auteure de la présente thèse confirme sa contribution originale pour chacun des objectifs énumérés, c'est-à-dire la formation des cohortes, la sélection des sujets, la collecte des données, les analyses statistiques, l'interprétation des résultats, ainsi que l'écriture des manuscrits. De plus, l'auteure confirme également sa contribution originale à toutes les étapes de la construction de registre reMed permettant de répondre aux deux derniers objectifs de cette thèse.

Chapitre 4. Méthodologie

4.1 Sources de données

Plusieurs sources de données ont été utilisées pour répondre aux différents objectifs de cette thèse et seront présentées dans cette section.

Tout d'abord, pour répondre aux deux premiers objectifs de cette thèse, menant à la rédaction des deux premiers articles, une cohorte de sujets atteints de MPOC âgés de 50 ans et plus a été sélectionnée à partir de banques de données administratives du Québec soit, celles des services médicaux et pharmaceutiques de la RAMQ et de la banque de données relatives aux séjours hospitaliers nommée *Maintenance et Exploitation des Données pour l'Étude de la Clientèle Hospitalière* (MED-ÉCHO).

Pour répondre au dernier objectif de cette thèse, deux cohortes de sujets âgés de 18 à 64 ans et utilisateurs de CSI ont été sélectionnées. Les sujets inclus dans la première cohorte étaient assurés par le régime d'assurance médicament public du Québec et ont été sélectionnés par le biais de la banque de données des services pharmaceutiques de la RAMQ. La seconde cohorte incluait des sujets assurés par un régime d'assurance médicaments privé et ils ont été sélectionnés par le biais du registre de données reMed. reMed a été créé pour conserver l'information relative sur les médicaments dispensés en pharmacies communautaires pour un échantillon de personnes qui bénéficient d'une assurance médicaments privée. J'ai été responsable, avec la collaboration de ma directrice de recherche Lucie Blais, de la création de ce registre (troisième objectif principal de cette thèse).

4.1.1 Les banques de données de la RAMQ

La RAMQ est un organisme qui relève du ministre de la Santé et des Services sociaux du Québec. Elle a pour mission d'administrer les régimes publics d'assurance maladie et d'assurance médicaments de la population du Québec. Elle gère l'admissibilité des personnes, rémunère les professionnels de la santé et assure le transfert d'information de façon sécuritaire. La RAMQ assure les services de santé pour toute la population du Québec représentant environ 7,7 millions de Québécois et de ce nombre environ 3,5 millions sont

également inscrits au régime public d'assurance médicaments.³¹⁸ Sous l'assurance médicaments universelle de la RAMQ, les autres Québécois sont obligatoirement assurés par une assurance médicaments privée ou par le fédéral.³⁰⁶

La RAMQ rend accessibles plusieurs fichiers de données pour des fins de recherche dans le domaine de la santé. Pour cette thèse quatre fichiers de données administratives de la RAMQ ont été utilisés.

4.1.1.1 Le fichier des services médicaux

Le fichier des services médicaux contient les données relatives aux services assurés rendus par les professionnels de la santé rémunérés selon le mode « à l'acte » par la RAMQ en milieu hospitalier ou ambulatoire. Ainsi, pour chaque acte médical rémunéré par la RAMQ les informations disponibles sont : l'identifiant du bénéficiaire (numéro d'assurance maladie (NAM) brouillé); les caractéristiques du professionnel de la santé qui a fait l'acte (identifiant brouillé, spécialité, année et lieu de graduation); et les informations relatives à l'acte médical (le code d'acte, la date du service, le code de diagnostic (correspondant aux codes de la neuvième révision de la classification internationale des maladies (CIM-9)³¹⁹), le type d'établissement où l'acte a été effectué (cabinet, urgence, centre hospitalier, CHSLD), le montant payé pour l'acte, le numéro brouillé du professionnel référant, ainsi que la spécialité du professionnel référant). Les codes diagnostics liés à la MPOC et à l'asthme enregistrés dans cette banque de donnée de la RAMQ ont été jugés valides pour des fins de recherche.³²⁰⁻³²²

4.1.1.2 Le fichier des services pharmaceutiques

Ce fichier comprend les informations sur les médicaments d'ordonnance dispensés en pharmacie communautaire pour les personnes couvertes par le régime d'assurance médicaments public de la RAMQ. Pour chaque médicament dispensé en pharmacie communautaire, les informations disponibles sont les suivantes : le NAM de la personne qui a acheté le médicament, la date de service, le numéro d'identification du médicament (*drug identification number* (DIN)), la dénomination commune, la classification pharmacothérapeutique telle que définie par l'*American Hospital Formulary Service* (AHFS), la forme, la dose, la durée de traitement, la quantité servie, le coût total du médicament

défrayé par la RAMQ (coût du médicament + frais du service– contribution du bénéficiaire), l'identifiant de la pharmacie, et l'identifiant et la spécialité du prescripteur. Ces informations sont colligées par le pharmacien exécutant l'ordonnance. La banque de données des services pharmaceutiques de la RAMQ a été évaluée et a été considérée valide et exhaustive.³¹⁴

Le fichier d'admissibilité décrivant les périodes d'assurabilités au régime d'assurance médicaments public du bénéficiaire et le type de couverture est un autre fichier de la RAMQ utilisé. En dernier lieu, le fichier des bénéficiaires a aussi été utilisé pour identifier l'âge, le sexe, la date de naissance, le code postal et la date de décès s'il y a lieu des bénéficiaires de la RAMQ sélectionnés.

4.1.2 La banque de données MED-ECHO

La banque de données MED-ÉCHO contient les données médico-hospitalières relatives aux hospitalisations de courte durée (incluant les chirurgies d'un jour) survenues dans les différents établissements de santé du Québec. Les informations concernant les hospitalisations de courte durée et les chirurgies d'un jour sont compilées par les établissements avant d'être acheminées au Ministère de la Santé et des Services sociaux du Québec. Ces informations comprennent le NAM du bénéficiaire, le type d'établissement, le type de provenance et de destination, la date d'admission, la date de sortie, la durée de séjour, le diagnostic principal et jusqu'à quinze diagnostics secondaires (selon les codes de la CIM-9), les procédures menées et les interventions pratiquées sur le patient durant son séjour et la cause du décès, lorsque applicable. Dans le cadre des projets répondant aux deux premiers objectifs principaux de cette thèse, les hospitalisations dues à la MPOC ainsi que l'identification des décès pour les patients atteints de MPOC étaient d'intérêt. Certaines études ont démontré que les données hospitalières provenant de MED-ECHO étaient valides et complètes pour identifier les hospitalisations reliées à la MPOC et les infarctus du myocarde.^{321, 323}

Les banques de données de la RAMQ et de MED-ECHO peuvent être appariées en utilisant le NAM des bénéficiaires, lequel se retrouve dans chacune des banques de données. Ces banques de données ont été largement utilisées précédemment à des fins de recherche épidémiologique dans le domaine de l'asthme et de la MPOC donnant lieu à des publications dans des revues scientifiques prestigieuses.^{35, 44, 60, 206, 246, 312, 324}

4.1.3 reMed

Afin de pallier au manque d'informations relatives aux personnes qui ont une assurance médicaments privée, le troisième objectif de cette thèse consistait à développer un registre de données contenant des informations sur les médicaments prescrits et délivrés en pharmacies communautaires pour les résidents du Québec âgés de moins de 65 ans qui souscrivent à une assurance médicaments privée, soit le registre de médicaments reMed. Dans le cadre de mon programme de recherche doctorale, j'ai été responsable de toutes les étapes de la réalisation d'un projet pilote destiné à évaluer la faisabilité de constituer un registre de personnes couvertes par une assurance médicaments privée (reMed) à partir de patients recrutés en pharmacies communautaires. J'ai été responsable de tous les aspects opérationnels (obtention des approbations éthiques, entente avec les fournisseurs des services informatiques des pharmacies communautaires, planification et réalisation du recrutement en pharmacie, spécification des exigences logicielles du registre, conception de la banque de données et collectes et validation des données) et scientifiques (rédaction du protocole de recherche, analyses des données, interprétation des résultats et écriture d'un manuscrit) du projet.

reMed est à la fois un outil de recherche innovateur et essentiel à l'avancement de la recherche sur l'usage des médicaments et complémentaire à l'arsenal de banques de données administratives québécoises sur les services de santé. reMed est formé d'un échantillon de Québécois et Québécoises de moins de 65 ans qui ont une assurance médicaments privée recrutées, avec leur consentement écrit, dans des pharmacies communautaires et des établissements de santé sélectionnés de façon à obtenir un échantillon représentatif des gens qui ont une assurance médicaments privée. Ce registre est construit à partir des données achetées des fournisseurs de services informatiques (FSI) des pharmacies communautaires qui transmettent les données nécessaires au remboursement des médicaments par les compagnies d'assurance. Un de ses grands avantages est qu'il contient le NAM des patients ce qui permet d'apparier reMed aux autres banques de données administratives de la santé du Québec. Cette capacité de faire le lien entre reMed et les autres banques de données du Québec fait de reMed un outil unique au Québec. De fait, les assureurs privés ont des banques de données sur les médicaments dispensés, mais leurs banques ne contiennent pas le NAM, les empêchant ainsi

de faire le lien avec les autres banques de données et limitant énormément la recherche sur l'usage des médicaments.

Le projet pilote a été approuvé par le comité d'éthique de la recherche de l'hôpital du Sacré-Coeur de Montréal au mois de juillet 2006. Par la suite, nous avons obtenu l'appui de l'Ordre de pharmaciens du Québec. La commission d'accès à l'information a aussi vérifié l'aspect éthique du projet pilote en décembre 2006. Les documents en lien avec cet aspect se trouvent à l'annexe 1 de cette thèse. Ces documents nous ont permis d'obtenir les contrats avec les différents FSI et ainsi de débiter le recrutement des pharmacies et des participants. Le projet pilote a été subventionné par le Réseau Québécois de Recherche sur l'Usage des Médicaments (RQRUM) et le Groupe de recherche universitaire sur le médicament (GRUM) du Fonds de Recherche en Santé du Québec (FRSQ).

4.1.3.1 Recrutements des participants à reMed

Depuis avril 2007, les participants de reMed sont recrutés, avec leur consentement écrit, dans différents établissements de santé tels que les pharmacies communautaires, les cliniques médicales et les centres hospitaliers. Cependant, lors du projet pilote se déroulant entre avril et août 2007, nous avons effectué le recrutement des participants, moi et quatre assistants de recherche sous ma supervision, exclusivement dans 12 pharmacies communautaires de la grande région de Montréal. Afin d'augmenter le nombre de participants potentiels ayant une assurance médicaments privée, les pharmacies sélectionnées devaient répondre aux critères suivants : 1) être desservies par un FSI participant au projet reMed, soit Telus (logiciels ASSISTRx et Mentor) ou par le centre Rx du Groupe Jean Coutu; 2) desservir en moyenne au moins 300 ordonnances par jour; et 3) avoir au moins 30% de leurs patients avec une assurance médicaments privée. J'ai effectué le recrutement des pharmaciens entre mars et juin 2007. Les pharmaciens propriétaires des pharmacies ciblées étaient d'abord contactés par le biais d'une lettre envoyée par la poste. Par la suite, je communiquais avec les pharmaciens propriétaires par téléphones pour prendre un rendez-vous avec eux afin de leur expliquer plus en détail sur le déroulement du projet et les inviter à y participer. Ceux qui acceptaient de participer signaient un formulaire de consentement. Les pharmaciens propriétaires participants avaient la responsabilité d'informer tous les pharmaciens de leur pharmacie du déroulement de l'étude et

de faciliter l'intégration de l'assistant de recherche responsable du recrutement des participants au sein de la pharmacie. Les pharmaciens propriétaires participants ont reçu une somme de 100 \$ pour le dédommager du temps qu'ils avaient consacré à l'étude pilote. Les pharmaciens qui refusaient de participer étaient invités à répondre à quelques questions sur les raisons de leur refus dans le but d'évaluer les limites à la participation.

Dans chacune des pharmacies sélectionnées, nous avons recruté les participants sur une période de 1 mois à raison de 32 heures par semaine. De concert avec le pharmacien propriétaire, j'identifiais les plages horaires les plus fréquentées par les personnes de moins de 65 ans qui avaient une assurance médicaments privée. Moi-même ou un assistant de recherche recrutions les personnes pendant la préparation de leurs ordonnances ou après qu'ils aient reçu leurs médicaments. Tous les membres d'une famille assurés par la même assurance médicaments présents à la pharmacie étaient également approchés. Les personnes qui acceptaient de participer signaient un formulaire de consentement. Les enfants de 11 ans et plus devaient également signer un formulaire, tandis que les enfants de moins de 11 ans pouvaient être inscrits avec la signature du tuteur uniquement. Lors du projet pilote, des informations sur l'âge et le sexe des sujets refusant de participer à reMed étaient recueillies afin de vérifier s'ils étaient différents des participants et les raisons du refus ont également été colligées. Dans le cadre du projet pilote, nous espérons recruter 2000 participants.

Pour chaque participant, nous recueillions le NAM, le numéro d'assurance médicaments privée (NAP) incluant le numéro du contrat et le numéro d'identification personnel de l'assuré, le type de régime d'assurance (franchise et co-paiement), les 3 premières positions du code postal, le numéro de téléphone, le poids, la taille ainsi que des informations sur la consommation de cigarettes via un questionnaire papier qui se trouve à l'annexe 2.

Les informations ont été saisies par la suite et enregistrées dans reMed via un formulaire électronique. Un exemple de ce formulaire se trouve à l'annexe 3. Le NAM et le NAP ont été archivés de manière anonyme et cryptés dans reMed afin de préserver la confidentialité.

Nous avons évalué le taux de participation au projet pilote ainsi que les raisons reliées au refus de participation.

4.1.3.2 Informations sur les médicaments des participants

Les informations sur les médicaments délivrés en pharmacies communautaires des participants proviennent des fournisseurs FSI des pharmacies communautaires. Le lien entre les FSI et reMed s'effectue par l'intermédiaire d'une liste dynamique et informatisée contenant le NAM, le NAP et la date de naissance des participants. Pour chaque médicament acheté, les informations telles que la date d'achat du médicament, le nom, la dose, la forme et la quantité du médicament prescrit, la durée de l'ordonnance, le numéro d'identification (brouillé) de la pharmacie et le numéro d'identification (brouillé) et la spécialité du prescripteur, le nom de l'assureur, le type de régime d'assurance (franchise, coassurance, etc.) et le coût du médicament ont été enregistrés dans reMed. Les données sur les médicaments sont mises à jour dans reMed à chaque deux semaines afin de suivre étroitement la consommation des médicaments des personnes recrutées. Peu importe à quelle pharmacie le participant achète ses ordonnances où s'il change de numéro d'assurance médicaments, nous recevrons ses informations sur ses médicaments tant et aussi longtemps qu'il a mentionné au moins une fois son numéro d'assurance médicaments dans une pharmacie Jean Coutu ou à chacune des pharmacies des autres bannières fréquentées. Plusieurs algorithmes basés sur le nombre de médicaments consommés par année, dont le participant nous a fait la mention lors de son recrutement, ont été développés pour s'assurer qu'il n'y avait pas de données manquantes dans l'envoi des ordonnances provenant des FSI. Les données seront conservées à long terme, tant et aussi longtemps que le chercheur responsable Dr. Lucie Blais et son équipe pourront assurer la bonne gestion de la banque de données. Pour chaque participant les informations des médicaments délivrés dans l'année antérieure à la date de recrutement ont été enregistrées dans reMed.

4.1.3.3 Mise en place du système informatique et gestion du registre reMed

Ayant un baccalauréat en informatique et génie logiciel, j'ai élaboré, à l'aide de trois informaticiens, le système informatique reMed composé d'une architecture à deux niveaux (2-tiers) illustré à la figure 6. Le premier niveau représente les utilisateurs directs du système reMed, soient les assistants de recherche responsable de l'inscription des participants via le formulaire électronique (site web), les gestionnaires du système reMed et l'ordinateur tampon

responsable du transfert des données entre les FSI et le serveur. Les gestionnaires du système reMed incluait moi et ma directrice de recherche durant le projet pilote.

Le deuxième niveau comprend le serveur reMed qui est à la fois un serveur d'application et un système de gestion de banque de données. Le serveur est ainsi composé du registre reMed. Le schéma relationnel des tables qui composent le registre ce trouve à l'annexe 4 de la banque de données des produits pharmaceutiques de Santé Canada nommée *BDPP*. Cette banque de données permet de connaître le nom générique et commercial, la formulation et les classes thérapeutiques AHFS et ATC d'un médicament à partir du DIN. On retrouve également sur le serveur le formulaire électronique (site web applicatif) permettant l'inscription des participants dans reMed et la validation de leurs informations.

L'ordinateur tampon sert d'intermédiaire entre le serveur reMed et les serveurs des FSI pour le transfert de la liste dynamique et informatisée des participants et des ordonnances des participants à l'aide du protocole FTP (*File Transfer Protocol*). Ainsi, les FSI n'ont pas un accès direct au serveur reMed pour limiter les ports d'entrée. L'ordinateur tampon exécute les tâches planifiées du programme d'importation et importation nommé *Rei* servant à générer la liste des participants et l'importation sur les ordonnances de ces participants.

L'étude pilote nous a permis de tester la fiabilité du formulaire électronique et de logiciel d'importation et d'exportation et de nous assurer que le mécanisme de transfert de données était rapide, efficace et sécuritaire.

Les gestionnaires du système reMed ont accès à la fois au formulaire électronique, à l'application *reMedImportExport* permettant l'importation et l'extraction de données dans reMed pour des fins de recherche et aux programmes des tâches planifiées. Les applications permettant l'importation et l'extraction des données reMed (*RemedImportExport* et *Rei*) et le formulaire électronique (site web) ont un accès sécurisé à la BD de reMed par mots de passe pour l'insertion, la mise à jour, la suppression et la sélection des données.

L'infrastructure du système informatique de reMed est hébergée sur le réseau informatique privé de l'Université de Montréal et des autorisations sont nécessaires pour avoir accès au réseau et aux applications du système informatique de reMed. Trois niveaux de sécurité ont été instaurés pour l'intégrité et la confidentialité des données.

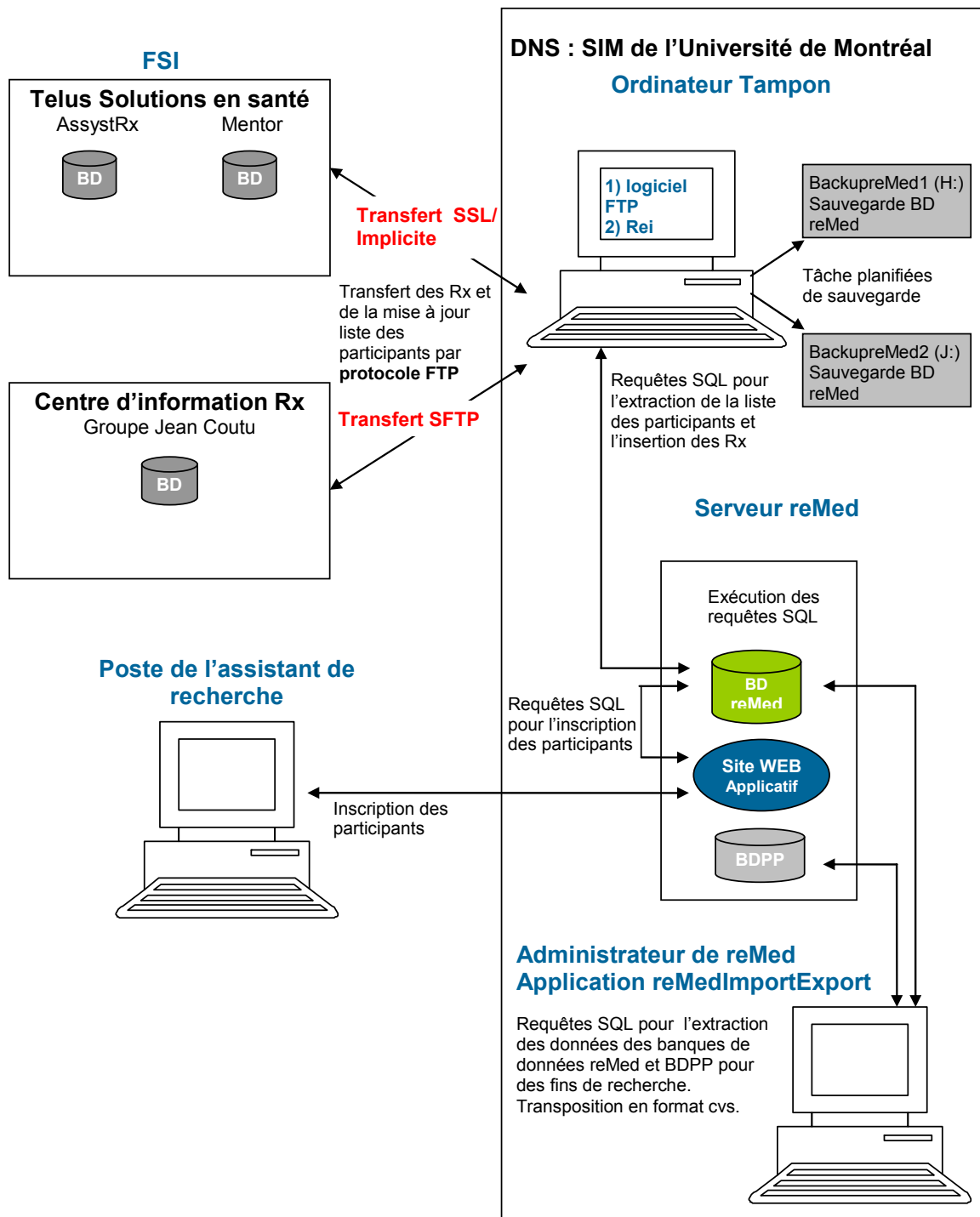


Figure 6. Architecture réseautique du système informatique reMed

Le registre reMed est le pendant de la banque de données des médicaments prescrits de la RAMQ pour les résidents du Québec qui ont une assurance médicaments privée. Le registre

reMed peut être utilisé de la même façon que la banque de données de la RAMQ, en ce sens les données de reMed sont disponibles pour des fins de recherche pour des projets approuvés par un comité d'éthique de la recherche. L'accès à des données nominales n'est possible que sur approbation du comité d'éthique et de la Commission d'Accès à l'Information,

Une étude répondant au troisième objectif de cette thèse a démontré que reMed est un outil valide et est un échantillon représentatif de la population du Québec assurée avec une assurance médicaments privée. Les résultats de cette étude sont présentés à la section 5.3 page 185.

4.2 Méthodologie du premier article

Les certificats d'éthique pour cette étude se trouvent à l'annexe 5.

4.2.1 Définition de la cohorte

Une cohorte de patients atteints de MPOC modérée à sévère âgés de 50 ans et plus et assurés pour leurs médicaments par le régime public de la RAMQ entre le 1^{er} janvier 1995 et le 31 décembre 1999 a été sélectionnée à partir des banques de données administratives de la RAMQ. Puisque selon les lignes directrices de traitement la MPOC est généralement diagnostiquée chez les personnes âgées de 40 et plus, qu'elle progresse avec le temps, et que les banques de données de la RAMQ et de MED-ECHO ne possèdent pas les informations sur les mesures de la fonction pulmonaire, seuls les patients âgés de 50 ans et plus ont été sélectionnés pour tenter de différencier les patients souffrant d'asthme et de MPOC modérée à sévère.^{5,6}

4.2.1.1 Critères d'inclusion

Pour être inclus dans la cohorte, les patients devaient : 1) être âgés de 50 ans et plus; 2) avoir au moins six ordonnances de bronchodilatateurs inhalés au cours de la même année inscrites dans la banque de données des services pharmaceutiques de la RAMQ (voir tableau 20 pour la liste des dénominations communes) ; 2) avoir reçu au moins un service médical pour MPOC inscrit dans la banque de données des services médicaux de la RAMQ (voir tableau 21 pour les codes diagnostiques pour la MPOC); et 3) être couverts par le régime d'assurance médicaments de la RAMQ à l'entrée dans la cohorte et durant l'année précédente. La date d'entrée dans la cohorte correspondait au 1^{er} janvier de l'année à laquelle le patient répondait à tous les critères d'inclusion énumérés soit entre 1995 et 1999.

4.2.1.2 Critères d'exclusion

Les critères d'exclusions suivants ont été appliqués au cours de l'année précédant l'entrée dans la cohorte :

1. Présence d'un service médical pour l'asthme dans la banque de données des services médicaux de la RAMQ (codes diagnostiques listés au tableau 21) pour différencier les

patients asthmatiques des patients atteints de MPOC puisque la réponse au traitement est différente selon la maladie.

2. Pour ne pas biaiser l'évaluation de l'issue à l'étude qui était l'EAMPOC, la prise de corticothérapie orale régulière (≥ 6 épisodes de plus de 28 jours consécutifs de traitement ou plus de 20 ordonnances par année de CSO) était un critère d'exclusion. La prise chronique de CSO n'est pas une indication pour le traitement des EAMPOC et elle serait alors prescrite pour une autre maladie chronique. La liste des dénominations communes des CSO se trouve au tableau 20.
3. Présence d'une hospitalisation de plus de 30 jours dans la période de trois mois précédant l'entrée dans la cohorte, car la banque de données des services pharmaceutiques ne possède pas les informations sur les médicaments administrés dans les hôpitaux;
4. Les bénéficiaires désassurés par le régime d'assurance médicaments public de la RAMQ, les personnes hébergées dans un centre hospitalier de soins de longue durée et les réfugiés ont été exclus puisque l'information sur leurs médicaments n'est pas incluse dans la banque de données des services pharmaceutiques de la RAMQ.

Tableau 20. Liste des dénominations communes dans le traitement de la MPOC

Traitement	Dénominations communes
Bronchodilatateur inhalé à courte action (BACA et ACCA)	Épinéphrine
	Orciprénaline
	Salbutamol
	Terbutaline
	Fénotérol
	Pirbutérol
	Ipratropium
CSO	Bétaméthasone
	Dexaméthasone
	Hydrocortisone
	Méthylprednisolone
	Prednisolone
	Predbisone
BALA	Triamcinolone
	Salmétérol
Théophylline	Formotérol
	Aminophylline
	Théophylline
CSI	Oxtriphylline
	Béclométhasone
	Triamcinolone
	Flunisolide
	Budésonide
BALA/CSI	Fluticasone
	Salméterol/fluticasone
	Formotérol/budésonide

ACCA = Anticholinergique à courte action; BACA = β 2-agoniste à courte action; BALA = β 2-agoniste à longue action; CSI=corticostéroïdes inhalés; CSO = corticostéroïdes oraux

Tableau 21. Code diagnostique CIM-9 pour asthme et MPOC

Maladie	Code diagnostique CIM-9
MPOC	Bronchite chronique
	Emphysème
	Obstruction chronique des voies respiratoires
Asthme	

4.2.2 Suivi

La fin de suivi des patients inclus dans la cohorte a été déterminée selon le premier critère rencontré parmi les suivants : la date de fin de l'étude soit le 31 décembre 2002; la date de fin de couverture pour l'assurance médicaments de la RAMQ, la date du premier diagnostic d'asthme, la date du début d'une corticothérapie orale régulière ou la date d'admission pour la première hospitalisation de 30 jours ou plus. Les données sur les services médicaux et pharmaceutiques des banques de données administratives de la RAMQ et de MED-ECHO ont été obtenues pour l'année précédant l'entrée dans la cohorte et pour toute la durée du suivi des patients.

4.2.3 Exposition

L'évaluation de l'exposition au traitement pour MPOC a été faite en fonction du temps. Pour ce faire, la période de suivi d'un patient entre le moment où il est entré dans la cohorte et la date de fin de suivi a été divisée en épisodes de traitement pour tenir compte des changements de traitement dans le temps. Un épisode de traitement a été défini par le nombre de jours consécutifs que le patient est demeuré sous le même régime de traitement. La durée d'une période de traitement est fondée sur la durée des ordonnances exécutées. Une période de grâce de deux fois la durée d'une ordonnance entre la fin de celle-ci et le début d'un renouvellement a été considérée avant d'envisager que le patient ait arrêté son traitement. Aucune durée minimum n'a été exigée pour inclure l'épisode de traitement dans les analyses. Chaque épisode de traitement a été classé selon huit régimes différents décrits ci-dessous. Le premier régime correspondait à la première ligne de traitement de la MPOC soit l'utilisation de BACA et/ou ACCA seulement. Pour tous les autres régimes, une thérapie d'appoint était ajoutée au BACA et/ou ACCA. Les thérapies d'appoint considérées étaient : 1) théophylline, 2) CSI, 3) BALA, 4) théophylline et CSI simultanément, 5) théophylline et BALA simultanément, 6) CSI et BALA simultanément, et 7) Théophylline, CSI et BALA simultanément. Les dénominations communes des médicaments inclus dans ces régimes se retrouvent au tableau 20. Les patients sont demeurés sous un même épisode de traitement jusqu'à ce qu'ils changent de régime, qu'ils arrêtent leur traitement ou qu'ils atteignent la fin de la période de suivi. Ainsi les patients pouvaient contribuer à plus d'un groupe de traitement.

La dose moyenne de CSI et de théophylline par jour pour chaque épisode de traitement incluant ces médicaments a aussi été calculée. Un exemple de l'évaluation de l'exposition d'un patient au cours de la période d'étude est présenté à la figure 7.

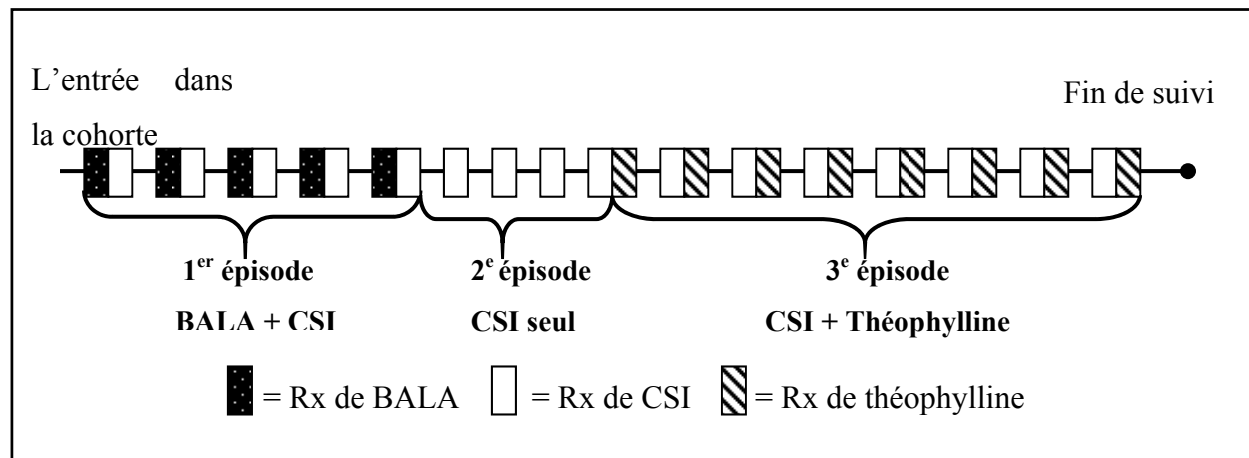


Figure 7. Exemple d'évaluation de l'exposition au traitement de la MPOC en fonction du temps

BALA = β 2-agoniste à longue action; CSI = corticostéroïdes inhalés.

4.2.4 Issue

L'issue principale était le taux d'EAMPOC survenant au cours de chaque épisode de traitement de la MPOC, c'est-à-dire le nombre d'exacerbations, divisé par la durée de l'épisode de traitement. Une EAMPOC a été définie soit comme une ordonnance de CSO dispensée et inscrite dans la banque de données des services pharmaceutiques de la RAMQ ; une visite à l'urgence pour MPOC ou une hospitalisation avec diagnostic principal ou d'admission pour MPOC inscrite dans la banque de données des services médicaux de la RAMQ ou de la MED-ECHO. Tous marqueurs d'EAMPOC qui survenaient dans une même période de 15 jours étaient considérés comme une seule EAMPOC.

4.2.5 Variables potentiellement confondantes

Plusieurs variables potentiellement confondantes ont été considérées à l'entrée dans la cohorte telles que l'âge, le sexe, le statut socioéconomique selon les critères d'admissibilité au

régime d'assurance médicaments de la RAMQ (adhérent, bénéficiaire d'une aide financière de dernier recours, personne âgée avec SRG partiel ou maximal). De plus, l'année civile de la date d'entrée dans la cohorte était aussi considérée comme une variable potentiellement confondante afin d'ajuster pour les habitudes de prescriptions qui peuvent varier dans le temps.

D'autres variables potentiellement confondantes mesurées dans l'année précédant l'entrée dans la cohorte ont été prises en considération. La continuité des soins basée sur la fréquence des visites médicales au même médecin a été mesurée à l'aide de l'index *continuity of care* développé par Bice et Boxerman.³²⁵ Toutes les visites médicales ambulatoires inscrites dans la banque de données des services médicaux de la RAMQ pour la période précédant la date d'entrée dans la cohorte des patients ont été considérées. Les comorbidités des patients ont été représentées par un score de comorbidité développé par Von Korff selon les ordonnances présentes dans la banque de données de la RAMQ.³²⁶ De plus, plusieurs marqueurs d'EAMPOC ont également été évalués au cours de l'année précédant l'entrée dans la cohorte tels que le nombre d'ordonnances de CSO, le nombre d'hospitalisations et le nombre de visites à l'urgence pour MPOC. D'autres marqueurs de sévérité de la MPOC mesurés dans la période de 3 mois précédant le début d'un épisode de traitement ont aussi été considérés et incluaient le nombre de doses de BACA (une dose équivaut à 200 µg de salbutamol); le nombre de doses d'ipratropium (une dose équivaut 40 µg) et le nombre d'ordonnances d'antibiotiques pour MPOC (voir tableau 22) présentes dans la banque de données des services pharmaceutiques de la RAMQ. Un dernier marqueur de sévérité inclus dans cette étude était le fait de visiter un pneumologue en ambulatoire dans la période de trois mois précédant un épisode de traitement selon les réclamations inscrites dans la banque de données des services médicaux de la RAMQ.

Tableau 22. Liste des antibiotiques utilisés pour le traitement des EAMPOC

Classe	Dénomination commune	forme
Aminosides	gentamicine, tobramycine	Solution injectable
Céphalosporines	céphalexine	Suspension orale, capsule ou comprimé
	céfazoline sodique	Poudre injectable
	céfadroxil	Capsule
	céfuroxime sodique	Poudre injectable
	céfaclor	Suspension orale, capsule
	céfotaxime sodique	Poudre injectable
	ceftazidime	Poudre injectable
	ceftriaxone disodique	Poudre injectable
	cefixime	Suspension orale, comprimé
	ceftizoxime sodique	Poudre injectable
	céfuroxime axetil	Suspension orale, comprimé, granule
	cefprozil	Suspension orale, comprimé
β-lactames	céfépime	Poudre injectable
	céfoxitine sodique	Poudre injectable
	pivmécilliname	Comprimé
	imipénem/cilastatine sodique	Suspension pour perfusion I.V.
Macrolides	meropenem	Poudre injectable
	érythromycine	Suspension orale, comprimé
	clarithromycine	Suspension orale, comprimé
Pénicillines	azithromycine	Suspension orale, comprimé, poudre pour perfusion I.V
	ampicilline	Capsule, poudre injectable, suspension orale
	cloxacilline sodique	Capsule, suspension orale
	pénicilline g	Suspension injectable I.M., poudre injectable, comprimé
	phénoxy méthylpénicilline	Suspension orale, comprimé
	amoxicilline	Suspension orale, comprimé, capsule
	pipéracilline sodique	Poudre injectable
	amoxicilline/ clavulanate de potassium	Suspension orale, capsule
	pivampicilline	Suspension orale, capsule
	bacampicilline	Comprimé
	ticarcilline disodique/ clavulanate de potassium	Poudre Injectable I.V.
Quinolones	pipéracilline sodique/ tazobactam sodique	Poudre pour Perfusion I.V.
	ciprofloxacine	Suspension orale, comprimé, solution pour perfusion I.V
	moxifloxacine, levofloxacine	comprimé
Tétracyclines	gatifloxacine	Comprimé
	déméthylchlortétracycline	Comprimé

Classe	Dénomination commune	forme
	doxycycline	Comprimé, capsule entérique
	tétracycline	Suspension orale, comprimé, capsule entérique
Autres antibiotique	clindamycine	Capsule, solution injectable, suspension orale
	métronidazole	Comprimé, solution pour perfusion I.V
	vancomycine	Solution ou poudre injectable, comprimé
	triméthoprimé/ sulfaméthoxazole	Comprimé, suspension orale

4.2.6 Analyses statistiques

Le taux brut d'EAMPOC a été estimé pour chacun des huit régimes de traitement. Le taux brut d'EAMPOC correspond à la somme de toutes les exacerbations survenues sous un régime de traitement particulier divisé par la somme du personne-temps de tous les patients passé sous ce régime de traitement.

Des modèles de régression de Poisson ont également été effectués pour estimer les rapports de taux ajustés (*rate ratio*) d'EAMPOC comparant les patients avec le même nombre de médicaments d'appoint : 1) théophyllines versus CSI; 2) théophylline versus BALA; et 3) théophylline plus CSI versus BALA plus CSI. Les épisodes de traitement avec de la théophylline en ajout aux BALA ont été exclus de la comparaison en raison du petit nombre de patients sous ce régime de traitement. Une analyse de régression de Poisson suppose que les EAMPOC peuvent se produire de façon répétée, mais qu'elles se produisent de façon aléatoire, indépendamment l'une de l'autre.

Pour évaluer la relation dose réponse des CSI sur le risque d'EAMPOC une analyse a été effectuée comparant les utilisateurs de CSI ayant en moyenne $> 1000 \mu\text{g/jours}$ équivalents de béclométhasone, versus $\leq 1000 \mu\text{g/jours}$. Pour évaluer la relation dose réponse de la théophylline sur le risque d'EAMPOC, une autre analyse a été effectuée comparant les utilisateurs de théophylline avec une dose moyenne $< 200 \text{ mg/jour}$ aux utilisateurs avec une dose moyenne $\geq 200 \text{ mg/jour}$.

Toutes les variables potentiellement confondantes ont été incluses dans les modèles de régression de Poisson et les analyses ont été effectuées en utilisant la version du système SAS 8.2 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA).

4.3 Méthodologie du 2e article

Les certificats d'éthique pour cette deuxième étude se trouvent à l'annexe 5.

4.3.1 Devis

Un devis cas-témoins imbriqué dans une cohorte a été utilisé afin de répondre au deuxième objectif principal de cette thèse qui consistait à comparer le taux de mortalité toutes causes entre les utilisateurs de CSI en monothérapie ou en combinaison avec les BALA et les utilisateurs de BALA en monothérapie chez les patients âgés de 50 ans ou plus atteints de la MPOC. Ce devis permet d'analyser efficacement l'effet de l'exposition au médicament en fonction du temps sur le risque de décès, tout en ajustant pour des variables potentiellement confondantes pouvant varier dans le temps.³²⁷ La cohorte utilisée pour cet objectif était la même cohorte de patients atteints de MPOC identifiée à l'objectif précédant (voir la définition de la cohorte à la section précédente page 108). Les mêmes critères d'inclusion et d'exclusion ainsi que les critères de fin de suivi définis à la section précédente ont donc été appliqués.

4.3.2 Identification des cas et des témoins

De la cohorte de 36 492 patients atteints de MOPC présentée à la section précédente, tous les décès ont été identifiés. Pour chaque cas (décès), jusqu'à 37 témoins ont été choisis au hasard parmi tous les patients qui sont entrés dans la cohorte la même année que le cas et qui étaient encore en vie lorsque le décès est survenu. Avec cette stratégie d'échantillonnage (*density sampling*), un patient pouvait être sélectionné comme témoin pour plus d'un cas à des moments différents dans son suivi et un cas pouvait être sélectionné comme un témoin avant de devenir un cas. La date de décès du cas a été considérée comme sa date index et comme celle des témoins qui lui ont appariés. Un exemple de la sélection des cas et des témoins dans la cohorte est présenté à la figure 8.

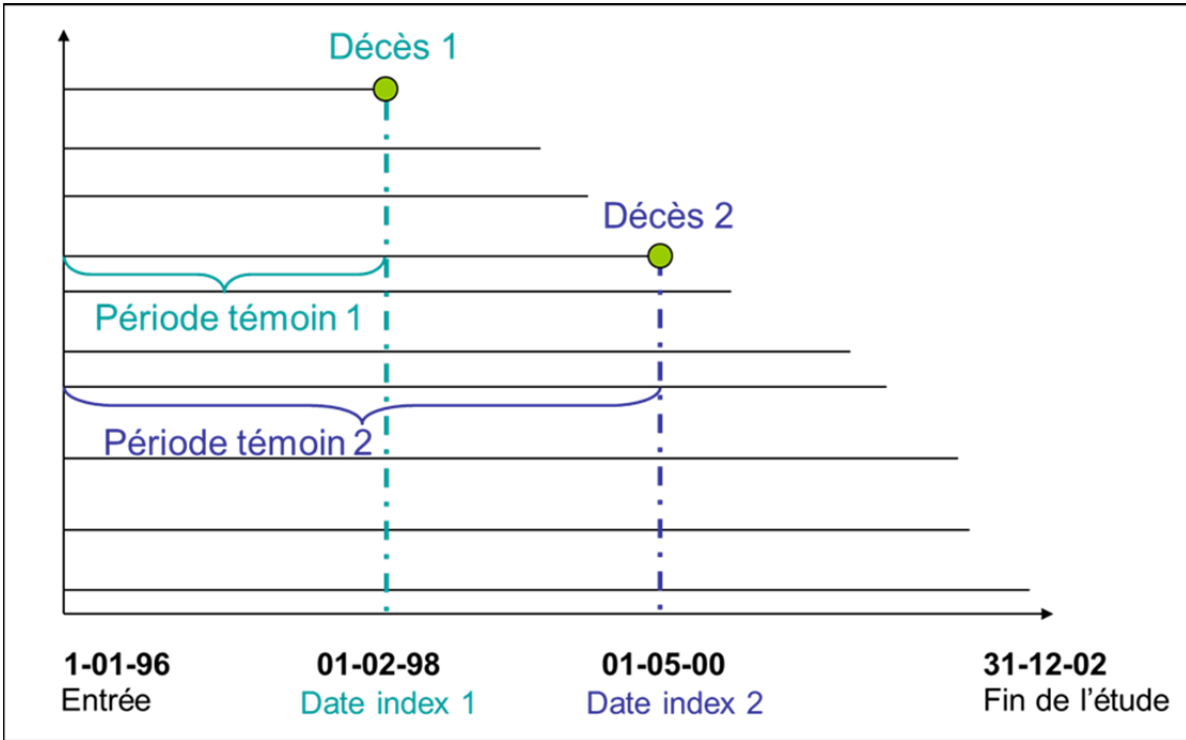


Figure 8. Exemple d'échantillonnage des cas et des témoins à l'aide de devis cas-témoins niché dans une cohorte

4.3.3 Exposition

L'exposition au traitement de MPOC a été évaluée à chaque fois qu'un patient a été sélectionné comme un témoin ou comme un cas dans la période de trois mois précédant la date index. Les patients ont été classés selon les quatre régimes de traitement suivant : CSI en monothérapie, BALA en monothérapie, CSI en combinaison avec une BALA, et aucun CSI ni BALA. Les dénominations communes de ces traitements sont présentées au tableau 20 à la page 110. Un patient était considéré comme un utilisateur d'une médication spécifique si une ordonnance servie de 30 jours ou plus pour le médicament en question avait été inscrite dans la banque de données des services pharmaceutiques de la RAMQ durant les trois mois précédant la date index. Un patient pouvait être classé dans un seul des quatre régimes de traitement durant ces trois mois précédant la date index. Les patients utilisant de la théophylline pendant cette période ont été exclus pour éviter de la confusion causée par l'utilisation de ce médicament et pour se concentrer sur la comparaison entre les CSI et les BALA. Cela implique que les patients pouvaient utiliser de la théophylline après l'entrée de la

cohorte, mais pas au cours des trois mois précédant la date index. La figure 9 illustre un exemple concret de l'évaluation de l'exposition à un traitement de MPOC pour la période de trois mois précédant la date index pour un patient

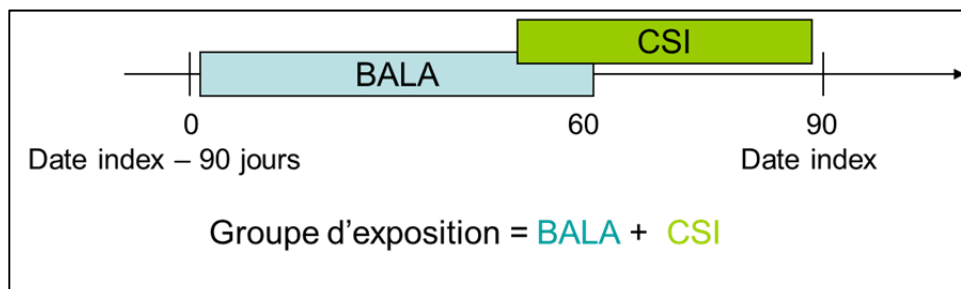


Figure 9. Évaluation de l'exposition à un traitement de MPOC pour les cas et les témoins

4.3.4 Variables potentiellement confondantes

Les variables potentiellement confondantes utilisées pour répondre à ce deuxième objectif sont sensiblement les mêmes que pour le premier objectif, mais évaluées à des moments différents puisqu'ici la date de référence n'est pas la date d'entrée dans la cohorte, mais plutôt la date index correspondant à la date de décès pour les cas et la date de sélection pour les témoins.

Plusieurs variables potentiellement confondantes ont été considérées à la date index telles que l'âge, le sexe, et le statut socioéconomique selon les critères d'admissibilité au régime d'assurance médicaments de la RAMQ (adhérent, bénéficiaire d'une aide financière de dernier recours, personne âgée avec SRG partiel ou maximal).

D'autres variables potentiellement confondantes mesurées dans l'année précédant la date index ont été prises en considération telles que le score de continuité des soins de Bice et Boxerman;³²⁵ le score de comorbidité de Von Korff;³²⁶ et la présence d'une hospitalisation toutes causes (excluant les hospitalisations avec code d'admission et principal pour MPOC qui sont considérées comme un marqueur d'EAMPOC). L'hospitalisation menant au décès, n'a pas été compilée si elle s'est produite dans les sept jours précédant le décès, puisque cette hospitalisation était dans le même chemin causal que le décès. De plus, afin d'ajuster pour la sévérité de la MPOC, des marqueurs d'EAMPOC ont été évalués au cours de l'année

précédant la date index tels que le nombre d'ordonnances de CSO inscrite à la RAMQ, le nombre d'hospitalisations et le nombre de visites à l'urgence pour MPOC inscrites à la RAMQ. L'hospitalisation pour MPOC menant au décès n'a pas été considérée.

D'autres marqueurs de sévérité de la MPOC mesurés dans la période de trois mois précédant la date index ont aussi été considérés et incluaient le nombre de doses de BACA; le nombre de doses d'ipratropium; la présence d'ordonnances d'antibiotiques pour MPOC (voir tableau 22) provenant de la banque de données des services pharmaceutiques de la RAMQ; et une visite médicale ambulatoire avec un pneumologue inscrite dans la banque de données des services médicaux de la RAMQ.

La probabilité de ne pas être hospitalisé dans les trois mois précédant la date index a également été mesurée afin d'ajuster pour le nombre de jours passés hors de l'hôpital. C'est-à-dire le nombre de jours non-hospitalités divisé par 91 jours. Cette probabilité représente la probabilité de recevoir une ordonnance puisque les médicaments dispensés lors d'une hospitalisation ne sont pas inscrits dans la banque de données des services pharmaceutiques de la RAMQ.

4.3.5 Analyses statistiques

Le taux de mortalité brut toutes causes a été évalué pour chacun des quatre régimes de traitement de MPOC à l'étude. Un modèle de régression logistique conditionnelle a été utilisé pour estimer les ratios de cotes (OR) bruts et ajustés de la mortalité toutes causes comparant les patients utilisant les CSI en monothérapie ou en combinaison avec un BALA aux patients utilisant les BALA en monothérapie. Un second modèle a été effectué pour comparer les taux de mortalité entre les utilisateurs de CSI combiné à un BALA aux utilisateurs de CSI en monothérapie.

Puisque selon la littérature les CSI augmentaient le risque de pneumonie,^{14, 148, 149, 157} le taux de mortalité pour une pneumonie utilisant les CSI en monothérapie ou en combinaison avec un BALA a été comparé aux patients utilisant les BALA en monothérapie par le biais d'un modèle de régression logistique conditionnelle afin de vérifier cette hypothèse. Un dernier modèle de régression a été effectué pour comparer les taux de mortalité pour une

pneumonie entre les utilisateurs de CSI combiné à un BALA aux utilisateurs de CSI en monothérapie.

Toutes les variables potentiellement confondantes ont été incluses dans les modèles et les analyses ont été effectuées à l'aide du logiciel de statistique SAS version 9.1 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA).

4.4 Méthodologie du 3e article

4.4.1 Devis et sources de données

L'objectif principal de cet article était de décrire le développement de la banque de données des médicaments délivrés en pharmacies communautaires pour les personnes couvertes par une assurance médicaments privée nommée reMed et de décrire la faisabilité du recrutement de ces personnes. Le développement de reMed a été décrit en détail à la section 4.1.3 de cette thèse portant sur les sources de données page 101.

L'objectif secondaire était de comparer à la fois les données sociodémographiques et les données reliées à la consommation des médicaments entre les participants de reMed et les résidents du Québec couverts par un régime d'assurance médicaments public et privé.

Afin de comparer les données sociodémographiques entre les participants de reMed et la population générale du Québec, cette étude descriptive a eu recours aux données de l'enquête sur la santé dans les collectivités canadiennes de Statistique Canada effectuée en 2005. Cette enquête transversale recueille des informations sur l'état de santé, l'utilisation des services de santé et les déterminants de la santé de plus de 130 000 Canadiens volontaires âgés de 12 ans ou plus. Les résultats publiés de cette enquête ont été utilisés afin de comparer les données portant sur l'âge, le sexe, le tabagisme et l'indice de masse corporelle (IMC, kg/m²) entre les participants de reMed et la population générale du Québec.^{328, 329} Cette comparaison a été effectuée pour s'assurer que les distributions du poids et du tabagisme représentaient bien le portrait de la population du Québec pour ces variables ; ces variables n'étant pas accessibles dans les banques de données administratives de la santé du Québec.

Les données sur les médicaments dispensés par les participants de reMed durant le projet pilote, soit du 15 mars 2007 au 14 mars 2008, ont été comparées aux données tirées du rapport déjà publié sur les tendances en matière de médicaments 2007 d'ESI Canada pour les résidents du Québec couverts par un régime d'assurance médicaments privé.^{330, 331} Express Scripts Canada est le nom officiel de ESI Canada, une société en commandite constituée en vertu des lois de l'Ontario (<http://www.express-scripts.ca/fr>). Cette entreprise fournit des services intégrés de gestion de régime d'assurance médicaments aux assureurs, aux tiers

administrateurs, aux promoteurs de régimes, aux assurées et au secteur public. Le traitement des demandes de règlement pour les médicaments et l'analyse des données sur les médicaments font partie des services offerts par cette entreprise. Ainsi, elle gère les réclamations de plus de 65 millions d'ordonnances de médicaments par année distribués aux Canadiens couverts par un régime privé d'assurance médicaments offert par de grandes compagnies d'assurance telles que SSQ Groupe Financier, Assurance Desjardins et plusieurs autres.

Afin de connaître s'il existe des différences au niveau de la consommation de médicaments et du coût des médicaments entre les régimes d'assurance médicaments privés et le régime d'assurance médicaments public de la RAMQ, les médicaments dispensés aux participants de reMed âgés entre 19 et 64 ans durant la phase pilote ont aussi été comparés aux statistiques annuelles de la RAMQ pour l'année 2007.³³² La comparaison a été faite avec les adhérents du régime public de la RAMQ (personnes de 64 ans ou moins, non-prestataire de l'aide financière de dernier recours) car ils représentent principalement des travailleurs, tout comme reMed, mais qui n'ont pas accès à une assurance privée ou collective via leur employeur ou l'employeur de leur conjoint.

4.4.2 Analyse des données

Les taux de participation chez les pharmaciens et les sujets admissibles pour participer à reMed ont été calculés. Les distributions du sexe et de l'âge des participants de reMed ont été comparées avec les non-participants. La distribution du tabagisme et de l'IMC des participants de reMed ont également été comparés aux distributions observées chez les résidents du Québec dans le cadre de l'enquête dans les collectivités canadiennes de Statistique Canada de 2005.^{328, 329} Pour le tabagisme, la comparaison a été limitée aux personnes âgées de 15 ans et plus et pour l'IMC la comparaison a été limitée aux personnes âgées de 20 à 64 ans pour correspondre avec les données publiées dans les rapports présentant les résultats de cette enquête de Statistique Canada.^{328, 329}

Les médicaments dispensés et enregistrés dans reMed entre le 15 mars 2007 et le 14 mars 2008, pour les 1 153 participants du projet pilote, ont été classés en fonction de leur classe thérapeutique qui représente une catégorie de médicaments similaires utilisés pour

traiter une condition spécifique. Les classes thérapeutiques ont été ordonnées selon la fréquence des ordonnances. Le coût moyen des ordonnances (coût de la molécule, la marge du grossiste et les honoraires du pharmacien) a été calculé en dollars canadiens pour chaque classe thérapeutique. Ces données de reMed ont ensuite été comparées aux données publiées correspondantes figurant dans le rapport sur les tendances en matière de médicaments 2007 de ESI Canada.³³¹

Pour cette même période d'étude, les ordonnances dispensées enregistrées dans reMed ont également été classées selon le nom de la molécule (nom générique) et ordonnées selon le coût moyen des ordonnances ayant le même nom générique. Les dix noms génériques ayant le coût le plus élevé parmi les participants de reMed ont été rapportés et comparés avec ceux trouvés dans le rapport de ESI Canada de 2007.³³⁰ De plus, le coût annuel moyen par patient pour chacun de ces dix médicaments a aussi été calculé.

Enfin, toujours pour cette même période d'étude, les médicaments dispensés et enregistrés dans reMed ont été classés en fonction des classes thérapeutiques retrouvées dans le rapport de statistiques annuelles de 2007 de la RAMQ pour une comparaison public/privé.³³² Ces classes thérapeutiques ont été ordonnées selon le nombre d'ordonnances dispensées et selon le coût moyen des ordonnances dans reMed pour chaque classe thérapeutique et ainsi comparées aux distributions retrouvées pour les adhérents de la RAMQ dans le rapport des statistiques annuelles de 2007.³³²

4.5 Méthodologie du 4e article

L'objectif de cet article était de comparer l'adhésion et la persistance aux CSI entre les Québécois asthmatiques qui ont une assurance médicaments privée et publique.

4.5.1 Devis et population à l'étude

Pour répondre à cet objectif une cohorte de patients couverts par un régime d'assurance médicaments privé a été sélectionnée entre le 15 mars 2008 et le 1^{er} mars 2011 à partir de reMed. Pour être inclus dans la cohorte, les patients devaient : 1) avoir reçu au moins une ordonnance de CSI en monothérapie ou en combinaison avec un BALA d'une durée de plus de 14 jours enregistrée dans reMed; 2) être âgés entre 20 et 64 ans; et 3) être assurés par un régime d'assurance médicaments privé l'année précédant l'entrée dans la cohorte et au moins 90 jours après l'entrée dans la cohorte. Une ordonnance d'une durée de plus de 14 jours de CSI était exigée pour entrer dans la cohorte afin d'éviter que les CSI aient été prescrits pour une autre indication que le traitement d'une maladie chronique telle que l'asthme. Une ordonnance de CSI d'une durée de 14 jours ou moins pourraient avoir été prescrite pour le traitement d'une infection des voies respiratoires supérieures (IVRS).³³³

Les patients étaient exclus : 1) s'ils avaient eu une ordonnance d'antibiotique dispensée dans les 14 jours précédant l'ordonnance de CSI (pour exclure les CSI prescrits pour une IVRS) et inscrite dans reMed; 2) s'ils avaient acheté un traitement pour une MPOC tels que la théophylline, l'ipratropium ou le tiotropium dans l'année précédant la cohorte entrée; et 3) s'ils étaient enregistrés pour une période inférieure à 90 jours dans reMed au 1^{er} mars 2011. Puisque les CSI pouvaient être prescrits pour plusieurs indications et que l'indication n'est pas incluse dans reMed, les critères d'inclusion et d'exclusion ont été sélectionnés pour inclure les patients souffrant d'asthme et exclure les patients souffrant d'IVRS et de la MPOC.

L'entrée dans la cohorte a été définie par la date de la première ordonnance de CSI ou de CSI en combinaison avec un BALA qui répondaient aux critères d'inclusion et d'exclusion après l'inscription du patient dans reMed. Le suivi du patient inclut dans cette étude s'est terminé lorsque le premier des événements suivants s'est produit : 12 mois de suivi; la date de fin d'étude soit le 1^{er} mars 2011; le passage au régime d'assurance médicaments public; et la date du 65^e anniversaire puisqu'à cet âge le patient bénéficie du régime public de la RAMQ. De plus, pour une minorité de patients, le suivi s'est terminé parce que leurs médicaments n'étaient plus enregistrés dans reMed pour une les raisons

suivantes : ils sont allés à une pharmacie dont le FSI n'était pas participant à reMed; il y a eu un changement d'assurance pour une assurance pour laquelle les réclamations des ordonnances ne se font pas de façon automatique directement à la pharmacie; ils sont décédés. Pour ces patients, le suivi s'est terminé si la période de temps sans aucune ordonnance enregistrée dans reMed était plus grande que deux fois le nombre moyen de jours entre les ordonnances inscrites dans reMed dans l'année précédant l'entrée dans la cohorte. La date de fin de suivi était alors immédiatement après la période de temps sans ordonnance ou six mois après la dernière ordonnance servie dans reMed si la période sans ordonnance était supérieure à six mois.

L'identification des ordonnances dans reMed a été faite à l'aide du code ATC (*Anatomical Therapeutic Chemical*). La liste des codes ATC pour les classes de médicaments utilisées dans cette étude se retrouve au tableau 23. Le système de classification ATC divise les médicaments en différents groupes selon l'organe, l'appareil ou le système sur lequel ils agissent et selon leurs propriétés chimiques, pharmacologiques et thérapeutiques.³³⁴ Les médicaments sont classés par groupes, à cinq niveaux différents. Le code ATC s'écrit sous le format LCCLLCC où L est une lettre et C un chiffre. La première lettre représente la région anatomique ciblée par le médicament et les deux chiffres suivants représentent l'action thérapeutique principale du médicament. Les deux lettres suivantes représentent le sous-groupe pharmacologique et chimique et les chiffres qui suivent différencient chaque molécule selon la substance chimique. Un aspect important du système de classification ATC tient au fait qu'un seul code peut être attribué à chaque médicament. Voici un exemple concret de la classification ATC

- R : Système respiratoire (1er niveau, groupe anatomique principal)
- R03 : Médicaments pour les maladies obstructives des voies respiratoires (2e niveau, sous-groupe thérapeutique)
- R03B : Autres médicaments inhalants pour les maladies obstructives des voies respiratoires (3^e niveau, sous-groupe pharmacologique)
- R03BA : Glucocorticoïdes (4^e niveau, sous-groupe chimique)
- R03BA01 : Béclométhasone (5^e niveau, substance chimique)

Tableau 23 : Classes ATC utilisées pour le traitement des maladies respiratoires

Traitement	Classe ATC
Antibiotiques dans le traitement des IVRS	J01CR02, J01FA10, J01FA01, J01DC04, J01DC02, J01FA09, J01FA15, J01AA02,

	J01MA12, J01MA14, J01MA15, J01MA02, J01CA04, J01DD08, J01DB05, J01DC10, J01CE02, J01CE10, J01XX08, J01EE01
ARTL	R03DC
BACA	R03AC
BACA/ipratropium	R03A4, R03AK03
BALA	R03AC12, R03AC13
CSI	R03BA sauf le DIN 02303671 (Omnaris)
CSI/BALA	R03AK06, R03AK07
CSI intra-nasaux	R01AD et DIN 02303671 (Omnaris)
CSO	H02AB sauf H02AB08 et H02AB01
Ipratropium et tiotropium	R03BB04, R03BB01
Théophylline	R03DA

ARTL = antagonistes des récepteurs de leucotriènes; BACA = β 2-agoniste à courte action; BALA = β 2-agoniste à longue action; CSI = corticostéroïdes inhalés; CSO = corticostéroïdes oraux; IVRS = Infection des voies respiratoires supérieures

Une deuxième cohorte d'utilisateurs de CSI couverts par le régime d'assurance médicaments public de la RAMQ a été sélectionnée à partir de la banque de données des services pharmaceutiques de la RAMQ entre le 15 mars 2008 et le 31 juillet 2010. Les mêmes critères d'inclusion et d'exclusion que pour la cohorte précédente ont été appliqués à l'exception que les patients devaient être couverts par le régime d'assurance médicaments de la RAMQ à titre d'adhérents pour l'année précédant l'entrée dans la cohorte et pour au moins 90 jours après l'entrée dans la cohorte. Tel que mentionné précédemment, les adhérents représentent principalement des travailleurs, tout comme reMed, mais qui n'ont pas accès à une assurance privée ou collective via leur employeur ou l'employeur de leur conjoint.

Pour cette cohorte, la date d'entrée a été définie par la date de la première ordonnance de CSI (seul ou en combinaison avec un BALA) dans la banque de données des services pharmaceutiques de la RAMQ qui répondait aux critères d'inclusion et d'exclusion après le 15 mars 2008 et avant le 31 juillet 2010. Les patients sélectionnés ont été appariés à la cohorte précédente. Pour chaque patient avec une assurance médicaments privée sélectionné à partir de reMed, jusqu'à 4 patients assurés par la RAMQ ont été choisis au hasard. Les critères d'appariement étaient : le sexe; l'âge (plus ou moins cinq ans) à l'entrée de la cohorte; le nombre de jours de suivi; si oui ou non une ordonnance de CSO, de CSI ou de BALA avait été servie dans l'année précédant l'entrée dans la cohorte; le nombre moyen de doses de BACA par semaine (0, 1 à 3 et > 3 doses) dans l'année avant l'entrée dans la cohorte; et si un BALA avait été ajouté au CSI à l'entrée dans la cohorte. La date de fin de suivi pour les patients de la cohorte

RAMQ a été déterminée par le premier des événements suivants rencontrés : 12 mois de suivi, la date de fin de l'étude soit le 31 juillet 2010, le passage à un régime d'assurance médicaments privé, le début des prestations d'aide financière de dernier recours, le 65^e anniversaire ou la mort. Il est à noter que la période de sélection des patients était plus longue pour les patients ayant une assurance médicaments privée (jusqu'au 1^{er} mars 2011) que chez les patients ayant une assurance médicament publique (jusqu'au 31 juillet 2010) puisque les données pour la RAMQ étaient disponibles seulement jusqu'à cette date lors de l'extraction et nous voulions augmenter la taille d'échantillon de la cohorte reMed.

4.5.2 Exposition

L'exposition de cette étude correspond au type de régime d'assurance médicaments soit privé ou public.

4.5.3 Issue

4.5.3.1 L'adhésion aux CSI

La première issue évaluée dans cette étude était l'adhésion aux CSI sur une période d'une année. L'adhésion aux CSI a été évaluée dans chaque cohorte en utilisant le PDC et le PPDC. Le PDC se calcule par le nombre de jours couverts par les CSI (la somme totale de la durée de toutes les ordonnances servies) divisé par le nombre de jours de suivi.^{274, 275} Le PDC suppose que les CSI ont été prescrits pour une utilisation quotidienne chronique et il reflète à la fois le comportement du patient et celui du médecin prescripteur. Le PPDC se définit comme le nombre de jours de CSI achetés divisé par le nombre de jours de CSI prescrit par le médecin (selon le nombre de renouvellements prescrits, peu importe s'ils ont été achetés ou non) pendant le suivi. Le PPDC estime davantage le comportement du patient, puisqu'il mesure l'adhésion du patient aux CSI qui ont été réellement prescrits sans supposer qu'ils ont été prescrits pour toute la durée du suivi.⁵⁰ Le PPDC peut aussi être utilisé pour vérifier si la non-adhésion des patients calculée avec le PDC est causée par la non-adhésion du médecin aux lignes directrices du traitement, c'est-à-dire la prescription des CSI correspondant à une prise quotidienne à long terme.⁵⁰

Voici un exemple du calcul de l'adhésion aux CSI mesurée à l'aide du PDC et du PPDC pour une période d'une année :

Un patient a acheté 6 ordonnances de CSI d'une durée de 30 jours chacune au cours d'une année. À l'achat de la première ordonnance, il lui restait 5 renouvellements résiduels au dossier.

PDC = nombre de jours de médicaments achetés / nombre de jours de suivi

$$\text{PDC} = 6 \times 30 / 365 = 49 \%$$

PPDC = nombre de jours de médicaments achetés / nombre de jours couverts par les ordonnances

$$\text{PPDC} = 6 \times 30 \text{ jours} / 30 + 5 \times 30 = 100 \%$$

4.5.3.2 La persistance aux CSI

La persistance a été estimée sur une période maximale d'une année pour les patients ayant un suivi d'au moins 90 jours. Elle a été définie comme le fait d'avoir reçu au moins une ordonnance de CSI seul ou en combinaison avec un BALA tous les 60 jours. La date d'arrêt du traitement (non-persistance) correspondait à la date de la dernière ordonnance dispensée (date où l'ordonnance a été dispensée plus la durée de celle-ci) plus 60 jours

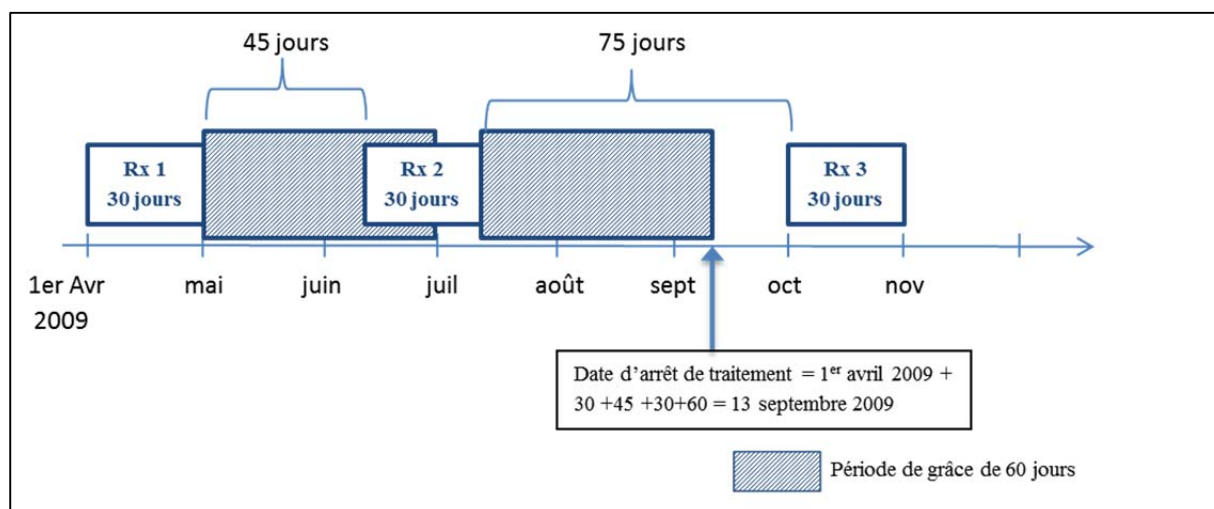


Figure 10. Schématisation du calcul de la persistance

4.5.4 Variables potentiellement confondantes et facteurs déterminants de l'adhésion

Les facteurs déterminants de l'adhésion considérés comme variables potentiellement confondantes dans cette étude étaient : le sexe; l'âge (< 45 ans versus 45-64 ans); la région de résidence (rural ou urbain); et le type de CSI à l'entrée dans la cohorte (CSI en monothérapie, CSI et BALA dans le même inhalateur ou CSI et BALA en deux inhalateurs séparés)^{44, 252} Plusieurs marqueurs de sévérité de l'asthme et de la maîtrise de l'asthme ont également été évalués dans l'année précédant l'entrée dans la cohorte soient : la présence d'ordonnances de CSO, BALA, ARLT, et de CSI intra-nasaux; et le nombre moyen de doses de BACA par semaine (aucune, 0 > à 3, ou > 3 doses).⁴⁴ En dernier lieu, d'autres facteurs pouvant être considérés comme des déterminants de l'adhésion et de la persistance incluait aussi des marqueurs de comorbidité mesurés à l'aide des ordonnances dispensées pour traiter l'inflammation chronique,²⁵² l'anxiété, la dépression, les troubles liés à l'hyperacidité, l'hypertension, les maladies cardiovasculaires et le diabète selon la classe ATC (voir le tableau 24 pour les différents code ATC utilisés) et le nombre total de médicaments différents achetés dans l'année précédant l'entrée dans la cohorte.

Tableau 24 : Classes ATC utilisées pour les différentes comorbidités

Comorbidité	Classe thérapeutique	Code ATC	Exceptions
Hypertension	Inhibiteurs Rénine-Angiotensine	C09****	
	Bloqueurs canaux calciques	C08****	C08CA05
	Bêtabloquants	C07****	C07AA05, 06, 07 C07AB07, 09 C07AG**
	Diurétiques	C03****	C03BA08 C03AA01 C03CA02 C03DA** C03CC**
	Hypotenseurs	C02****	C02AA** C02CC** C02DD** C02KX**
	Urologie	G04AA01	
	Divers	V03AA01	
Autres maladies cardiovasculaires	Thérapie cardiovasculaire	C01****	
	Bêtabloquants	C07AA05, 06, 07 C07AB07, 09 C07AG**	
	Diurétiques	C03BA08 C03AA01 C03CA02 C03DA** C03CC**	
	Hypolipémiant	C10****	
Diabète	Antidiabétiques	A10****	
Anxiété	Anxiolytiques	N05BA** N05BE** N05CD** N05CD**	N05BA05
	Dérivés de benzodiazépine	N03AE01	
Dépression	Antidépresseurs	N06A*** N06CA**	N06AX02
Troubles gastro-intestinaux	Anti-acides	A02****	A02AA01
Inflammation chronique	Anti-inflammatoires	M01A**	M01AE12 M01AG01

4.1.6 Analyses statistiques

Les caractéristiques des patients ont été comparées entre les patients couverts par une assurance médicaments privée et les patients couverts par l'assurance médicaments publique de la RAMQ à l'aide de statistiques descriptives (test de t et test de Khi-deux). Le PDC et le PPDC moyens ainsi que leur intervalle de confiance ont été estimés pour chaque cohorte. Le PDC et le PPDC ont été comparés entre les patients couverts par une assurance médicaments privée et les patients couverts par l'assurance médicaments publique de la RAMQ en utilisant des modèles de régression linéaire pour tous les patients et pour les nouveaux utilisateurs de CSI (aucune ordonnance de CSI dans l'année précédant l'entrée de la cohorte). Pour chaque cohorte, la persistance a été estimée à l'aide d'une courbe de Kaplan-Meier chez les nouveaux utilisateurs de CSI sur une période d'une année. La discontinuation aux CSI a été comparée entre les patients couverts par une assurance médicaments privée et les patients couverts par l'assurance médicaments publique de la RAMQ en utilisant des modèles de régression de Cox. Une stratégie de sélection *backward* a été utilisée pour trouver des modèles réduits à partir de modèles complets qui incluaient toutes les variables potentiellement confondantes, en enlevant à chaque étape la variable la moins significative, et en réintroduisant dans les modèles les variables qui ont agi en tant que facteurs de confusion (c'est-à-dire que la différence de moyennes des mesures d'adhésion associées au type de l'assurance médicaments a été modifiée par 5 % ou plus^{335, 336}) Les variables qui n'ont pas été retenues comme des facteurs de confusion, mais qui étaient associés de façon significative avec les mesures d'adhésion (valeur $p < 0,05$) ont été maintenues dans le modèle. Les analyses ont été effectuées à l'aide du logiciel de statistique SAS version 9.1 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA).

Chapitre 5. Résultats

Les résultats de recherche des quatre objectifs principaux de cette thèse sont présentés dans les articles suivants :

Article 1

Cyr M-C, Beaudesne M-F, Lemièrre C, Blais L. Effect of theophylline on the rate of moderate to severe exacerbations among patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Br J Clin Pharmacol.* 2007; 65(1): 40–50.

Article 2

Cyr M-C, Beaudesne M-F, Lemièrre C, Aaron SD, Blais L. Effects of inhaled Corticosteroids in monotherapy or combined with Long-Acting β 2-Agonists on mortality among patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Pharmacother.* 2010;44(4): 613-22.

Article 3

Cyr M-C, Blais L, Bérard A., Lalonde L, Moisan J, Perreault S, Rahme E. The use of prescribed medications among residents of Quebec covered by a private drug insurance plan: results from the reMed pilot study. Soumis pour publication

Article 4

Cyr M-C, Beaudesne MF, Lemiere C, Blais L. Comparison of the adherence and persistence to inhaled corticosteroids among adult patients with public and private drug insurance plans. *J Popul Ther Clin Pharmacol.* 2013;20(1):e26-41.

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

5.1 Article 1 : Effect of theophylline on the rate of moderate to severe exacerbations among patients with chronic obstructive pulmonary disease.

Article publié dans le journal *Br J Clin Pharmacol*. 2007; 65(1): 40–50.

© 2007, *British Pharmacological Society, Blackwell Publishing*.

Reproduit avec la permission des co-auteurs et de l'éditeur

Effect of theophylline on the rate of moderate to severe exacerbations among patients with chronic obstructive pulmonary disease.

Marie-Christyne Cyr, BSc.A ¹

Marie-France Beauchesne, PharmD^{1,2}

Catherine Lemièrre, MD ^{1,2}

Lucie Blais, PhD. ^{1,2}

¹ Faculty of Pharmacy, University of Montreal, Montreal, Quebec, Canada.

² Research Center, Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal, Montreal, Quebec, Canada.

Short running head: Theophylline and COPD exacerbations

Keywords : administrative database, COPD, cohort study, exacerbations, theophylline.

Word count : 4563

Number of tables and figure: 5 tables and 1 figure

What this paper adds statement

What is already known about this subject?

Despite active research, none of the existing medications used to treat COPD has been shown to modify the long-term decline in lung function. Theophyllines have been recognized for their bronchodilating effects and anti-inflammatory properties, but at the same time theophyllines are associated with the risk of adverse events due to their narrow therapeutic range and potential for drug interactions. To our knowledge, no study has investigated the effects of theophylline on outcomes that can reflect the overall morbidity of COPD patients

What this study adds?

The use of theophyllines was found to be associated with a reduction in the rate of COPD exacerbations as compared to long-acting beta₂-agonists among COPD patients. Theophyllines could be seen as an interesting alternative in the treatment of COPD since they are much less expensive than long-acting beta₂-agonists, and from the patient's perspective, an oral formulation might be easier to take than an inhaled formulation.

Effect of theophylline on the rate of moderate to severe exacerbations among patients with chronic obstructive pulmonary disease.

Abstract

Aim: The effectiveness of theophyllines in real clinical practice on moderate to severe exacerbations has rarely been evaluated.

Methods: A cohort of 36 492 COPD patients aged 50 years or more was reconstructed from the health administrative databases of the province of Quebec, Canada, between January 1st, 1995 and December 31st, 2002 to compare users of theophyllines, to users of inhaled corticosteroids (ICS) and users of long-acting beta₂-agonists (LABA) on their rate of moderate to severe COPD exacerbations.

Results: Users of theophyllines were found to be less likely than users of LABA (crude rates: 84 vs. 91 per 100 patient-years, adjusted RR = 0.89, 95% CI 0.84-0.95) and users of theophyllines plus ICS were found to be less likely than users of LABA plus ICS (crude rates: 114 vs. 112 per 100 patient-years, adjusted RR = 0.89, 95% CI 0.87-0.92) to have moderate to severe COPD exacerbations. Users of theophyllines were found to be more likely than users of ICS to have a COPD exacerbation (crude rates: 84 vs. 77 per 100 patient-years, adjusted RR = 1.07, 95% IC 1.04-1.10), and this association was even stronger among patients who had at least three exacerbations in the year prior to cohort entry, (crude rates: 273 vs. 213 per 100 patient-years, adjusted RR = 1.28, 95% IC 1.19-1.38).

Conclusion: The use of theophyllines was found to be associated with a reduction in the rate of COPD exacerbations among all COPD patients, but was found to be less effective than ICS among patients with frequent exacerbations.

Introduction

In Canada, chronic obstructive pulmonary disease (COPD) affects 4.3% of adults aged 35 years or more, making it the fourth common cause of illness and death [1] Worldwide, COPD is also the fourth leading cause of death [2] and the 12th leading cause of disability [3]. Acute exacerbations are the most frequent cause of hospital admissions and death among COPD patients [4].

Unfortunately, recent guidelines for the diagnosis, management and prevention of COPD report that none of the existing medications for COPD has been shown to modify the long-term decline in lung function [5]. Although the goals of COPD management include the prevention of disease progression and the reduction of mortality, they also include symptoms relief, treatment and prevention of exacerbations, and the improvement of health status [5]. The step care approach proposed by the Global Initiative for Chronic Obstructive Disease treatment guidelines (GOLD) recommend theophyllines as the third-line of treatment when symptoms are still persistent despite treatment with short and long-acting inhaled bronchodilators [5]. The recommendation for inhaled corticosteroids (ICS) use is more restricted, being recommended only for patients with frequent exacerbations, since their efficacy to improve lung function has been shown to be limited, while they have been shown to reduce the risk of exacerbations [6-8]. In the ISOLDE trial, the annual rate of exacerbations among moderate to severe COPD patients was 1.90 (SD, 2.63) for placebo group and 1.43 (SD, 1.93) for patient on ICS after three years of treatment [7]. In this RCT, an exacerbation was defined as worsening of respiratory symptoms that required treatment with oral corticosteroids or antibiotics, or both [7].

Theophyllines have been recognized for their bronchodilating effects since early 1950's but have recently been shown to have also anti-inflammatory properties in patients with asthma [9]. Several clinical trials have shown that theophyllines improve lung function and dyspnea [10;11] in patients with COPD. Theophyllines may also improve mucociliary clearance [12;13] cardiovascular function [14], gas exchange [15] and exercise capacity [14]. Despite these proven clinical benefits, the use of theophyllines in the treatment of COPD has decreased over the past years [15], mainly due to its narrow therapeutic range and potential for drug interactions [5]. At the same time, the use of ICS in the treatment of COPD has increased dramatically [16], despite the guidelines recommendations and the lack of scientific evidence to demonstrate their efficacy to reduce disease progression [6-8;17-19].

As in many chronic diseases, there is in the treatment of COPD, an important gap between the guidelines' recommendations and the use of prescribed medications in clinical practice [16;20]. This situation commends the evaluation of drug effectiveness in the real clinical practice, since guidelines' recommendations are mainly based on the results of randomized control trials that might not be easily generalized into practice. To our knowledge, there is no study comparing the effectiveness of theophyllines with other available treatment options to reduce the risk of COPD exacerbations in clinical practice. We therefore conducted a large population-based cohort study to evaluate and compare the rate of moderate to severe COPD exacerbations between users of oral theophyllines, inhaled corticosteroids (ICS) and long-acting inhaled beta₂-agonists (LABA) among patients aged 50 years or more.

Methods

Source of data

This study used claims data from the health administrative database of the Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ) and data from the MED-ECHO database from the Canadian province of Québec. During the study period, close to 97 % of elderly (more than 874 000 persons aged 65 years and over) and 508 000 persons aged between 50 and 64 years old [21] were covered by the RAMQ medical services plan and the drug plan. The RAMQ Prescriptions Drugs Database contains information on prescriptions filled at community pharmacies, i.e. name, dose, form, quantity of medication dispensed, date and duration of prescription, as well as the identification and the specialty of the prescribing physician. The RAMQ Medical Services Database contains claims data on medical services dispensed either at hospitals, emergency departments or medical clinics, i.e. date of service, where the service was dispensed, diagnosis coded with ICD-9 codes, as well as, specialty and identification of the treating physician. The RAMQ database also contains patients' socio-demographic data, such as age, gender and date of death, as well as a variable indicating whether a patient is receiving social assistance or a supplement added to the Old Age Security pension. The MED-ECHO database contains information on all admissions to acute care hospitals in Québec, such as the date of admission, length of stay, diagnosis coded with ICD-9 codes (admission, principal and secondary), identification of hospital and treating physician. The RAMQ and MED-ECHO databases were linked using an encrypted unique patient's identifier included in all databases. The RAMQ and MED-ECHO databases have been used extensively for epidemiological studies, and the information related to

medications has been proven valid and comprehensive [22-24]. Moreover, medical diagnoses related to COPD recorded in the RAMQ Medical Services database have been found to be valid for research purposes [25].

Study population and design

From the RAMQ databases we selected a large cohort of COPD patients aged 50 years or more between January 1, 1995 and December 31, 1999. To be included in the cohort, patients should have: 1) filled at least six prescriptions of a short-acting inhaled beta₂-agonists (epinephrine, orciprenaline, salbutamol, terbutaline, fenoterol or pirbuterol) or of an ipratropium bromide in the year preceding cohort entry (six prescriptions per year of inhaled bronchodilator correspond to 3.6 inhalations per day, on average, which is based on the recommended minimum dose of 2 inhalations qid when needed [5]); 2) received at least one medical service for COPD (service billed for the following ICD-9 diagnostic codes: chronic bronchitis codes 491.0, 491.1, 491.2, 491.8 and 491.9; emphysema codes 492.0, 492.8, and chronic airway obstruction code 496) in the year preceding cohort entry; and 3) been covered by the RAMQ drug plan for at least one year prior to-cohort entry. Patients were excluded if they received oral corticosteroids as a continuous therapy (at least six filled prescriptions of 28 days or more, or at least 21 filled prescriptions regardless of the duration), were hospitalised for more than 30 days in one hospitalization (because we did not have information on medication in RAMQ database when patients were hospitalised) or received any medical service for asthma (ICD-9 codes 493) in the year preceding cohort entry. Corticosteroids dependent patients were excluded since this treatment might have been prescribed for another disease than COPD and continuous use of oral corticosteroids would preclude the evaluation of our main outcome which is based on markers of COPD exacerbations, such as a filled prescription of oral corticosteroids. Cohort entry was defined as either January 1st, 1996, 1997, 1998, 1999 or 2000. Patients were followed for a maximum of seven years. Follow-up was stopped either when patients reached the end of the study period, i.e. December 31st, 2002 or died. Patient were also censured if they quit the RAMQ drug plan insurance, received one asthma diagnosis, were hospitalized for more than 30 days or started a continuous therapy of oral corticosteroids because these events would preclude the evaluation of our main outcome. Data on medical and pharmacy services were obtained one year before cohort entry and during study follow-up.

Assessment of exposure

Follow-up time was divided into treatment episodes. A treatment episode was defined by the number of consecutive days a patient remained under the same treatment regimen. No minimum was required as to the duration of a treatment period for inclusion in the analysis. The duration of a treatment period was based on the duration of the filled prescriptions and we allowed a delay of two times the duration of the prescription between renewals before considering that a patient had stopped his treatment. Each treatment episode was classified into one of seven treatment regimens for COPD based on filled prescriptions. The first regimen was formed of short-acting inhaled beta₂-agonists (SABA) and/or ipratropium bromide only. For all the other regimens, there was at least one medication added to the short-acting inhaled beta₂-agonists and/or ipratropium bromide and one to three adjuvant therapies, i.e. theophyllines (aminophylline, theophylline or oxtriphylline in oral formulation); ICS (beclomethasone, triamcinolone, flunisolide, budesonide or fluticasone); LABA (salmeterol or formoterol); theophyllines and ICS concurrently; ICS and LABA concurrently; and theophyllines, ICS and LABA concurrently. Patients remained in a treatment episode until they added another medication to their treatment regimen, switch, stop a medication or reached the end of the study follow-up. Patients could thus contribute to more than one episode of treatment during the study follow-up. An example of the assessment of exposure for a patient during the entire follow-up is presented in figure 1.

Outcome

The main outcome was the rate of moderate to severe COPD exacerbations, i.e. the number of exacerbations divided by the person-days during episodes of a specific COPD treatment regimen. An episode was defined by the number of consecutive days a patient remained under the same treatment regimen. An exacerbation was defined either as a filled prescription of oral corticosteroids, a visit to an emergency department for COPD or a hospitalization for COPD (admission or principal ICD-9 codes equal to 491.x, 492.x or 496). Only one single exacerbation was considered if more than one marker of exacerbation (prescription of oral corticosteroids, ED visits for COPD or hospitalizations for COPD) occurred within a period of 15 days.

Potential confounders

Potential confounders included patient's age at cohort entry, gender, socio-economic status (poor [receiving social assistance or receiving Guaranteed Income Supplement added to the Old Age

Security Pension] versus others) and the calendar year of cohort entry (to adjust for prescribing habits that may vary over time). We also included potential confounders measured in the year prior to cohort entry, such as a medication-based co-morbidity score [26] and a medical visit-based continuity of care score [27]. Markers of COPD severity included the number of prescriptions of oral corticosteroids, ED visits for COPD and hospitalizations for COPD in the year prior to cohort entry, as well as a medical visit with a respiratory physician, the average daily dose of short-acting inhaled β_2 -agonist and ipratropium bromide (one dose equal 2 inhalations) and the number of prescriptions of antibiotics for COPD filled in the three-months prior to each specific treatment episode.

Statistical analysis

The crude rate of moderate to severe COPD exacerbations was estimated for all treatment regimens. We also performed Poisson regression models to estimate the adjusted rate ratios of moderate to severe COPD exacerbations comparing patients who had regimens with same number of adjuvant therapies: 1) theophyllines versus ICS; 2) theophyllines versus LABA; and 3) theophyllines plus ICS versus LABA plus ICS. Treatment episodes with theophyllines plus LABA were excluded from the comparison due to the small number of patients under this treatment regimen. All comparisons were performed twice, once among all COPD patients and secondly among patients who had three exacerbations of COPD or more in the year prior to cohort entry. This stratification was done to be coherent with the Canadian guidelines which recommends regular use of ICS only in patients with moderate to severe COPD who have three or more acute exacerbations per year [28]. Other Poisson regression models were used to obtain adjusted rate ratios for COPD exacerbations in association with the average daily doses of theophyllines and ICS. All potential confounder variables were included in the models and analyses were carried out using the SAS system version 8.2 (SAS Institute Inc, Cary, NC, USA).

Results

The cohort was formed of 36 492 COPD patients who met the eligibility criteria. The mean age at cohort entry was 73 years, 61.5% of patients were male and patients were followed on average for 2.4 years. A total of 3040 patients had three or more COPD exacerbations in the year prior to cohort entry and were followed on average for 1.5 years. The baseline characteristics of the study patients are

summarized in table 1. Among study patients, we observed that 22.9% had at least one treatment episode with theophyllines during the study follow-up and 63.7% had at least one treatment episode with ICS. The most commonly prescribed theophyllines were theophylline in long-acting formulation (84.0%) and the average daily dose of theophyllines was 346 mg (SD, 204). COPD patients had, on average, a high comorbidity score of 8.9 (SD, 4.1). The prescribed ICS were fluticasone (50.9%), beclomethasone (39.4%) and budesonide (17.2%) and the average daily dose of ICS was 818 µg (SD, 554) beclomethasone equivalent. A total of 37.9% patients received at least one prescription of oral corticosteroids, 29.0% had at least one visit to an emergency department for COPD and 19.2% were hospitalized for COPD in the year prior to cohort entry.

Similar socio-demographic characteristics were observed among patients with three or more exacerbations in the year prior to cohort entry. In this sub-group of patients, the most commonly prescribed theophylline was also in the long-acting formulation (89%) and the average daily dose was 377 mg (SD, 206). The average daily dose of ICS was 1001 µg (SD, 579) beclomethasone equivalent. However, these patients appeared to have severe COPD since a larger proportion of them had prescriptions of oral corticosteroids (77.9% filled more than three prescriptions), an emergency department visits for COPD (70.3%) and a hospitalization for COPD (54.7% had at least one hospitalizations) in the year prior to cohort entry. Furthermore, they used more doses of SABA and ipratropium bromide per day and filled more antibiotics for COPD before their entry in the cohort.

The table 2 shows the characteristics of all study patients according to compared treatment regimens. Patients using theophyllines alone or in addition to ICS had a slightly higher score of continuity of care than other patients. Patients using ICS had slightly more co-morbidity than patients using other treatment regimens. Furthermore, on average, patients treated with theophyllines alone or in addition to ICS used more SABA prior to treatment initiation than patients treated with other drug regimens. Patients treated with LABA alone or in addition to ICS used more ipratropium bromide and were more likely to visit a respiratory physician prior to treatment initiation than patients treated with other drug regimens. Similar patterns were observed among patients with three or more exacerbations in the year prior to cohort entry (table 3), but they used more SABA, ipratropium bromide and antibiotics for COPD prior to treatment initiation than other patients.

Table 4 displays the crude rate of moderate to severe COPD exacerbations and this rate found to be higher among patients with two adjuvant therapies (users of theophyllines plus ICS or users of LABA plus ICS) than patients with only one adjuvant therapy. For example, among users of

theophyllines in monotherapy the rate of filled prescriptions of oral corticosteroids was 72 per 100 patient-years (4 432 filled prescriptions divided by 6 156 patient-years) and was lower than the rate among users of theophyllines plus ICS which was of 118 filled prescriptions of oral corticosteroids per 100 patient-years.

Among patients with three or more exacerbations in the year prior to cohort entry, we observed that the rate of moderate to severe COPD exacerbations was higher among patients treated with theophyllines (alone or in addition to ICS).

The results of the Poisson regression analysis presented in table 5 show that all users of theophyllines were found to be significantly 7% more likely to have a moderate to severe COPD exacerbation than users of ICS (adjusted RR = 1.07, 95% CI: 1.04 to 1.10). However, in this model, users of theophyllines were found to be significantly 11% less likely to have moderate to severe COPD exacerbations than users of LABA (adjusted RR = 0.89, 95% IC: 0.84-0.95). A similar association was observed when theophyllines were added to ICS and compared with LABA plus ICS (adjusted RR = 0.89, 95% IC: 0.87-0.92). From this Poisson regression model we also observed that women were significantly less likely than men to have an exacerbation, that for every increase of one unit in the score of co-morbidity the risk of exacerbations increased by 5% (crude RR = 1.05; 95% CI: 1.046-1.050) but this association was not found to be statistically significant when we adjusted for other co-variables (adjusted RR = 1.001; 95% CI: 0.999 – 1.003), while patients with markers of disease severity were more likely to have an exacerbation. Patients had an increased risk of having an exacerbation as they increased their daily doses of SABA taken in the three months prior to an episode of treatment (13% increase for 2 to 3 doses and 32% increase for more than 3 doses). Also, patients were more likely to have an exacerbation if they used two or more doses of ipratropium bromide per day (24% for 2 to 3 doses and 34% for more than 3 doses) or filled antibiotic prescriptions for COPD in the three months prior to an episode of treatment.

Among patients with three or more COPD exacerbations in the year prior to cohort entry, ICS were associated with a reduced risk of COPD exacerbations compared with theophyllines (adjusted RR = 0.78, 95% CI: 0.72 to 0.84; table 3), no other significant difference was found for the other treatment comparison.

Poisson regression models were performed to investigate the effect of the daily dose of theophyllines and ICS on the rate of exacerbations. The dose was not found to be significantly

associated with the risk of exacerbations when theophyllines were prescribed in monotherapy, but was when theophyllines were added to ICS (adjusted RR = 0.87; 95% CI: 0.80-0.94, 201-300 mg versus \leq 200 mg, adjusted RR = 0.78; 95% CI: 0.74-0.83, > 300 mg versus \leq 200 mg). On the other hand, the dose of ICS (\leq 1000 versus > 1000 μ g per day in beclomethasone-equivalent), given in monotherapy or in addition to theophyllines, was not found to be significantly associated with the risk of exacerbations (adjusted RR = 0.99; 95% CI = 0.96 – 1.0) in monotherapy (adjusted RR = 1.04; 95% CI: 1.01-1.07) in addition to theophyllines).

Discussion

In the entire cohort, COPD patients treated with theophyllines (either alone or in addition to ICS) were found to be less likely to have moderate to severe COPD exacerbations than patients treated with LABA (either alone or in addition to ICS). However, users of theophyllines, particularly those with frequent past COPD exacerbations, were found to be more at risk of exacerbations than users of ICS.

A review of 20 randomized controlled trials (RCT) concluded that oral theophyllines improve lung function because they increase central respiratory drive, respiratory muscle performance, arterial blood gas tensions and ventilatory capacity [29]. This systematic review also reported that patients preferred theophyllines to placebo and concluded that theophyllines remain an important option in the management of COPD, but their benefits have to be weighed against their risk of adverse effects [29]. While many RCT have shown that theophyllines are relatively weak bronchodilators, an advantage of theophyllines is that their systemic administration may have effects on small airways, may reflect in a reduction of the hyperinflation, a reduction in dyspnea and an improvement in exercise performance [30]. Theophyllines can also improve mucociliary clearance and this beneficial action may complement their effects on bronchoconstriction and respiratory muscle dysfunction in patients with chronic bronchitis [12;13]. Theophyllines are also non-selective phosphodiesterase (PDE) inhibitors. This effect, may account for a part of their efficacy [31]. Moreover, theophyllines may increase responsiveness to ICS, avoid steroid resistance and allow ICS to suppress the chronic inflammation in COPD patients [32]. This might explain why theophyllines added to ICS were more effective than LABA added to ICS to reduce the rate of exacerbations. However, RCTs have showed that patients treated with LABA [33;34] or LABA plus ICS [35] had a significant greater improvement in lung function (FEV₁, FVC and morning PEF), higher percentage of symptom-free (cough, wheezing and

shortness of breath) days and used less rescue medications (salbutamol or albuterol) than patients treated with theophyllines [33;34;36] or theophyllines plus ICS [35].

Our study is the first to investigate the association between theophyllines and moderate to severe COPD exacerbations as the primary outcome. To our knowledge, only one RCT evaluated and compared the frequency of moderate to severe COPD exacerbations as a secondary efficacy outcome between formoterol and oral, slow-release theophylline [33]. In this RCT, the mean percentage of patients receiving additional therapy for COPD exacerbations (corticosteroids, antibiotics or oxygen) during the follow-up was lower among patients receiving theophyllines (20%) than among patients receiving 12 µg of inhaled formoterol (32%) or 24 µg of inhaled formoterol (23%). The number of COPD-related hospitalizations was also lower among the theophylline group (6) than in the 12 µg inhaled formoterol group (10) but was similar to the number found in the 24 µg inhaled formoterol group (5). In our study, we found a 11% reduction in the risk of moderate to severe exacerbations comparing users of theophyllines to users of LABA.

Our study results on the effectiveness of ICS to reduce moderate to severe exacerbations particularly among patients with frequent past exacerbations confirm the results of previous RCTs [10;11]. In the ISOLDE trial, Burge et al. found a significant reduction of 25% in the rate of exacerbations comparing users of fluticasone propionate (ICS) to placebo ($p = 0.026$) among patients with moderate to severe COPD. In our study, we found a 22% reduction in the risk of moderate to severe exacerbations comparing users of ICS to users of theophyllines among patients with frequent past exacerbations. Our data support the recommendations made by the Global Initiative for Chronic Obstructive Disease treatment guidelines indicating that ICS should be considered in patients with moderate-to-severe chronic obstructive pulmonary disease who experience frequent exacerbations [5].

This study has several strengths, namely a large sample size, a cohort representative of the population of COPD patients, a long follow-up of up to 7 years and details about pharmacologic treatments taken during all these years. This study also avoids recall bias by the use of administrative database. On the other hand, our study has some limitations inherent to the use of administrative databases. First of all, the diagnosis of COPD was not confirmed with spirometric measures. Consequently, we assumed that patients had COPD at cohort entry if they received at least one medical service for COPD and filled at least six bronchodilator prescriptions in the year preceding cohort entry. However, given that bronchodilator treatments are also commonly used for asthma, we excluded all patients who received a medical service for asthma in the year preceding cohort entry. A previous

validation study showed that the RAMQ databases were accurate to distinguish COPD from asthma [25]. Secondly, the diagnosis for hospitalizations and emergency visits were based on the diagnoses recorded in the RAMQ and MED-ECHO databases, and were not validated with the medical chart. Thirdly, the exposure to treatment was based on dispensed prescriptions, which might not correspond exactly to the intake of the medications. Fourthly, we censored patients with a hospital stay of more than 30 days because in the RAMQ database there is no information on prescriptions dispensed in hospital and it is thus not possible to measure drug use. We also censored patients who initiated a continuous therapy with oral steroids because it would have come difficult to evaluate our primary outcome, COPD exacerbations, which is defined, at least in part, on the use of oral corticosteroids. However, a hospital stay of more than 30 days or the beginning of a continuous oral steroids therapy might reflect the development of a more severe disease. To investigate whether censoring of patients had an impact on the study results, we conducted a sensitivity analysis in which we did not apply any censoring. The uncensored analysis gave similar results than the censored analysis presented in the article, revealing the robustness of our study results (data available under request). Finally, we cannot rule out completely the presence of confounding due to unmeasured variables such as cigarette smoking and clinical measures of disease severity. However, in order to minimize residual confounding we compared patients who had equal number of adjuvant therapies. Patients with theophyllines only were compared with ICS or LABA only and patients using theophyllines plus ICS were compared with patients using LABA plus ICS. Moreover, we adjusted in the analysis for the use of SABA and ipratropium bromide in three months prior to each treatment episode.

Lastly, theophylline is associated with gastrointestinal adverse effects as well as serious cardiovascular (tachycardia and arrhythmias) and central nervous system side effects attributed to non-selective inhibition of phosphodiesterase (PDE), even at therapeutic doses [31]. In our study, we observed that 86% of theophylline users renewed at least once their prescription during the follow-up. Moreover, theophyllines users filled 11 prescriptions per year, on average, suggesting that they tolerated well their medication and that our cohort might be over represented by patients who tolerate well theophyllines. Moreover, the average daily dose of theophyllines using by study patients did not exceed the maximum recommended daily dose of 800 mg [5].

Theophyllines, as the only adjuvant therapy or in addition to ICS, were found to be more effective than LABA to avoid moderate to severe exacerbations. However, among patients with frequent past exacerbations, ICS were found to be more effective than theophyllines to avoid moderate

to severe exacerbations and no significant difference was observed between theophyllines and LABA. Theophyllines are much less expensive medications than ICS and LABA, and oral formulations have been shown to increase patient's adherence as compared to inhaled formulations in asthma [37]. In conclusion, theophyllines could be seen as an effective therapy in selected COPD patients who tolerate well this medication. Further study, based on outcomes that can measure overall morbidity, will be required to evaluate whether the benefits observed in our study outweigh the potential risk of adverse reactions of theophyllines.

Acknowledgments

We would like to thank Ms Labrie-Pelletier from the RAMQ and Louise Légaré (Ministère de la santé et des services sociaux du Québec) for her assistance with the data. Lucie Blais and Catherine Lemièrè are recipients of a New Investigator salary support grant from the Canadian Institutes for Health Research (CIHR). Lucie Blais and Marie-France Beauchesne are co-chairs of the Endowment AstraZeneca pharmaceutical Chair in respiratory health. This study was funded through a research grant provided by the Québec Lung Association.

Reference List

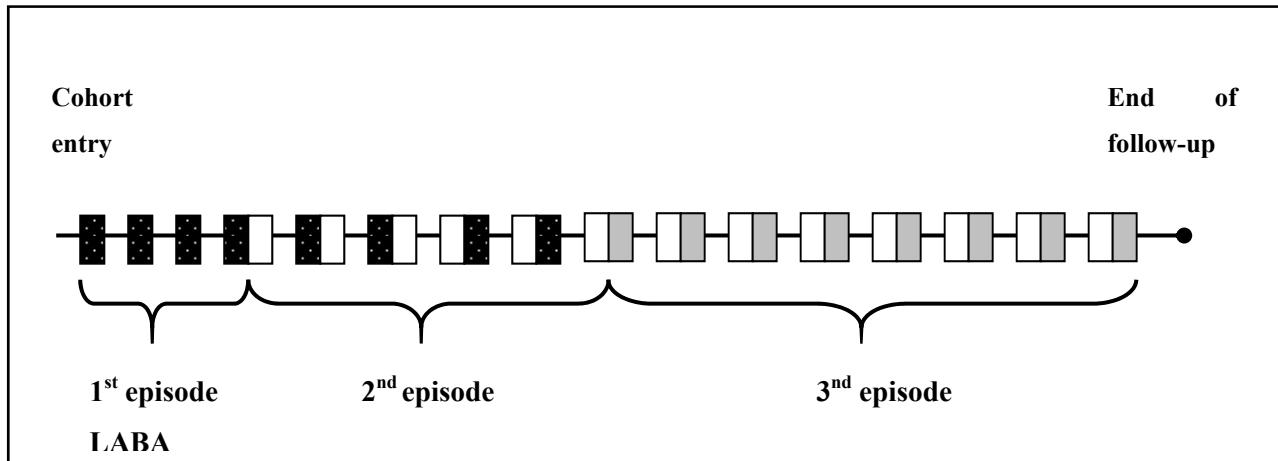
1. The Center for Chronic Disease Prevention and Control, Health Canada, Canadian Institute for Health Information. Editorial Board Respiratory Disease In Canada. Ottawa : Health Canada: 2003.
2. Michaud CM, Murray CJ, Bloom BR. Burden of disease--implications for future research. *JAMA* 2001; 285: 535-539.
3. Murray CJ, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997; 349: 1498-1504.
4. Burrows B, Earle RH. Course and prognosis of chronic obstructive lung disease. A prospective study of 200 patients. *N.Engl.J.Med.* 1969; 280: 397-404.
5. Pauwels RA, Buist AS, Calverley PM, Jenkins CR, Hurd SS. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) Workshop summary. *Am.J.Respir.Crit Care Med.* 2001; 163: 1256-1276.
6. Vestbo J, Sorensen T, Lange P, Brix A, Torre P, Viskum K. Long-term effect of inhaled budesonide in mild and moderate chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Lancet* 1999; 353: 1819-1823.
7. Burge PS, Calverley PM, Jones PW, Spencer S, Anderson JA, Maslen TK. Randomised, double blind, placebo controlled study of fluticasone propionate in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease: the ISOLDE trial. *BMJ* 2000; 320: 1297-1303.
8. Lung Health Study Research Group. Effect of inhaled triamcinolone on the decline in pulmonary function in chronic obstructive pulmonary disease. *N.Engl.J.Med.* 2000; 343: 1902-1909.
9. Markham A, Faulds D. Theophylline. A review of its potential steroid sparing effects in asthma. *Drugs* 1998; 56: 1081-1091.

10. Murciano D, Auclair MH, Pariente R, Aubier M. A randomized, controlled trial of theophylline in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. *N.Engl.J.Med.* 1989; 320: 1521-1525.
11. Mahon JL, Laupacis A, Hodder RV, McKim DA, Paterson NA, Wood TE, Donner A. Theophylline for irreversible chronic airflow limitation: a randomized study comparing n of 1 trials to standard practice. *Chest* 1999; 115: 38-48.
12. Wanner A. Effects of methylxanthines on airway mucociliary function. *Am.J.Med.* 1985; 79: 16-21.
13. Ziment I. Theophylline and mucociliary clearance. *Chest* 1987; 92: 38S-43S.
14. Vaz Fragoso CA, Miller MA. Review of the clinical efficacy of theophylline in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Am.Rev.Respir.Dis.* 1993; 147: S40-S47.
15. Van Andel AE, Reisner C, Menjoge SS, Witek TJ. Analysis of inhaled corticosteroid and oral theophylline use among patients with stable COPD from 1987 to 1995. *Chest* 1999; 115: 703-707.
16. Blais L, Bourbeau J, Sheehy O, LeLorier J. Inhaled corticosteroids in COPD: determinants of use and trends in patient persistence with treatment. *Can.Respir.J.* 2004; 11: 27-32.
17. Pauwels RA, Lofdahl CG, Laitinen LA, Schouten JP, Postma DS, Pride NB, Ohlsson SV. Long-term treatment with inhaled budesonide in persons with mild chronic obstructive pulmonary disease who continue smoking. European Respiratory Society Study on Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N.Engl.J.Med.* 1999; 340: 1948-1953.
18. Paggiaro PL, Dahle R, Bakran I, Frith L, Hollingworth K, Efthimiou J. Multicentre randomised placebo-controlled trial of inhaled fluticasone propionate in patients with chronic obstructive pulmonary disease. International COPD Study Group. *Lancet* 1998; 351: 773-780.
19. Bourbeau J, Rouleau MY, Boucher S. Randomised controlled trial of inhaled corticosteroids in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1998; 53: 477-482.

20. George J, Kong DC, Thoman R, Stewart K. Factors Associated With Medication Nonadherence in Patients With COPD. *Chest* 2005; 128: 3198-3204.
21. Régie de l'assurance maladie du Québec. Statistiques annuelles. Québec: Régie de l'assurance maladie du Québec, Health Ministry, Government of Québec, 1999.
22. Tamblyn R, Lavoie G, Petrella L, Monette J. The use of prescription claims databases in pharmacoepidemiological research: the accuracy and comprehensiveness of the prescription claims database in Quebec. *J.Clin.Epidemiol.* 1995; 48: 999-1009.
23. Pilote L, Lavoie F, Ho V, Eisenberg MJ. Changes in the treatment and outcomes of acute myocardial infarction in Quebec, 1988-1995. *CMAJ.* 2000; 163: 31-36.
24. Martel MJ, Rey E, Beauchesne MF, Perreault S, Lefebvre G, Forget A, Blais L. Use of inhaled corticosteroids during pregnancy and risk of pregnancy induced hypertension: nested case-control study. *BMJ* 2005; 330: 230.
25. McKnight J, Scott A, Menzies D, Bourbeau J, Blais L, Lemiere C. A cohort study showed that health insurance databases were accurate to distinguish chronic obstructive pulmonary disease from asthma and classify disease severity. *J.Clin.Epidemiol.* 2005; 58: 206-208.
26. Von Korff M, Wagner EH, Saunders K. A chronic disease score from automated pharmacy data. *J.Clin.Epidemiol.* 1992; 45: 197-203.
27. Bice TW, Boxerman SB. A quantitative measure of continuity of care. *Med.Care* 1977; 15: 347-349.
28. O'Donnell DE, Aaron S, Bourbeau J, Hernandez P, Marciniuk D, Balter M, Ford G, Gervais A, Goldstein R, Hodder R, Maltais F, Road J. Canadian Thoracic Society recommendations for management of chronic obstructive pulmonary disease--2003. *Can.Respir.J.* 2003; 10 Suppl A: 11A-65A.
29. Ram FS, Jardin JR, Atallah A, Castro AA, Mazzini R, Goldstein R, Lacasse Y, Cendon S. Efficacy of theophylline in people with stable chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *Respir.Med.* 2005; 99: 135-144.

30. Chrystyn H, Mulley BA, Peake MD. Dose response relation to oral theophylline in severe chronic obstructive airways disease. *BMJ* 1988; 297: 1506-1510.
31. Vignola AM. PDE4 inhibitors in COPD--a more selective approach to treatment. *Respir.Med.* 2004; 98: 495-503.
32. Barnes PJ. Theophylline: new perspectives for an old drug. *Am.J.Respir.Crit Care Med.* 2003; 167: 813-818.
33. Rossi A, Kristufek P, Levine BE, Thomson MH, Till D, Kottakis J, Della CG. Comparison of the efficacy, tolerability, and safety of formoterol dry powder and oral, slow-release theophylline in the treatment of COPD. *Chest* 2002; 121: 1058-1069.
34. Broseghini C, Testi R, Polese G, Tosatto R, Rossi A. A comparison between inhaled salmeterol and theophylline in the short-term treatment of stable chronic obstructive pulmonary disease. *Pulm.Pharmacol.Ther.* 2005; 18: 103-108.
35. Cazzola M, Matera MG, Santangelo G, Vinciguerra A, Rossi F, D'Amato G. Salmeterol and formoterol in partially reversible severe chronic obstructive pulmonary disease: a dose-response study. *Respir.Med.* 1995; 89: 357-362.
36. Di Lorenzo G, Morici G, Drago A, Pellitteri ME, Mansueto P, Melluso M, Norrito F, Squassante L, Fasolo A. Efficacy, tolerability, and effects on quality of life of inhaled salmeterol and oral theophylline in patients with mild-to-moderate chronic obstructive pulmonary disease. SLMT02 Italian Study Group. *Clin.Ther.* 1998; 20: 1130-1148.
37. Dorais M, Blais L, Chabot I, LeLorier J. Treatment persistence with leukotriene receptor antagonists and inhaled corticosteroids. *J.Asthma* 2005; 42: 385-393.

Figure 1. Example of assesment of exposure to COPD treatment for one patient



■ = Rx LABA □ = Rx ICS ▒ = Rx theophyllines

Definition of abbreviation: COPD = chronic obstructive pulmonary disease; Rx = prescription; ICS = inhaled corticosteroids; LABA = long-acting beta₂-agonists.

Table 1. Characteristics of all chronic obstructive pulmonary disease study patients and patients having 3 exacerbations or more in the year prior to cohort entry.

VARIABLES	All patients n = 36 492	Patients with ≥ 3 exacerbations in year prior to cohort entry n = 3 040
Male, (%)	22 430 (61.5)	1 915 (63.0)
Age at cohort entry, mean \pm s.d.	73.1 \pm 8.5	73.0 \pm 8.0
Income, n (%)		
Poor to average	22 828 (62.6)	1 803 (59.3)
Other	13 664 (37.4)	1 237 (40.7)
Follow-up (years), mean \pm s.d.	2.4 \pm 1.9	1.5 \pm 1.6
Year of cohort entry, n (%)		
1996	10 461 (26.7)	903 (29.7)
1997	7 116 (19.5)	561 (18.5)
1998	6 991 (19.2)	574 (18.9)
1999	6 092 (16.7)	497 (16.4)
2000	5 832 (16.0)	505 (16.6)
≥ 1 episode(s) of treatment during the follow-up, n (%)		
Theophylline	8 371 (22.9)	865 (28.5)
ICS	23 262 (63.7)	1 736 (57.1)
LABA	3 015 (8.3)	239 (7.9)
LABA plus ICS	5 738 (15.7)	492 (16.2)
Theophylline plus ICS	9 200 (25.2)	1 117 (36.7)
In the year prior to cohort entry		
COC index, mean \pm s.d.	0.45 \pm 0.29	0.43 \pm 0.26
Comorbidity score, mean \pm s.d.	8.9 \pm 4.1	11.4 \pm 3.8
Prescriptions of oral corticosteroids, n (%) :		
0	22 667 (62.1)	109 (3.6)
1	7 047 (19.3)	197 (6.5)
2	2 939 (8.1)	365 (12.0)
≥ 3	3 842 (10.5)	2 368 (77.9)
Emergency department visits COPD, n (%) :		
0	25 895 (71.0)	902 (29.7)
1	7 814 (21.4)	848 (27.9)
≥ 2	2 783 (7.6)	1 290(42.4)
Hospitalizations for COPD, n (%) :		
0	29 468 (80.8)	1 376 (45.3)
≥ 1	7 024 (19.2)	1 664 (54.7)
In the 3 months prior to cohort entry		
≥ 1 visit(s) to a respiratory physician, n (%)	6 311 (17.3)	911 (30.0)
Number of filled prescriptions of antibiotics for COPD, mean \pm s.d.	0.5 \pm 0.9	1.1 \pm 1.3
Number of doses of SABA per day, mean \pm s.d.	3.2 \pm 2.2	4.3 \pm 2.7
Number of doses of ipratropium bromide per day, mean \pm s.d.	2.1 \pm 2.3	3.4 \pm 2.8

COPD = chronic obstructive pulmonary disease; COC = continuity of care; ICS = inhaled corticosteroids; LABA = long-acting beta₂-agonists; SABA = short-acting beta₂-agonists.

Table 2. Selected patients' characteristics according to treatment regimens (36 492 patients)

VARIABLES	Theophyllines	ICS	LABA	LABA + ICS	Theophyllines + ICS
Number of episode of treatment	19 613	58 916	5 623	10 697	21 760
Duration of episode (days), mean \pm s.d.	188 \pm 273	115 \pm 239	93 \pm 163	185 \pm 237	172 \pm 269
Male, (%)	67.1	60.6	64.2	65.1	66.7
Age at cohort entry, mean \pm s.d.	72.5 \pm 8.0	73.0 \pm 8.5	71.7 \pm 7.8	71.2 \pm 7.9	72.5 \pm 7.9
Income, (%)					
Poor	63.8	63.2	57.3	60.8	64.3
Other	36.2	36.8	42.7	39.3	35.7
COC index, mean \pm s.d.	0.47 \pm 0.29	0.45 \pm 0.29	0.44 \pm 0.28	0.45 \pm 0.29	0.46 \pm 0.29
Comorbidity score, mean \pm s.d.	8.5 \pm 3.9	9.0 \pm 4.2	8.4 \pm 4.1	8.5 \pm 4.1	8.7 \pm 3.9
Number of COPD exacerbations per patient in the year prior to cohort entry, mean \pm s.d.	0.9 \pm 1.2	0.8 \pm 1.1	0.8 \pm 1.1	0.8 \pm 1.1	1.0 \pm 1.3
In the 3 months prior to an episode of treatment					
\geq 1 visit to a respiratory physician, %	16.0	14.0	24.2	27.9	17.9
Number of filled prescriptions of antibiotics for COPD, mean \pm s.d.	0.5 \pm 1.0	0.5 \pm 0.9	0.6 \pm 1.0	0.7 \pm 1.1	0.7 \pm 1.0
Number of doses of SABA per day, mean \pm s.d.	3.5 \pm 2.6	3.1 \pm 2.2	2.9 \pm 2.7	3.3 \pm 2.8	3.9 \pm 2.5
Number of doses of ipratropium bromide per day, mean \pm s.d.	2.5 \pm 2.7	2.1 \pm 2.3	3.0 \pm 2.8	3.1 \pm 2.8	2.6 \pm 2.7

COPD = chronic obstructive pulmonary disease; ICS = inhaled corticosteroids; LABA = long-acting beta₂-agonists; SABA = short-acting beta₂-agonists.

Table 3. Patients' characteristics according to treatment regimen, among patients with three exacerbations or more in the year prior to cohort entry (3 040 patients)

VARIABLES	Theophyllines	ICS	LABA	LABA + ICS	Theophyllines + ICS
Number of episode of treatment	1 676	3 535	398	883	2 202
Duration of episode (days), mean \pm s.d.	76 \pm 159	162 \pm 233	67 \pm 129	171 \pm 227	161 \pm 251
Male, (%)	69.0	61.6	65.3	62.0	66.7
Age at cohort entry, mean \pm s.d.	72.2 \pm 7.8	73.6 \pm 8.0	72.1 \pm 7.2	71.4 \pm 7.5	72.3 \pm 7.4
Income, (%)					
Poor	59.2	61.7	59.0	60.8	63.3
Other	40.8	38.3	41.0	39.2	36.7
Number of COPD exacerbations per patient in the year prior to cohort entry, mean \pm s.d.	3.7 \pm 1.0	3.7 \pm 1.0	3.6 \pm 0.9	3.6 \pm 0.9	3.7 \pm 1.0
In the 3 months prior to an episode of treatment					
\geq 1 visit to a respiratory physician, %	24.5	23.5	32.4	36.1	26.4
Number of filled prescriptions of antibiotics for COPD, mean \pm s.d.	1.0 \pm 1.2	1.0 \pm 1.2	1.0 \pm 1.4	1.1 \pm 1.3	1.1 \pm 1.2
Number of doses of SABA per day, mean \pm s.d.	4.4 \pm 3.0	4.0 \pm 2.7	3.6 \pm 3.0	3.8 \pm 2.7	4.8 \pm 2.9
Number of doses of ipratropium bromide per day, mean \pm s.d.	3.5 \pm 2.9	3.2 \pm 2.6	3.7 \pm 3.0	3.8 \pm 2.9	3.8 \pm 2.9

COPD = chronic obstructive pulmonary disease; ICS = inhaled corticosteroids; LABA = long-acting beta₂-agonists; SABA = short-acting beta₂-agonists.

Table 4. Crude rate of moderate to severe COPD exacerbations during the study follow-up according to treatment regimens

Treatment	All patients					≥ 3 moderate to severe exacerbations in the year prior to cohort entry				
	Patient-years	Rate* of OCS prescriptions	Rate* of ED visits for COPD	Rate* of hospitalizations for COPD	Rate* of exacerbations [▲]	Patient-years	Rate* of OCS prescriptions	Rate* of ED visits for COPD	Rate* of hospitalizations for COPD	Rate* of exacerbations [▲]
Theophyllines	6 156	72	39	32	84	350	271	126	102	273
ICS	30 413	75	30	21	77	1 568	237	85	57	213
LABA	1 426	89	30	24	91	73	261	68	52	230
LABA + ICS	5 414	126	33	26	112	415	292	68	49	233
Theophyllines + ICS	10 283	118	46	33	114	974	305	106	75	268

* Rate per 100 patient-years

[▲]An exacerbation was defined either as a prescription of oral corticosteroids filled, a visit to an emergency department for COPD or a hospitalization for COPD. Only one single exacerbation was considered if more than one marker of exacerbation (prescription of oral corticosteroids, ED visits for COPD or hospitalizations for COPD) occurred within a period of 15 days.

COPD = chronic obstructive pulmonary disease; ED = emergency department; ICS = inhaled corticosteroids; LABA = long-acting beta₂-agonists; OCS = oral corticosteroids.

Table 5. Crude and adjusted rate ratios of moderate to severe COPD exacerbations comparing theophyllines, ICS and LABA

	ALL patients			Patients with ≥ 3 exacerbations in the year prior to cohort entry		
	Crude RR	[†] Adjusted RR	95% CI	Crude RR	[†] Adjusted RR	95% CI
Theophyllines / ICS	1.09	1.07	1.04-1.10	1.28	1.28	1.19-1.38
Theophyllines / LABA	0.92	0.89	0.84-0.95	1.19	1.07	0.90-1.26
Theophyllines + ICS / LABA + ICS	1.02	0.89	0.87-0.92	1.15	1.02	0.95-1.10
Female versus male	0.88	0.94	0.93-0.96	0.93	0.96	0.92-1.00
Age (5 years difference)	1.01	1.02	1.02-1.03	0.97	0.99	0.98-1.00
Socio-economic status (poor/others)	0.97	0.99	0.98-1.01	0.99	1.01	0.97-1.05
COC index (0.1 difference)	0.98	1.00	0.99-1.00	0.99	0.99	0.99-1.00
Co-morbidity score (1 difference)	1.05	1.00	1.00-1.00	0.99	1.00	0.99-1.00
Year of cohort entry (1997 as the reference)						
1996	1.08	1.00	0.98-1.02	1.04	1.00	0.95-1.06
1998	1.05	0.96	0.94-0.98	1.02	1.01	0.95-1.07
1999	0.94	0.85	0.83-0.88	0.87	0.89	0.84-0.95
2000	0.93	0.80	0.77-0.82	0.91	0.91	0.85-0.97
Markers of disease severity in the year prior to cohort entry						
Prescriptions of oral corticosteroids (0 reference):						
1	1.76	1.39	1.36-1.42			
2	2.44	1.66	1.61-1.71			
≥ 3	4.09	2.37	2.32-2.44	*1.38	*1.32	1.26-1.39
Emergency department visits COPD, y/n	1.99	1.24	1.22-1.26	0.96	0.97	0.93-1.01
Hospitalizations for COPD, y/n	2.08	1.12	1.10-1.15	1.13	1.13	1.09-1.18
Markers of disease severity in the 3 months prior to an episode of treatment						
Visit to a respiratory physician, y/n	1.72	1.22	1.20-1.25	1.23	1.09	1.04-1.14
Number of filled prescriptions of antibiotics for COPD (0 reference) :						
1	1.81	1.51	1.49-1.54	1.29	1.23	1.18-1.29
2	2.51	1.78	1.74-1.83	1.50	1.40	1.33-1.48
≥ 3	3.25	2.01	1.95-2.07	1.79	1.60	1.51-1.70

	ALL patients			Patients with ≥ 3 exacerbations in the year prior to cohort entry		
Doses of SABA per day (< 2 reference) : 2-3	1.33	1.13	1.10-1.17	1.27	1.26	1.17-1.36
> 3	2.02	1.32	1.29-1.35	1.45	1.30	1.22-1.38
Doses of ipratropium bromide per day (< 2 reference) : 2-3	1.48	1.24	1.21-1.27	1.07	0.96	0.90-1.03
> 3	2.12	1.34	1.31-1.36	1.23	1.00	0.95-1.05

† Adjusted for all variables in the table

* The reference was less than 3 exacerbations in the year prior to cohort entry

COPD = chronic obstructive pulmonary disease; COC = continuity of care; ICS = inhaled corticosteroids; LABA = long-acting beta₂-agonists; SABA = short-acting beta₂-agonists, RR = rate ratio, CI = confidence interval.

5.2 Article 2 : Effects of Inhaled Corticosteroids in Monotherapy or Combined with Long-acting β_2 -Agonists on Mortality Among Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease

Article publié dans le journal *Ann Pharmacother.* 2010;44(4): 613-22.

©2007, *The annals of pharmacotherapy, Harvey Whitney Books*

Reproduit avec la permission des co-auteurs et de l'éditeur

Effects of Inhaled Corticosteroids in Monotherapy or Combined with Long-acting β_2 -Agonists on Mortality Among Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease

Marie-Christyne Cyr, BScA, (PhD candidate)

Faculty of Pharmacy, Université de Montréal, Montréal, QC, Canada

Marie-France Beaudesne, PharmD

Associate Professor of Clinical Pharmacy, Faculty of Pharmacy, Université de Montréal; Pharmacist, Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal, Montréal, QC, Canada

Catherine Lemièrre, MD, MSc

Professor, Faculty of Medicine, Université de Montréal; Respiratory specialist, Research Center, Hôpital du Sacré-Coeur de Montréal, Montréal, QC, Canada

Shawn D. Aaron, MD

Senior Scientist, Clinical Epidemiology, Ottawa Hospital Research Institute; Associate Professor of Medicine, Faculty of Medicine, University of Ottawa; Physician, Division of Respiratory Medicine, Ottawa Hospital, ON, Canada

Lucie Blais, PhD

Professor, Faculty of Pharmacy, Université de Montréal; Research Center of Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal, Montréal

Marie-Christyne Cyr received a doctoral research scholarship from the Canadian Institutes for Health Research (CIHR). Lucie Blais is the recipient of a senior salary award from the *Fonds de la recherche en santé du Québec* (FRSQ). She has also received grant support or a consulting fee from AstraZeneca Canada Inc, AstraZeneca Wilmington, DE, GlaxoSmithKline Canada Inc, Amgen Canada Inc and Genentech. Lucie Blais and Marie-France Beaudesne co-chair the AstraZeneca Endowment Pharmaceutical Chair in respiratory health. Marie-France Beaudesne has received grant support from Bayer Canada Inc, GlaxoSmithKline Canada Inc, Merck Frosst Inc, and AstraZeneca Canada Inc. She has also received honoraria for providing continuing education by Pfizer, GSK, AstraZeneca, and BI. Catherine Lemièrre is the recipient of a salary award from the FRSQ. Catherine Lemièrre has also received consulting fees and speaker fees from AstraZeneca, GlaxoSmithKline, Altana Pharma, Merck Frosst and Novartis. Shawn D. Aaron received consulting fees and speaker fees from GlaxoSmithKline and Boehringer

Ingelheim. This study was funded through a research grant provided by the Québec Lung Association.

The preliminary data of the work was presented at the American Thoracic Society International Conference in San Francisco the May 22, 2007 and was untitled “Effects of inhaled corticosteroids (ICS) monotherapy or in combination with long-acting beta₂-agonists (LABA) on mortality among patients with chronic obstructive pulmonary disease”.

Abstract word count: 297

Manuscript word count: 3691

Number of references: 38

References word count: 1103

Number of tables: 4

Keywords: administrative database, chronic obstructive pulmonary disease, long-acting β_2 -agonists, inhaled corticosteroids, mortality

Abstract

Background: The benefits of inhaled corticosteroids (ICS) in reducing the mortality related to chronic obstructive pulmonary disease (COPD) are controversial.

Objective: To estimate whether ICS in monotherapy or in combination with long-acting beta₂-agonists (LABA) reduces the mortality rate among COPD patients compared to those treated with LABA monotherapy.

Methods: Using data from the Canadian province of Quebec's health administrative databases, a nested case-control study was conducted. A cohort of COPD patients aged 50 years and over between 1996 and 2000 was initially formed. Patients were included if they filled at least 6 prescriptions of an inhaled bronchodilator, received at least 1 medical service for COPD, and did not receive any diagnosis of asthma over a 12-month period. For each case of death identified in the cohort, up to 37 controls were time matched. For cases and controls, the exposure to ICS and LABA was assessed within the 3 months prior to the date of death for cases and date of selection for controls. Adjusted mortality rate ratios were estimated by conditional logistic regression comparing patients using ICS monotherapy or using ICS/LABA combination therapy with patients using LABA monotherapy.

Results: This study included 5,996 cases of death and 54,750 controls. The mortality rates were found to be lower among users of ICS monotherapy than users of LABA monotherapy (OR = 0.69; 95% CI: 0.53 to 0.88) and lower among users of an ICS/LABA combination than users of LABA monotherapy (OR = 0.73; 95%CI, 0.56-0.96). No significant differences were observed between users of ICS/LABA combination therapy and users of ICS monotherapy (OR=1.07; 95% CI: 0.93-1.23).

Conclusion: ICS were found to be associated with a reduction in mortality rate when compared to LABA among patients with COPD. However, the ICS/LABA combination therapy did not provide any additional benefit on mortality when compared to ICS monotherapy.

Introduction

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a chronic respiratory disorder associated with progressive airflow limitation and intermittent acute respiratory exacerbations [1;2]. Worldwide, COPD is the fourth leading cause of death, representing 5.1% of all deaths in 2004 [3]. The prevalence and mortality rates of COPD are expected to increase in the upcoming decades [4].

The goals of COPD treatment are to minimize symptoms, improve lung function and quality of life, as well as to prevent the progression, exacerbations, and deaths associated with the disease [1;2]. Recent guidelines for the diagnosis, management, and prevention of COPD suggest that inhaled corticosteroids (ICS) should be used only when combined with long-acting β_2 -agonists (LABAs) and the ICS/LABA combination is principally indicated for patient with moderate-to-severe COPD who have a history of recurrent exacerbations [1;5]. Randomized clinical trials (RCTs) have shown that ICS monotherapy [6-9] or in combination with an LABA [10-13] can reduce the rate of COPD exacerbations compared to placebo. Moreover, RCTs have reported that an ICS/LABA combination was more effective in reducing COPD exacerbations than was ICS monotherapy [11-13] or LABA monotherapy [11-14].

The effects of ICS and LABAs on COPD mortality have been of recent interest, but remain controversial. One meta-analysis of 5 RCTs found that ICS monotherapy reduced all-cause mortality in COPD patients by 27% within a 2-year period compared to matching placebo [15]. However, this pooled analysis' weakness is that the assessment of deaths was not performed for patients who prematurely withdrew from the studies. Differential withdrawal rates between the placebo and ICS groups would have led to differential assessment of deaths, potentially producing biased hazard ratios [16]. The TORCH study was the first RCT that has assessed whether the ICS/LABA combination provides greater clinical benefit and reduces mortality compared to ICS or LABAs alone. This study assessed mortality in all randomized patients and performed a complete intention-to-treat analysis of mortality over a three-year period [17]. Its results showed that users of the combination of salmeterol (LABA) and fluticasone (ICS) were 17% less likely to die than were placebo users (HR = 0.83; 95% CI: 0.68-1.002), but this reduction did not reach statistical significance [17]. Moreover, patients using an ICS/LABA combination were found to have significant improvements in survival compared to

users of ICS monotherapy (HR = 0.77; 95% CI: 0.64-0.93), but not compared to users of LABA monotherapy [17]. Despite the complete assessment of the mortality outcome in this study, a large percentage of patients stopped their assigned therapy during the study period, and a greater proportion of patients randomized to placebo prematurely stopped study medications compared to those actively-treated. The contamination of patients in the placebo arm by a treatment with open-label ICS or ICS/LABA combination during the study period may have reduced the potential to show differences between the study groups. A few observational studies have also reported that the use of ICS monotherapy [18-23] or ICS/LABA combination [19;21;24] can reduce mortality compared to no use. However, other observational studies have failed to show such a beneficial effect and it has been suggested that the observed mortality reduction might be due to residual confounding, immortal time bias, and/or selection bias [25-27].

Currently, no observational studies have assessed the relative effect of ICS/LABA combination to ICS or LABA alone on mortality. Therefore, a nested case-control study with time-dependent exposure to medications was performed to estimate whether ICS monotherapy or in combination with an LABA reduce COPD mortality when compared to LABA monotherapy. A secondary objective was to compare mortality rates between users of the ICS/LABA combination and users of ICS monotherapy.

Methods

Source of Data

This study used claims data from 2 Quebec (Canada) health administrative databases: the *Régie de l'assurance maladie du Québec* (RAMQ) and MED-ECHO. During the study period, about 97% of the Quebec population aged 65 years and older (> 874,000 persons) and 508,000 persons aged between 50 and 64 years were covered by the RAMQ's Health Insurance Plan and Public Prescription Drug Insurance Plan [28]. The RAMQ's Prescription Drug Insurance Plan database contains information on prescriptions filled in community pharmacies (drug name, dose, form, quantity dispensed, date and duration of the prescription) and the specialty of the prescribing physician. The RAMQ's Health Insurance Plan database provides data on the medical services dispensed (date and site of the service, ie, hospitals, emergency departments, or medical clinics) diagnosis coded with ICD-9 codes and the specialty of the treating physician.

The RAMQ's database also contains patients' socio-demographic data (age, sex, and date of death) and a variable indicating whether a patient is receiving social aid or a Guaranteed Income Supplement added to the Old Age Security Pension. The MED-ECHO database contains information on all acute-care hospitalizations in Quebec, such as the date of admission, length of stay, and diagnosis coded with ICD-9 codes. The RAMQ and MED-ECHO databases were linked using an encrypted unique patient identifier included in all databases; both have been extensively used for epidemiologic studies and the information related to medications has been proven valid [29-31]. Moreover, the medical diagnoses related to COPD recorded in the RAMQ's database have been found to be valid for research purposes [32].

Study Population, Design, and Outcome

A large cohort of COPD patients aged 50 years and over was initially selected from the RAMQ's databases between January 1, 1995, and December 31, 1999. To be included in the cohort, patients had to have: 1) filled at least 6 prescriptions of a short-acting inhaled β_2 -agonists (SABA) or short-acting anticholinergic drug (epinephrine, orciprenaline, salbutamol [albuterol], terbutaline, fenoterol or pirbuterol, ipratropium bromide, ipratropium bromide/salbutamol or ipratropium bromide/fenoterol combination) in the year preceding cohort entry; 2) received at least 1 medical service for COPD (chronic bronchitis ICD-9 codes 491.0, 491.1, 491.2, 491.8 and 491.9; emphysema codes 492.0, 492.8, and chronic airway obstruction code 496) in the year preceding cohort entry; and 3) been covered by the RAMQ's Drug Insurance Plan for at least 1 year prior to cohort entry. Patients were excluded if they: 1) received a continuous oral corticosteroid therapy (at least 6 filled prescriptions of 28 days or more, or at least 21 filled prescriptions regardless of the duration); 2) were hospitalized for more than 30 days in 1 hospitalization (the RAMQ database does not provide information on medications dispensed during hospitalisation); or 3) received any medical service for asthma (ICD-9 code 493.x) in the year preceding cohort entry. Patients with continuous oral corticosteroids therapy were excluded since this treatment might have been prescribed for a disease other than COPD.

Patients entered the cohort on either January 1, 1996, 1997, 1998, 1999 or 2000 and were followed for a maximum of 7 years with no minimum time period. Follow-up was stopped when patients reached the end of the study period (December 31, 2002) or died. Patients were also

censored if they left the RAMQ's Drug Insurance Plan or met 1 of the exclusion criteria. Data on medical and pharmacy services were obtained 1 year before cohort entry and during study follow-up.

A case-control analysis nested in this cohort was performed. This design allows to analyse efficiently the effect of time-dependent drug exposures on the risk of death, while adjusting for time-dependent confounding variables [33]. From the cohort, all cases of death from all-causes were identified. For each case, up to 37 controls were randomly selected among all subjects who entered the cohort in the same year as the case and were still alive on the date of death of their matched case (density sampling) [34]. With this sampling strategy, a patient could be selected as a control for more than 1 case at different times on their follow-up and a case could be selected as a control before becoming a case. The date of death of the matched case was taken as the index date for the controls.

Exposure Assessment

For each time that the patient was selected as a control or as a case, the exposure to COPD treatments was assessed based on dispensed prescriptions within the 3-month period prior to the index date, date of death for cases, and date of selection for matched controls. Patients were categorized into 4 treatment regimens: ICS monotherapy, LABA monotherapy, ICS/LABA combination, and no ICS or LABA. Patients were considered as users of a medication if it was dispensed for at least 30 days during the 3-month period preceding the index date. During the three-month period before the index date, a patient could be categorized in only 1 of the 4 treatment regimens. Patients using theophyllines during the 3-month period prior to the index date were excluded to avoid confounding by the use of these medications and to focus on the comparison between ICS and LABA. This implies that patients could use theophyllines after cohort entry, but not during the 3-month period prior to the index date. Long-acting anticholinergic therapy was not available in Canada during the study period; thus, tiotropium use did not confound the associations.

Potential Confounders

Potential confounders measured on the index date included the patient's age, sex, and socio-economic status, defined as poor if patients received social assistance or Guaranteed Income Supplement added to the Old Age Security Pension. A medication-based co-morbidity score [35], a medical visit-based continuity of care score (COC index) [36], and the number of all-cause hospitalizations, excluding those for COPD, were potential confounders measured in the year prior to the index date. To adjust for COPD severity, several variables were used: 1) the number of COPD exacerbations (prescriptions of oral corticosteroids, emergency department visits or hospitalizations for COPD) occurring after cohort entry and more specifically, in the year prior to the index date; only a single COPD exacerbation was considered if more than 1 exacerbation marker occurred within a period of 15 days; 2) a medical visit to a respirologist; 3) the average daily dose of a SABA (1 dose was considered the equivalent of 200 µg of salbutamol), 4) the average daily dose of ipratropium bromide (1 dose was considered the equivalent of 40 µg of ipratropium bromide); and 5) the number of prescriptions for antibiotics recommended for acute COPD exacerbations [1], filled within the 3-month period prior to the index date. The probability of not being hospitalized in the 3-month period before the index date was also measured (days without hospitalization divided by 91 days) to adjust for the time spent out of the hospital and thus, the likelihood of receiving a prescription since medications dispensed in a hospital are not recorded in the RAMQ's databases.

Statistical Analysis

The crude mortality rate was evaluated for each of the 4 regimens. A conditional logistic regression model was used to estimate crude and adjusted odds ratios of all-cause mortality comparing patients using ICS monotherapy or ICS/LABA combination to patients using LABA monotherapy and those using ICS/LABA combination to users of ICS monotherapy. All potential known confounding variables were included in the model and analyses were done using the SAS System statistical software Version 9.1 (SAS Institute Inc, Cary, NC, USA). The 95% confidence intervals (CIs) were calculated for crude and adjusted odds ratios. The present study had 100% power to detect an odds ratios of 1.07 for all-cause death comparing users of ICS to users of the ICS/LABA combination based on a 2-sided binomial test with sample size of 60,746 (5996 cases and 54,750 controls) and a type I error of 0.05.

Results

The initial cohort included 36,445 COPD patients, with an overall crude mortality rate of 8.79/100 person-years (95% CI: 8.60-8.98). Patients were followed for 2.4 years on average. From this cohort, we identified 5,996 cases of death from all-causes and selected 54,750 controls. Among the cases, 39.2%, 1.8%, 6.9% and 52.1% were, respectively, exposed to ICS monotherapy, LABA monotherapy, ICS/LABA combination, and none. Corresponding figures were 46.4%, 1.7%, 7.7% and 44.2% for controls. Sociodemographic characteristics were similar between cases and controls, except that the case patients were older than the controls at the index date ($p < 0.001$, table 1). Cases appeared to have more severe COPD than controls since a larger proportion of them had at least 1 COPD exacerbation in the year prior to the index date ($p < 0.001$), took more antibiotics ($p < 0.001$), and took more doses of SABA and ipratropium per day ($p < 0.001$). Moreover, 76.4% of the cases were hospitalized for causes other than COPD during the year prior to the index date as compared to 29.1% of the controls ($p < 0.001$).

The principal causes of death recorded during hospitalization were the respiratory disease (COPD, pneumonia, influenza; 38%); cerebrovascular and/or cardiovascular disease (23%); and cancer (21%).

Table 2 presents the characteristics of the selected controls relative to each treatment regimen. Sociodemographic characteristics were similar among all groups, except that patients using LABA monotherapy or in combination with ICS were slightly older than patients using another treatment regimen ($p < 0.001$). The table 2 shows that the comorbidity, continuity of care and markers of COPD severity were significantly different between treatment regimens ($p < 0.001$). Patients using ICS monotherapy took more antibiotics and higher daily doses of SABA than patients using LABA monotherapy. However, the latter were more likely to consult a respirologist and took more doses of ipratropium per day than the former. Patients using the ICS/LABA combination had more comorbidities and more severe COPD than other patients; higher comorbidity score, more all-cause hospitalizations, and more COPD exacerbations in the year prior to the index date. They also took more medications for COPD (antibiotics, SABA, or ipratropium) in the 3-month period prior to the index date.

As presented in table 3, case patients used higher doses of ICS and slightly higher doses of LABA than controls in the 3-month period prior to the index date, but the differences were statistically significant only for the salmeterol doses ($p=0.04$). The most prescribed ICS medication was fluticasone and the most prescribed LABA medication was salmeterol.

Conditional logistic regression analysis (table 4) showed that ICS monotherapy was associated with a significantly reduced risk of all-cause mortality compared with LABA monotherapy (adjusted OR = 0.69; 95% CI: 0.53-0.88). A similar association was observed when ICS/LABA combination was compared to LABA monotherapy (adjusted OR = 0.73; 95% IC: 0.56-0.96). However, no significant mortality difference was found between ICS/LABA combination and ICS monotherapy (adjusted OR = 1.07; 95% IC: 0.93-1.23). Moreover, patients who had markers of COPD severity (≥ 1 COPD exacerbations) or had been hospitalized for a cause other than COPD in the year prior to the index date had a significantly higher risk of mortality. Patients were also more likely to die if they had consulted a respirologist or had used ≥ 2 doses of ipratropium bromide per day in the 3-month period prior to the index date. Furthermore, patients were 11% more likely to die for each day they spent in the hospital in the 3-month period prior to the index date.

Discussion

This observational study is the first one to show that COPD patients treated with ICS/LABA combination therapy had a lower mortality rate than patients treated with LABA monotherapy, but not when compared with ICS monotherapy. Furthermore, users of ICS monotherapy had a lower mortality rate than users of LABA monotherapy. Therefore, the observed mortality reduction in COPD patients appears to be attributable to ICS use.

These results confirm the findings of previous observational studies suggesting that using ICS monotherapy [18-23] or combined with LABA [19;21;24] can reduce the mortality rate when compared to ICS non-use. However, these studies were questioned due to incomplete adjustment for confounding factors and to the presence of immortal time bias [25-27]. In the present study, this bias was minimized by the use of a nested case-control design allowing for time-dependent analysis, which accounts for changes in drug exposure and confounders over time [37]. Moreover, mortality rates were compared between COPD patients who were exposed

to a treatment regimen with rates in patients exposed to another regimen and not simply unexposed to treatments under study. An immortal time of 30 days could still be present since patients needed to have at least 30 days of drug supplies in the 3-month period before the index date to be considered exposed. However, if present, this immortal time was not differential, as it was the same for both treatment regimens under comparison.

In the TORCH study, the risk of death in the ICS/LABA combination group did not differ significantly from that in the LABA group (HR = 0.94; 95% IC: 0.77-1.15), but patients receiving the combination therapy were 23% less likely to die than those receiving ICS monotherapy [17]. The TORCH findings differ from those of the present study due in part to methodological differences between both studies. First, all efficacy analyses in the TORCH study were performed according to the intention-to-treat principle; participants were analyzed in the group in which they were randomized, regardless of whether they received or adhered to the allocated treatment [38]. However, a recent editorial stated that a major weakness of the TORCH study is the large proportion of patients who discontinued their assigned study drug. Furthermore, patients were free to receive other therapies during the study period [39]. Patients were less likely to withdraw while on the ICS/LABA combination (34%) than LABA monotherapy (37%) and ICS monotherapy (38%) [17]. This high-differential, nonrandom withdrawal rate might have led to biased hazard ratios due to exposure misclassification. In the present study, a time-dependent exposure analysis in which the exposure to ICS and LABA was evaluated in the 3 months prior to the date of selection for controls and the date of death for cases was used, thus accounting for any changes in COPD treatment over time.

Despite discrepancies between this study's findings showing similar benefits of ICS/LABA combination versus ICS monotherapy on mortality and those from the TORCH study, for other endpoints, such as COPD exacerbations, the results were consistent with the those of the TORCH study and other RCTs. Pooled analysis from Szafranski et al. [12] and Calverley et al. [10] showed a significant reduction of exacerbations with ICS/LABA combination therapy compared to LABA monotherapy (OR = 0.80; 95% CI: 0.71-0.90), and no significant reduction compared to ICS monotherapy (OR = 0.90; 95% IC: 0.80-1.02) [40]. In the TORCH study, the annual exacerbation rate among ICS/LABA combination users was also found to be significantly lower than among LABA users (OR = 0.80; 95% IC: 0.81-0.95) [17]. Furthermore, the TORCH study reported that 35% of the deaths were attributed to a pulmonary

cause, 27% to cardiovascular causes, and 21% to cancer; similar to the rates observed in the current study.

The present study has other strengths, such as a large sample size, that provide sufficient power to evaluate the effect of different COPD therapies on mortality. Secondly, the use of administrative databases that prospectively collect data on dispensed drugs evaded recall bias. Moreover, this study reflects the impact of treating patients with COPD in real clinical practice.

However, there are some inherent limitations to using administrative databases and observational design. There were no spirometric measures to confirm COPD and, thus, this study assumed that patients had COPD based upon having received at least 1 COPD medical service and filled at least 6 bronchodilator prescriptions in the year preceding their cohort entry. However, given that bronchodilator treatments are also commonly used for asthma, all patients who received a medical service for asthma in the year preceding cohort entry were excluded. A previous validation study showed that the RAMQ databases were accurate to distinguish COPD from asthma [32]. However, since no spirometric data were available on patient's physiologic responses to bronchodilators, the current study might have included patients with greater degrees of reversible airflow obstruction compared to RCTs (like the TORCH study, which excluded patients with > 10% reversibility after bronchodilators), thus overestimating the observed beneficial effect of ICS on mortality.

The diagnoses for hospitalizations and emergency visits retrieved from the administrative databases were not validated with the medical chart, which is another limitation of this study. Additionally, the exposure to treatment was based on dispensed prescriptions and not their actual intake. Furthermore, confounding due to unmeasured variables (cigarette smoking and clinical measures of disease severity) cannot be excluded. However, in the analysis, differences in COPD severity between cases and controls were considered by adjusting for symptoms (number of SABA, ipratropium, and antibiotic prescriptions in the previous 3 months) and for COPD exacerbations (related oral corticosteroids prescriptions and emergency department visits over the past year).

Finally, other potential sources of biases should be considered. At the time of the study, LABAs were considered as a new treatment compared to ICS and could have been prescribed to patients with COPD that was uncontrolled with ICS therapy. If present, this channelling of

LABA therapy to patients with less-controlled disease could have contributed to an overestimation of the beneficial effect of ICS. Some cases patients may have had less access to COPD medications than controls. Patients included in the case group were sicker and some may have been treated palliatively and, thus, may have had their medications stopped in anticipation of death. Since they were presumably more ill, they may have been unable to get to the community pharmacies to fill their prescriptions. Ultimately, cases patients spent 13% of their final 3 months of life in a hospital and, since prescriptions filled in hospitals are not recorded in the databases, this study was unable to capture medications used in hospital.

While the above factors are a source of potential bias, this study attempted to control for it by assessing other COPD medications. Although cases patients filled fewer ICS prescriptions than controls, they filled more SABA and ipratropium prescriptions as outpatients compared to controls, suggesting that cases had equal access to outpatient sources of medications. Also, mortality results were adjusted for the time spent in hospital over the 3-month index period, accounting for the likelihood of patients being unable to fill prescriptions while hospitalized. Furthermore, patients were censored if they were hospitalized for > 30 days during the follow-up. Finally, all mortality rate comparisons were made between patients who were already using active treatments for COPD and, thus, bias related to differential access to medications was not expected to influence the results.

In conclusion, this population-based study provides evidence of the real-life effectiveness of ICS, either in monotherapy or in combination with LABAs, compared to LABA monotherapy to reduce mortality among COPD patients. However, the ICS/LABA combination was not found to be superior to ICS monotherapy to reduce mortality. This study, on its own cannot modify the current COPD guidelines, but can stimulate the re-evaluation of the recommendations related to the use of the ICS/LABA combination. Further studies are needed to confirm our results and to evaluate the cost-effectiveness of the ICS/LABA combination in order to provide solid scientific evidence to decision makers, treating physicians, and patients that will allow them to choose the most appropriate medications to treat COPD.

Acknowledgments

We would like to thank Ms Labrie-Pelletier from the RAMQ and Louise Légaré (*Ministère de la santé et des services sociaux du Québec*) for her assistance with the data.

Conflict interest statement

Marie-Christyne Cyr has received a doctoral research scholarship from the Canadian Institutes for Health Research (CIHR). Lucie Blais is the recipient of a Senior salary award from the Fonds de la recherche en santé du Québec (FRSQ). She has also received grant support or consulting fee from AstraZeneca Canada Inc, AstraZeneca Wilmington, DE, GlaxoSmithKline Canada Inc, Amgen Canada Inc and Genentech . Lucie Blais and Marie-France Beauchesne co-chairs the AstraZeneca Endowment Pharmaceutical Chair in respiratory health. Marie-France Beauchesne has received grant support from Bayer Canada Inc, GlaxoSmithKline Canada Inc, Merck Frosst Inc, and AstraZeneca Canada Inc. She has also received honoraria for providing continuing education by Pfizer, GSK, AstraZeneca, and BI. Catherine Lemièrè is recipient of a salary award from the FRSQ. Catherine Lemièrè has also received consulting fees and speaker fees from AstraZeneca, GlaxoSmithKline, Altana Pharma, Merck Frosst and Novartis. Shawn D. Aaron received consulting fees and speaker fees from GlaxoSmithKline and Boehringer Ingelheim. This study was funded through a research grant provided by the Québec Lung Association.

Reference List

- 1 O'Donnell DE, Aaron S, Bourbeau J, et al. Canadian Thoracic Society recommendations for management of chronic obstructive pulmonary disease - 2007 update. *Can Respir J* 2007;14 Suppl B:5B-32B.
- 2 Pauwels RA, Buist AS, Calverley PM, Jenkins CR, Hurd SS. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) Workshop summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:1256-76.
- 3 World Health Organisation 2008. The Global Burden of Disease 2004 Update. World Health Organisation, Geneva, Switzerland 2008:1-160. Available from: URL: http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/GBD_report_2004update_full.pdf
- 4 The Center for Chronic Disease Prevention and Control, Health Canada, Canadian Institute for Health Information. Editorial Board Respiratory Disease In Canada. Ottawa : Health Canada. 2003.
- 5 Lenfant C, Khaltayev N. Global initiative for chronic obstructive lung disease: Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (Update 2005). 2005.
- 6 Lung Health Study Research Group. Effect of inhaled triamcinolone on the decline in pulmonary function in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2000;343:1902-9.
- 7 Burge PS, Calverley PM, Jones PW, Spencer S, Anderson JA, Maslen TK. Randomised, double blind, placebo controlled study of fluticasone propionate in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease: the ISOLDE trial. *BMJ* 2000;320:1297-303.
- 8 Paggiaro PL, Dahle R, Bakran I, Frith L, Hollingworth K, Efthimiou J. Multicentre randomised placebo-controlled trial of inhaled fluticasone propionate in patients with

- chronic obstructive pulmonary disease. International COPD Study Group. *Lancet* 1998;351:773-80.
- 9 Pauwels RA, Lofdahl CG, Laitinen LA, et al. Long-term treatment with inhaled budesonide in persons with mild chronic obstructive pulmonary disease who continue smoking. European Respiratory Society Study on Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med* 1999;340:1948-53.
 - 10 Calverley P, Pauwels R, Vestbo J, et al. Combined salmeterol and fluticasone in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Lancet* 2003;361:449-56.
 - 11 Celli B, Calverley P, Anderson J, Ferguson G, Jenkins C, Jones P, et al. The TORCH (TOwards aRevolution in COPD Health) study: salmeterol/fluticasone propionate (SFC) improves health status, reduces exacerbations and improves lung function over three years. *Eur.Respir.J.* 28[50], 34. 2006.
Ref Type: Abstract
 - 12 12. Szafranski W, Cukier A, Ramirez A, et al. Efficacy and safety of budesonide/formoterol in the management of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003;21:74-81.
 - 13 Calverley PM, Boonsawat W, Cseke Z, Zhong N, Peterson S, Olsson H. Maintenance therapy with budesonide and formoterol in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003;22:912-9.
 - 14 Kardos P, Wencker M, Glaab T, Vogelmeier C. Impact of Salmeterol/Fluticasone Propionate versus Salmeterol on Exacerbations in Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175:144-9.
 - 15 Sin DD, Wu L, Anderson JA, et al. Inhaled corticosteroids and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2005;60:992-7.
 - 16 Ernst P, Suissa S. Inhaled corticosteroids and mortality in COPD. *Thorax* 2006;61:735.

- 17 Calverley PM, Anderson JA, Celli B, et al. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2007;356:775-89.
- 18 Macie C, Wooldrage K, Manfreda J, Anthonisen N. Inhaled corticosteroids and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 2006;130:640-6.
- 19 Gudmundsson G, Gislason T, Lindberg E, et al. Mortality in COPD patients discharged from hospital: the role of treatment and co-morbidity. *Respir Res* 2006;7:109.
- 20 Kiri VA, Pride NB, Soriano LB, Vestbo J. Inhaled corticosteroids in chronic obstructive pulmonary disease - Results from two observational designs free of immortal time bias. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2005;172:460-4.
- 21 Mapel DW, Hurley JS, Roblin D, et al. Survival of COPD patients using inhaled corticosteroids and long-acting beta agonists. *Respiratory Medicine* 2006;100:595-609.
- 22 Soriano JB, Kiri VA, Pride NB, Vestbo J. Inhaled corticosteroids with/without long-acting beta-agonists reduce the risk of rehospitalization and death in COPD patients. *Am J Respir Med* 2003;2:67-74.
- 23 Sin DD, Tu JV. Inhaled corticosteroids and the risk of mortality and readmission in elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:580-4.
- 24 Soriano JB, Vestbo J, Pride NB, Kiri V, Maden C, Maier WC. Survival in COPD patients after regular use of fluticasone propionate and salmeterol in general practice. *Eur Respir J* 2002;20:819-25.
- 25 Fan VS, Bryson CL, Curtis JR, et al. Inhaled corticosteroids in chronic obstructive pulmonary disease and risk of death and hospitalization: time-dependent analysis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168:1488-94.

- 26 Suissa S. Effectiveness of inhaled corticosteroids in chronic obstructive pulmonary disease: immortal time bias in observational studies. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168:49-53.
- 27 Suissa S. Inhaled steroids and mortality in COPD: bias from unaccounted immortal time. *Eur Respir J* 2004;23:391-5.
- 28 Régie de l'assurance maladie du Québec. Statistiques annuelles. Québec: Régie de l'assurance maladie du Québec, Health Ministry, Government of Québec; 1999.
- 29 Tamblyn R, Lavoie G, Petrella L, Monette J. The use of prescription claims databases in pharmacoepidemiological research: the accuracy and comprehensiveness of the prescription claims database in Quebec. *J Clin Epidemiol* 1995;48:999-1009.
- 30 Pilote L, Lavoie F, Ho V, Eisenberg MJ. Changes in the treatment and outcomes of acute myocardial infarction in Quebec, 1988-1995. *CMAJ* 2000;163:31-6.
- 31 Martel MJ, Rey E, Beauchesne MF, et al. Use of inhaled corticosteroids during pregnancy and risk of pregnancy induced hypertension: nested case-control study. *BMJ* 2005;330:230.
- 32 McKnight J, Scott A, Menzies D, Bourbeau J, Blais L, Lemiere C. A cohort study showed that health insurance databases were accurate to distinguish chronic obstructive pulmonary disease from asthma and classify disease severity. *J Clin Epidemiol* 2005;58:206-8.
- 33 Etminan M. Pharmacoepidemiology II: the nested case-control study--a novel approach in pharmacoepidemiologic research. *Pharmacotherapy* 2004;24:1105-9.
- 34 Lubin JH, Gail MH. Biased selection of controls for case-control analyses of cohort studies. *Biometrics* 1984;40:63-75.
- 35 Von Korff M, Wagner EH, Saunders K. A chronic disease score from automated pharmacy data. *J Clin Epidemiol* 1992;45:197-203.

- 36 Bice TW, Boxerman SB. A quantitative measure of continuity of care. *Med Care* 1977;15:347-9.
- 37 Suissa S. Immortal time bias in observational studies of drug effects. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2007;16:241-9.
- 38 Rothman KJ, Greenland S. *Modern epidemiology*. 2nd ed ed. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1998.
- 39 Niewoehner DE. TORCH and UPLIFT: what has been learned from the COPD "mega-trials"? *COPD* 2009;6:1-3.
- 40 Sin DD, McAlister FA, Man SF, Anthonisen NR. Contemporary management of chronic obstructive pulmonary disease: scientific review. *JAMA* 2003;290:2301-12.

Table 1. Characteristics of study patients selected as cases and controls from a cohort of 36,445 COPD patients

<i>VARIABLES</i>	<i>Cases</i> <i>n = 5,996</i>	<i>Controls</i> <i>n = 54,750</i>	<i>P-value</i>
Year of cohort entry, n (%)			
1996	1,858 (31.0)	16,789 (30.7)	< 0.82
1997	1,339 (22.3)	12,163 (22.2)	
1998	1,162 (19.4)	10,446 (19.1)	
1999	937 (15.6)	8,717 (15.9)	
2000	701 (11.7)	6,635 (12.1)	
Treatment regimens dispensed in the 3-month period prior to the index date			
ICS monotherapy	2,348 (39.2)	25,394 (46.4)	< 0.001
LABA monotherapy	107 (1.8)	938 (1.7)	0.69
ICS/LABA combination	415 (6.9)	4,210 (7.7)	0.03
No ICS and no LABA	3,126 (52.1)	24,208 (44.2)	<0.001
Socio-demographics and comorbidity on the index date			
Male, n (%)	3,823 (63.8)	35,114 (64.1)	0.56
Age (years), mean ± s.d.	76.5 ± 8.2	72.6 ± 8.3	< 0.001
Poor ^a , n (%)	3,950 (65.9)	36,000 (65.8)	0.85
Comorbidity and continuity of care			
In the year prior to the index date			
Co-morbidity score ^b , mean ± s.d.	11.0 ± 4.5	8.8 ± 4.3	< 0.001
COC index, mean ± s.d.	0.49 ± 0.29	0.49 ± 0.30	0.81
All-cause hospitalizations except COPD: n (%) : 0	1,412 (23.6)	38,800 (70.9)	< 0.001
≥ 1	4,584 (76.4)	15,923 (29.1)	
In the 3-month period prior to the index date			
% days without hospitalization, mean ± s.d.	86.6 ± 13.5	98.7 ± 4.8	< 0.001
Markers of COPD severity			
In the year prior to the index date			

<i>VARIABLES</i>	<i>Cases</i> <i>n = 5,996</i>	<i>Controls</i> <i>n = 54,750</i>	<i>P-value</i>
Exacerbations for COPD (prescription of oral corticosteroids, emergency department visit or hospitalization), n (%) : 0	2,734 (45.6)	37,327 (68.1)	< 0.001
≥ 1	3,262 (54.4)	17,423 (31.9)	
In the 3-month period prior to the index date			
Visit to a respirologist, n (%)	835 (13.9)	5,916 (10.8)	< 0.001
Number of filled prescriptions of antibiotics, mean ± s.d.	0.6 ± 0.9	0.4 ± 0.8	< 0.001
Number of doses of SABA per day, mean ± s.d.	3.0 ± 2.6	2.8 ± 2.4	< 0.001
Number of doses of ipratropium bromide per day, mean ± s.d.	2.6 ± 2.6	2.2 ± 2.5	< 0.001

^a Patients receiving social welfare or a guaranteed income supplement added to the old age security pension.

^b Co-morbidity score is a method of scoring automated pharmacy data to measure global chronic disease status.

COC = continuity of care; COPD = chronic obstructive pulmonary disease; ICS = inhaled corticosteroids; LABA = long-acting beta₂-agonists; SABA = short-acting beta₂-agonists; s.d. = standard deviation

Table 2. Characteristics of study patients selected as controls as a function of each treatment regimen.

<i>VARIABLES</i>	<i>ICS</i> <i>n = 25,394</i>	<i>LABA</i> <i>n = 938</i>	<i>ICS+LABA</i> <i>n = 4 120</i>	<i>None</i> <i>n = 24,208</i>	<i>P-value</i>
Socio-demographics on the index date					
Male, n (%)	6,211 (63.8)	594 (63.3)	2,723 (64.7)	15,586 (64.4)	0.49
Age (years), mean ± s.d.	72.9 ± 8.1	71.1 ± 8.3	70.8 ± 7.7	72.8 ± 8.5	< 0.001
Poor ^a , n (%)	6,717 (65.8)	586 (62.5)	2,791 (66.3)	15,906 (65.7)	0.16
Comorbidity and continuity of care					
In the year prior to the index date					
Co-morbidity score ^b , mean ± s.d.	9.3 ± 4.1	9.2 ± 4.0	10.2 ± 4.2	8.1 ± 4.3	< 0.001
COC index, mean ± s.d.	0.49 ± 0.30	0.50 ± 0.30	0.47 ± 0.29	0.49 ± 0.30	< 0.001
Number of all-cause hospitalizations except COPD, (%) : 0	7,808 (70.1)	711 (75.8)	3,002 (71.3)	17,309 (71.5)	< 0.001
≥ 1	7,586 (29.9)	227 (24.2)	1,208 (28.7)	6,899 (28.5)	
In the 3-month period prior to the index date					
% days without hospitalization, mean ± s.d.	98.6 ± 4.9	98.9 ± 4.2	98.5 ± 4.9	98.8 ± 4.6	< 0.001
Markers of COPD severity					
In the year prior to the index date					
Exacerbations for COPD (prescription of oral corticosteroids, emergency department visit or hospitalization), n (%) : 0	6,068 (63.3)	598 (63.8)	2,121 (50.4)	18,540 (76.6)	< 0.001
≥ 1	9,326 (36.7)	340 (36.2)	2,089 (49.6)	5,668 (23.4)	
In the 3-month period prior to the index date					
Visit to a respirologist, n (%)	2,862 (11.3)	153 (16.3)	901 (21.4)	2,000 (8.3)	< 0.001
Number of filled prescriptions of antibiotics, mean ± s.d.	0.4 ± 0.8	0.3 ± 0.7	0.5 ± 0.9	0.3 ± 0.7	< 0.001
Number of doses of SABA per day,					

<i>VARIABLES</i>	<i>ICS</i> <i>n = 25,394</i>	<i>LABA</i> <i>n = 938</i>	<i>ICS+LABA</i> <i>n = 4 120</i>	<i>None</i> <i>n = 24,208</i>	<i>P-value</i>
mean ± s.d.	3.5 ± 2.3	2.6 ± 2.5	2.8 ± 2.7	2.2 ± 2.2	< 0.001
Number of doses of ipratropium bromide per day, mean ± s.d.	2.4 ± 2.5	3.4 ± 2.9	3.1 ± 2.8	1.7 ± 2.3	< 0.001

^a Patients receiving social welfare or a guaranteed income supplement added to the old age security pension.

^b Co-morbidity score is a method of scoring automated pharmacy data to measure global chronic disease status.

COC = continuity of care; COPD = chronic obstructive pulmonary disease; ICS = inhaled corticosteroids; LABA = long-acting beta₂-agonists; SABA = short-acting beta₂-agonists; s.d. = standard deviation

Table 3. Average daily doses and distribution of type of ICS and LABA among users of these medications during the 3 months before the index date.

	<i>Cases</i> <i>n = 5,996</i>	<i>Controls</i> <i>n = 54,750</i>	<i>P-value</i>
<u>ICS</u>			
Number of users (%) ^a	2,763 (46.1)	29,604 (54.1)	< 0.001
Average daily dose (µg) ^b , mean ± s.d.	1,067 ± 601	967 ± 615	0.09
Type of ICS, n (%)			
Fluticasone	1,619 (58.6)	14,743 (49.8)	< 0.001
Beclomethasone	995 (36.0)	11,220 (37.9)	0.01
Budesonide	307 (11.1)	4,677 (15.8)	< 0.001
<u>LABA</u>			
Number of users (%) ^a	522 (8.7)	5,148 (9.4)	0.07
Average daily dose (µg) of Salmeterol, mean ± s.d.	62.4 ± 28.1	60.8 ± 30.2	0.04
Average daily dose (µg) of Formoterol, mean ± s.d.	19.4 ± 9.5	19.1 ± 10.0	0.58
Type of LABA, n (%)			
Salmeterol	465 (89.1)	4,407 (85.6)	0.03
Formoterol	63 (12.1)	798 (15.5)	0.04

ICS = inhaled corticosteroids; LABA = long-acting beta₂-agonists; s.d. = standard deviation

^a Some users took more than one type of ICS and LABA.

^b Beclomethasone-chlorofluorocarbon equivalent.

Table 4. Matched crude and adjusted rate ratios of all-cause mortality among COPD patients comparing ICS and LABA.

Treatment regimens	<i>All-cause mortality</i>		
	Crude OR	Adjusted OR ^a	95% CI
ICS monotherapy versus LABA monotherapy	0.80	0.69	0.53-0.88
ICS/LABA combination versus LABA monotherapy	0.87	0.73	0.56-0.96
ICS/LABA combination versus ICS monotherapy	1.08	1.07	0.93-1.23
Socio-demographics and comorbidity on the index date			
Gender (Female versus male)	1.03	1.05	0.98-1.13
Age (5-year difference)	1.34	1.25	1.22-1.27
Income (poor versus others)	1.00	0.98	0.91-1.06
Comorbidity and continuity of care			
In the year prior to the index date			
Co-morbidity score (1 unit difference)	1.12	1.01	1.00-1.02
COC index (0.1 unit difference)	1.00	1.06	1.05-1.07
All-cause hospitalizations except for COPD (≥ 1 versus 0)	7.88	3.22	2.98-3.47
In the 3-month period prior to the index date			
% days without hospitalization (1 unit difference)	0.86	0.90	0.89-0.90
Markers of COPD severity			
In the year prior to the index date			
Exacerbation for COPD (prescription of oral corticosteroids, emergency department visit or hospitalization (≥ 1 versus 0))	2.61	1.49	1.38-1.60
In the 3-month period prior to the index date			
Visit to a respiratory physician, (≥ 1 versus 0)	1.33	1.12	1.01-1.24
Filled prescriptions of antibiotics, (≥ 1 versus 0)	1.68	0.89	0.82-0.95
Doses of SABA per day (< 2 versus ≥ 2)	1.09	1.12	1.03-1.22
Doses of ipratropium bromide per day (< 2 versus ≥ 2)	1.40	1.10	1.02-1.19

COC = continuity of care; CI = confidence interval; COPD = chronic obstructive pulmonary disease; ICS = inhaled corticosteroids ; LABA = long-acting beta₂-agonists ; SABA = short-acting beta₂-agonists; s.d. = standard deviation

^a Adjusted for all variables in the table.

5.3 Article 3 : The use of prescribed medications among residents of Quebec with private drug insurance: results from the reMed pilot study.

Article en préparation pour une soumission

Reproduit avec la permission des co-auteurs

The use of prescribed medications among residents of Quebec with private drug insurance: results from the reMed pilot study.

Marie-Christyne Cyr, B.Sc.A., Ph.D. candidate¹

Jocelyne Moisan, Ph.D. ^{2,3}

Sylvie Perreault, Bpharm, Ph.D. ¹

Elham Rahme, Ph.D. ⁴

Lucie Blais, Ph.D. ^{1,5}

(1) Faculty of Pharmacy, Université de Montréal, Montreal

(2) URESP, Centre de recherche FRSQ du CHA universitaire de Québec, Quebec

(3) Faculty of Pharmacy, Université Laval, Quebec

(4) Research Institute, McGill University Health Center, Montreal

(5) Research Center, Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal, Montreal

Word count: 3622

Abstract word count: 250

Number of tables: 5

The study was funded by the Réseau québécois de recherche sur l'usage des médicaments du Fonds de la recherche en santé du Québec (FRSQ), Pfizer, Sanofi-aventis Canada Inc. and the Groupe de recherche universitaire sur le médicament (GRUM). Marie-Christyne Cyr received a doctoral research scholarship from the Canadian Institutes for Health Research (CIHR). Lucie Blais has received grant support or consulting fees from AstraZeneca Canada Inc, AstraZeneca Wilmington, DE, GlaxoSmithKline Canada Inc., Amgen Canada Inc. and Genentech. Lucie Blais and Sylvie Perreault are the recipients of a salary award from the FRSQ. Jocelyne Moisan has received grant support or consulting fees from AstraZeneca Canada Inc., Merck & Co. Inc., Pfizer Inc., Sanofi-aventis Inc., and Bristol-Myers Squibb Canada Inc. Elham Rahme is a Senior Investigator with the FRSQ. She has received grants and/or consulting fees from Merck & Co. Inc., Pfizer Inc., Boehringer Ingelheim, Chiesi Farmaceutici, Bayer, and Ethypharm.

Abstract

Background: Canadian research on medication use among privately insured is scarce due to a lack of medication databases linkable to healthcare services databases; thus reMed, a computerized registry providing data on prescribed medications filled at pharmacies by Quebec's privately-insured residents.

Objectives: To describe the pilot study that led to setting up reMed. The main purposes of the pilot study were to evaluate the feasibility of creating the reMed database from a technological point of view and recruiting patients in pharmacies. To validate the data included in reMed the secondary objective was to compare socio-demographic and medication-related data between reMed participants and Quebec residents with either private or public drug insurance.

Methods: In 2007, pharmacies throughout Montreal were recruited to participate. The participating pharmacies' privately-insured customers (18-65) were eligible. Their identification, drug plan information and socio-demographic variables were gathered. The pharmacies' computer services providers electronically transferred data on dispensed medications to reMed. The 2007 recorded medication claims prevalence and average claim cost (\$CAN) were compared to matching data from ESI Canada's 2007 Drug Trend Report for Quebec's privately-insured and data from the *Régie de l'assurance maladie du Québec's* (RAMQ) 2007 report for Quebec's publicly-insured.

Results : Twelve pharmacies and 1,153 privately-insured subjects accepted to participate. Participants' mean age was 44; 34% were male, 21% smoked, and 32% were overweight. Smoking habits and the BMI distribution were comparable between reMed participants and Quebec's adult population. The claims' distribution was similar between reMed participants and Quebec's publicly-insured according to ESI Canada. Moreover, the average claim cost was similar between groups, \$47.57 for reMed and \$47.93 in the ESI Report. However, the corresponding estimate was \$37.61 (27% difference) among Quebec's publicly-insured.

Conclusion: The reMed database appears to be a valid research tool since it includes participants that reflect Quebec's privately insured.

Key words: database, private drug insurance, public drug insurance, prescribed medication claims

Introduction

Health expenditure in Canada has considerably increased over the last two decades reaching \$161 billion in 2007 with 2009 estimates set at \$183 billion [1]. Expenditure on retail sales of prescribed and non-prescribed medications have increased more rapidly than total health expenditure, constituting the second largest category of expenditures after hospital expenditures, representing 16.5% of all health dollars [1]. Of this sum, \$22 billion (83.0%) was spent on prescribed medications; \$10.2 billion (46.4%) of which was financed by the public sector (provincial and federal drug subsidy programs and social security funds), \$7.9 billion (35.9%) by private insurers, and \$3.9 billion (17.7%) by Canadian households [1]. The share of prescribed medication expenditures between the public and private sectors varies quite a bit throughout the Canadian provinces due to differences in public and private drug plans, dealing with generic substitutes, health care delivery, and disease patterns [2].

In 1997, the government of Quebec enacted a universal public drug insurance plan to ensure equitable access to prescription medications [3]. Under this program, all residents of Quebec are required by law to have drug insurance coverage by either a private insurer or by the provincial public drug plan governed by the *Régie de l'Assurance Maladie du Québec* (RAMQ). The RAMQ public drug plan covers Quebec residents aged 65 years or more, residents receiving social welfare, and about 31% of the residents aged less than 65 years who do not receive social assistance (adherents) [4;5]. Data relative to prescribed medications that have been dispensed in a community pharmacy to Quebecers who are covered by the RAMQ public drug plan are compiled in the RAMQ prescription medication database.

Medication use research among patients with public drug insurance has been greatly facilitated by the access to medication data recorded in several computerized provincial databases. In Quebec, the RAMQ prescription medication database can easily be linked to medical services databases (outpatient visits, emergency department (ED) visits, and hospitalizations). RAMQ databases have been recognized as an important asset for research in the field of pharmacoepidemiology and studies using these databases have been published in renowned scientific journals [6-16]. On the other hand, the research on the use of medications among patients with private drug insurance in Canada is mostly non-existent, which this is mainly due to the absence of computerized medication databases that can easily be linked to

other health databases for said patients. This situation has mostly left researchers in the dark with respect to the discrepancies between these two sub-populations as to the use of medications and the impact that this use could have on an individual's health and on the costs upon our healthcare system.

American studies have compared patients with private and public drug plans and have found that privately insured patients tend to use newer and more expensive medications and use less generic medications [17-20]. In addition, studies have found that patients' adherence to essential medications differs according to the level of restriction of the drug formularies [21-26], to the price of the co-insurance and co-payment [23;24-29]. However, it is difficult to generalize these results and apply them to Canadians due to major differences between the health care systems of both countries.

The Quebec public/private partnership for prescription drug insurance offers a unique opportunity to learn about the potential differences in medications and healthcare services use between privately-insured and publicly-insured patients. In order to circumvent the lack of computerized data on medications dispensed by a community pharmacy to people with private drug insurance, we developed a linkable computerized registry, herein known as the medication data registry for privately-covered individuals (reMed), that stores claims data relative to prescribed medications for residents of Quebec who are younger than 65 years of age and have private drug insurance.

The aim of the article was to describe the development of reMed within the framework of a pilot study. The main purpose of the pilot study was to evaluate the technological feasibility of the database (the development of the reMed's database management system; the development of a secure network's infrastructure; and the evaluation of the data acquisition's bona fide costs as well as the long term costs involved in managing reMed) and to estimate the feasibility of the recruiting patients from pharmacies. To validate the data included in reMed the secondary objective was to compare socio-demographic and medication-related data between reMed participants and Quebec residents with either private or public drug insurance.

Methods

Quebec Drug Insurance Plans

Under Quebec's universal drug insurance plan, 3.2 million Quebecers (41%) were covered by the RAMQ public drug plan and 4.3 million (56%) were covered by a private plan in 2007 [4;5]. The public plan covered 505,205 welfare assistance recipients, 976,525 residents aged 65 years and over, and 1,695,342 adherents (people aged less than 65 years who do not receive welfare assistance and have no access to a private drug plan from their workplace or their spouse's workplace) [4]. The adherents are mainly workers and can be more easily compared to Quebec residents with private drug insurance than would be people receiving welfare assistance. In 2007, each adherent contributed an annual premium of up to \$557 that was collected by the Quebec's Ministry for Revenue through income taxes [30]. Moreover, these persons had to pay 30% of the cost of their medications (co-insurance) after a deductible of \$14.10 per person per month [30]. After reaching the maximal monthly contribution (co-insurance and deductible) of \$75.33, the medications were entirely paid by the RAMQ for the month [30]. The maximal annual contribution was \$904 [30]. The RAMQ public drug plan covers prescription medications listed on the *List of Medications* periodically published by the RAMQ. Quebec's Minister of Health and Social Services on the recommendation of a pharmacological advisory board determines which medications to list [31].

In Quebec, persons covered by a private drug plan are required to obtain coverage under that plan for their spouse and children, unless they are already covered by another private plan. Prescription medications coverage offered by private plans may differ from one plan to another, but they should all cover at least the medications listed on the RAMQ's *List of Medications*. Persons insured under a private plan must pay a premium, usually in the form of regular payroll deductions throughout the year [32]. The amount payable by the insured (the contribution) usually consists of a yearly deductible and a co-insurance, that cannot exceed the co-insurance of the RAMQ [30]. After reaching the maximum annual contribution which varies from one private plan to another, but must not exceed the RAMQ's maximum annual contribution, the cost of the medications is entirely paid by the private insurer [30].

Source of Data

reMed Database

reMed is a computerized database that we developed and that records claims data relative to prescribed medications filled at community pharmacies for residents of Quebec who are younger than 65 years of age and are covered by a private drug plan. This registry is based upon the data required for medication reimbursement and obtained from the community pharmacies' computer services providers (CSP), namely Telus Health Inc. and Rx Information Centre Ltd., a subsidiary of The Jean Coutu Group Inc. These CSPs cover about 99% of all community pharmacies in the province of Quebec. Therefore, all prescriptions filled by reMed participants in participating or non-participating community pharmacies are captured by the database.

reMed was developed within a pilot study in which participants were recruited in community pharmacies. Community pharmacies were selected in the city of Montreal (Québec) and its suburbs in March 2007, and had to fulfill the following inclusion criteria to increase the number of potential participants with private drug insurance at the pharmacies: 1) being served by a CSP; 2) dispense at least 300 prescriptions per day; and 3) have at least 30% of their clients covered by private drug insurance. The pharmacist-owners were initially contacted by mail with a letter detailing the study. Afterwards, they were contacted by telephone to schedule a face-to-face meeting in order to explain in greater details the aim of the study and invite them to participate. The owners of the pharmacies were asked to inform their pharmacists of the unfolding of the study and facilitate the integration of the research assistant, who would recruit the participants inside the pharmacy. The owner of the pharmacy signed an informed consent form. We obtained a support letter from the *Ordre des pharmaciens du Québec* and approval from the ethics committees of the Hôpital du Sacré-Coeur de Montréal and the Université de Montréal.

Between April 23 and August 17 2007, in each of the participating pharmacies, a research assistant recruited participants over a one-month period. To be included in reMed participants had to: 1) be less than 65 years old; 2) have private drug insurance; and 3) have their medication claims processed by the pharmacy. Participants were recruited while their prescriptions were being processed or once they had received their medications. All the

members of a family covered by a single drug insurer will be approached. Each participating subject signed an informed consent form and completed a questionnaire relative to the study. The research assistant collected information on age and gender and reasons for non-participation from subjects who did wish to partake in the study in order to determine which of the study's components limited participation.

For each participant, the participant's Health Insurance Number (HIN), socio-demographic variables, information relative to the drug plan, and the private insurance number (PIN) were recorded during enrollment; these variables are listed in table 1. The participant's identifiers (HIN and PIN) were archived anonymously in reMed in order to preserve confidentiality.

Using the PIN and the date of birth, we obtained for each participant data relative to their medications through the CSP. All information has been recorded in reMed since March 2008 and has been updated on a bi-weekly basis in order to closely monitor the participants' consumption of medications over a 20-year period; all variables are listed in table 2. For each participant, we also obtained data relative to their prescription medications for the year prior to their enrolment in reMed. The number of prescription medications (including renewals) per participant recorded in reMed during a one-year period was validated with the number of prescription medications that was reported to be filled by the participant over the same period.

RAMQ Prescription Medications Database

The RAMQ prescription medications database is a provincial computerized database that contains claims data pertaining to prescribed medications filled in community pharmacies by Quebec residents covered by the RAMQ public drug plan; the variables included in this database are listed in table 2. This database can be linked to medical services databases using the participant's HIN. The RAMQ databases also contain the participant's date of birth, gender, date of death, postal code, as well as dates of coverage for the public drug plan; see table 1 for the description.

Data from the Canadian Community Health Survey

The Canadian Community Health Survey is a cross-sectional survey that collects information on health status, use of healthcare services and health determinants from over 130,000 voluntary Canadians aged 12 years or older. This telephone survey was conducted by Statistics Canada in 2005 and is used, in this study, to compare data on smoking habits and obesity between reMed participants and the general population of Quebec [33;34].

Data from ESI Canada

Data retrieved from ESI Canada's 2007 Drug Trend Report were used to compare the use of medications between reMed participants and other Quebec residents with private drug insurance [35;36]. Express Scripts Canada (ESC), a registered business name of ESI Canada, an Ontario partnership, is one of Canada's leading providers of health benefits management services (www.express-scripts.ca). This company provides a range of integrated pharmacy benefit management services that align with the interests of insurers, third-party administrators, plan sponsors, plan members and the public sector. Pharmacy claims adjudication, processing and drug data analysis services are included in the services offered by this company. Thus, manages over 65 million medication prescriptions per year dispensed to Canadians covered by a private drug plan.

Data analysis

We calculated the participation rate among pharmacists and eligible subjects and compared the distribution of sex and age between reMed participants and non-participants. The distribution of sex, age, smoking status and body mass index (BMI, kg/m²) of reMed participants were also compared with those found among Quebec residents (15 years old or more for smoking and 20-64 years old for the BMI) [33;34].

The medication claims recorded in reMed between March 15, 2007 and March 14, 2008 were classified according to their therapeutic class that represents a category of similar medications used to treat a specific condition. The classes were ranked according to the total number of claims recorded in reMed and the mean claim cost (cost of the molecule, the wholesale margin and the pharmacist's dispensing fee) was calculated in Canadian dollars for

each therapeutic class. reMed data were then compared to the corresponding data reported in ESI Canada's 2007 Drug Trend Report for Quebec residents with private drug insurance [35]. The medication claims recorded in reMed were also classified according to generic names and ranked according to the total claims' cost for the one-year study period. The ten medications with the highest total cost among reMed participants were reported and compared with those found in ESI Canada's 2007 Drug Trend Report [36]. We also reported the average annual cost per patient for these top ten medications [36]. Finally, reMed participants were compared with adherents to the RAMQ public drug plan aged 19-64 years for a private/public comparison. We compared the distribution of the number of medication claims and the average claim cost per therapeutic class [37].

Results

Thirty-four pharmacies located in the Montreal area were contacted and 23 of them were eligible for the study. Among the eligible pharmacies, 12 (52%) accepted to participate. The principal reasons given by the 11 pharmacy-owners who refused to participate were: they believed that their patients would not be interested in the study (36%), lack of time for participating in the study (18%), or they did not want a research assistant in the waiting room (18%). During a four-month period of recruitment in participating pharmacies, 5,281 subjects were approached and 43% of them were eligible to participate. From the eligible subjects, 550 (24%) refused to participate while 1,725 (76%) were interested in participating and thus, were provided with participation information and consent forms. From those interested in participating, 1,142 (66%) had time to sign the consent form and completed the questionnaire on site at the pharmacy and 583 (34%) asked to complete the questionnaire at home for themselves or a family member. From those who wanted to complete their questionnaire at home, 11 (1.9%) returned their questionnaire and consent form.

Among approached subjects who refused to participate, 40% refused for confidentiality reasons (they did not want to provide their HIN and PIN), 33% were simply not interested by the study because they did not use prescribed medications, and 27% did not have time to participate. Socio-demographic characteristics were found to be similar between reMed participants and non-participants. Among reMed participants, 34% were male and the mean

age was 43.8 years (standard-deviation (SD); 14.4). Corresponding figures were 32% and 44.3 years (SD; 10.98) among non-participants. In the general population of Quebec in 2007, the mean age was 40.1 years and there were 103 women for every 100 men. [33].

Smoking habits and obesity were found to be comparable between reMed participants and the general population of Quebec. Among reMed participants, 44% were non-smokers, 33% past-smokers and 22% current smokers, while 25% of the Quebec respondents to the Canadian Community Health Survey in 2005-2006 aged 15 years or more declared to be smokers [33]. Over two percent (2.1%) of reMed participants were underweight (BMI < 18.5 kg/m²), 49% had a normal weight (BMI between 18.5 kg/m² and 24.9 kg/m²), 32.0% were overweight (BMI between 25.0 kg/m² and 29.9 kg/m²), and 16.7% were obese (BMI ≥ 30 kg/m²). According to the Canadian Community Health Survey in 2005-2006, 2.9% of the Quebec respondents were underweight, 50.2% had a normal weight, 32.3% were overweight, and 14.6% were obese [34].

Table 3 displays the distribution of the most frequent classes of prescription medications. This table shows that HMG CoA reductase inhibitors was the most frequent class among reMed participants (prevalence of 6.4%, average claim cost of \$69.26) and among Quebec residents with private drug insurance according to ESI Canada's 2007 Drug Trend Report (prevalence of 6.2%, average claim cost of \$69.51). The distribution of medication classes was similar among the two compared groups, except for selective serotonin reuptake inhibitors and serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors that were found to be more prevalent among reMed participants. The overall average claim cost was similar between the two compared groups with an average of \$47.93 for claims reimbursed to reMed participants and \$45.76 for claims reported in ESI Canada's 2007 Drug Trend Report.

Table 4 shows the list of the ten medications that had the highest total cost during the one-year study period among reMed participants and for the year 2007 among Quebec residents with private drug insurance based on ESI Canada's 2007 Drug Trend Report. Atorvastatin and venlafaxine were respectively ranked first and second in both groups. Moreover, seven of the top ten medications were the same among reMed participants and Quebec residents with private drug insurance. However, some differences were observed in the distribution of the top ten medications: infliximab, etanercept and ramipril were in the top

ten in ESI Canada's Drug Trend Report, but not among reMed participants. Paroxetine was ranked 5th among reMed participants, but was not included in the top ten in ESI Canada's Drug Trend Report. In addition, filgrastim and interferon beta 1B were filled by a few reMed participants (3 and 1 participants respectively), but were not included in the top ten in ESI Canada's Drug Trend Report.

Table 5 displays the classes of medications ranked by the number of claims comparing reMed participants with adherents to the RAMQ public drug plan. We observed that reMed participants filled more psychotherapeutic agents, contraceptives, and antiulcer agents & acid suppressants than RAMQ adherents, but less analgesics and antipyretic, renin-angiotensin-aldosterone system inhibitor, antidiabetic, β -adrenergic blocking, anticonvulsants, anxiolytics, sedatives and hypnotics, diuretics and miscellaneous gastrointestinal agents. The main difference between reMed participants and RAMQ adherents was the overall average claim cost which was \$47.97 among reMed participants and \$37.61 among RAMQ adherents (27% difference).

Discussion

This pilot study confirms that the recruitment of pharmacies and patients to develop reMed is feasible since the rate of participation was high representing 52% of contacted pharmacy-owners and 51% of solicited eligible subjects. Furthermore, this study shows that reMed participants were similar to the general population of Quebec in terms of smoking habits and BMI, but a higher proportion of women were included in reMed than the proportion found in the general population. The distribution of the most frequent classes of medications and the mean claim cost among reMed participants were found to be similar to those found among residents of Quebec who were insured by a private drug plan. On the other hand, the distribution of the most frequent classes of medications filled and mean claim cost were found to be different between reMed participants and RAMQ adherents.

The mean claim cost difference found between reMed participants and RAMQ adherents can be explained in part by variations in the dispensing fees and the wholesale margin, since the cost of the medication per se does not vary in the Canadian market [38]. For

the medications reimbursed by the RAMQ, the wholesale margin varied between 5.0% and 7.15% of the price of the medication in 2007 and could not exceed 20\$, but was fixed at 6.0% and cannot exceed 24\$ since February 2008 [30-31;38]. The dispensing fee varied between 7.58\$ and 8.50\$ for the execution of the renewal of a 30-day prescription in 2007 under the RAMQ public drug plan [39]. In the private sector, the wholesale margin and the dispensing fee are not fixed. The price of a medication is based on the usual and customary price determined by the pharmacist based on the operating costs of his or her pharmacy (rent, electricity, employees, wholesale margin, professional honorary, etc.) [24;40]. The price of a medication can thus vary from one pharmacy to another and between patients with public and private drug plans [40]. However, the difference observed in the mean claim cost between patients with public and private drug insurance might also be explained by differences in the prescribed medications used by these two types of clientele, as observed in this study.

One of the strengths of reMed is that it contains information on potential risk factors, which are not present in other Quebec administrative health databases; such as smoking habits and BMI. Furthermore, reMed provides prospectively collected data on filled medications for Quebec residents privately insured. Another strength is that reMed contains the HIN of the participants that allows the linkage (with the authorization from the *Commission d'accès à l'information* (CAI)) with other Quebec health administrative databases to obtain data on medical services dispensed; medical visits, outpatient visits, emergency department visits, and hospitalizations. The CAI is the Quebec's government agency that is responsible of administering the act that governs access to documents held by all public agencies and the protection of personal information in public and private sectors. This ability to establish a link between reMed and other Quebec health administrative databases will enable reMed to become a distinctive tool in Canada, because it will provide all the necessary information to researchers to study the impact of the type of drug plan on the use of medications and other health care services, the patients' health, and the costs of medical services as well as the ability to study the effectiveness and the safety of medications in a real-life setting. reMed will also allow researchers to expand their research horizons by instigating studies on population sub-groups (patients with a private drug plan), which were previously excluded from studies due to the lack of electronic access to information. Furthermore, reMed will provide a unique

opportunity to verify whether studies conducted among patients with public drug insurance coverage in Quebec can be generalized to the entire population.

As with other medication claims database, reMed has some inherent limitations. The information on medications is based on medication claims and not on the actual intake of the medications, and reMed does not include the indication for which the medication was prescribed. Moreover, the pilot study was performed only in a specific region of Quebec and with a small sample.

To conclude, the reMed database appears to be a valid research tool since it includes participants that are representative of Quebec residents with private drug insurance. Given the positive results obtained in the pilot study, we have continued to recruit reMed participants to increase the representativeness and the size of our sample of Quebec residents with private drug insurance. The reMed database will have a twofold benefit as an innovative research tool for studies on the use of medications and as an additional tool to the wide range of Quebec's health administrative databases.

Acknowledgements

The authors thank all research assistants for their contributions to the enrollment of participants. We thank all the pharmacists and participants for the time they spend on this study.

Reference list

1. Canadian Institute for Health Information. National Health Expenditure Trends, 1975 to 2009. Ottawa, Ont.: CIHI, 2009. Available from:
http://secure.cihi.ca/cihiweb/products/National_health_expenditure_trends_1975_to_2009_en.pdf
2. Coombes ME, Morgan SG, Barer ML, Pagliccia N. Who's the fairest of them all? Which provincial pharmacare model would best protect Canadians against catastrophic drug costs? *Healthc Q* 2004;7(4):suppl-9.
3. Martin M. Quebec considering universal drug insurance. *CMAJ* 1996;154(8):1264.
4. Régie de l'assurance maladie du Québec. Tableau AM.06.Principales variables selon la catégorie de personnes assurées. Régime public d'assurance médicaments, Québec, 2007. Québec, 2008. Available from:
https://www.prod.ramq.gouv.qc.ca/IST/CD/CDF_DifsnInfoStats/CDF1_CnsulInfoStatsCNC_iut/RappPDF.aspx?TypeImpression=pdf&NomPdf=CCB3R01A_AM06_2007_0_O.PDF
5. Institut de la statistique du Québec (ISQ). Population du Québec, 1971-2008. Statistique Canada, Estimation de la population, 2009[updated 2009 Dec 8; Accessed 2010 Apr 4]. Available from:
http://www.stat.gouv.qc.ca/donstat/societe/demographie/struc_poplt/qc_1971-20xx.htm.
6. Blais L, Desgagne A, LeLorier J. 3-Hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors and the risk of cancer: a nested case-control study. *Arch Intern Med* 2000;160(15):2363-2368.
7. Blais L, Beauchesne MF. Use of inhaled corticosteroids following discharge from an emergency department for an acute exacerbation of asthma. *Thorax* 2004;59(11):943-947.

8. Garbe E, LeLorier J, Boivin JF, Suissa S. Risk of ocular hypertension or open-angle glaucoma in elderly patients on oral glucocorticoids. *Lancet* 1997;350(9083):979-982.
9. Martel MJ, Rey E, Beauchesne MF et al. Use of inhaled corticosteroids during pregnancy and risk of pregnancy induced hypertension: nested case-control study. *BMJ* 2005;330(7485):230.
10. Piper JM, Ray WA, Daugherty JR, Griffin MR. Corticosteroid use and peptic ulcer disease: role of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Ann Intern Med* 1991;114(9):735-740.

Ray WA. Population-based studies of adverse drug effects. *N Engl J Med* 2003;349(17):1592-1594.
11. Ray WA, Murray KT, Meredith S, Narasimhulu SS, Hall K, Stein CM. Oral erythromycin and the risk of sudden death from cardiac causes. *N Engl J Med* 2004;351(11):1089-1096.
12. Strom BL, Carson JL. Use of automated databases for pharmacoepidemiology research. *Epidemiol Rev* 1990;12:87-107.
13. Suissa S, Ernst P, Benayoun S, Baltzan M, Cai B. Low-dose inhaled corticosteroids and the prevention of death from asthma. *N Engl J Med* 2000;343(5):332-336.
14. Tamblyn R, Lavoie G, Petrella L, Monette J. The use of prescription claims databases in pharmacoepidemiological research: the accuracy and comprehensiveness of the prescription claims database in Quebec. *J Clin Epidemiol* 1995;48(8):999-1009.
15. Van Staa TP, Wegman S, de Vries F, Leufkens B, Cooper C. Use of statins and risk of fractures. *JAMA* 2001;285(14):1850-1855.
16. Mott DA, Kreling DH. The association of insurance type with costs of dispensed drugs. *Inquiry* 1998;35(1):23-35.

17. Bhattacharya J, Goldman D, Sood N. The link between public and private insurance and HIV-related mortality. *J Health Econ* 2003;22(6):1105-1122.
18. Santoli JM, Huet NJ, Smith PJ et al. Insurance status and vaccination coverage among US preschool children. *Pediatrics* 2004;113(6 Suppl):1959-1964.
19. Rice T, Lavarreda SA, Ponce NA, Brown ER. The impact of private and public health insurance on medication use for adults with chronic diseases. *Medical Care Research and Review* 2005;62(2):231-249.
20. Abdelgawad T, Egbonu-Davis L. Preferred drug lists and Medicaid prescriptions. *Pharmacoeconomics* 2006;24 Suppl 3:55-63.
21. Ridley DB, Axelsen KJ. Impact of Medicaid preferred drug lists on therapeutic adherence. *Pharmacoeconomics* 2006;24 Suppl 3:65-78.
22. Christian-Herman J, Emons M, George D. Effects of generic-only drug coverage in a Medicare HMO. *Health Aff (Millwood)* 2004;Suppl Web Exclusives:W4-68.
23. Murawski MM, Abdelgawad T. Exploration of the impact of preferred drug lists on hospital and physician visits and the costs to Medicaid. *Am J Manag Care* 2005;11 Spec No:SP35-SP42.
24. Horn SD, Sharkey PD, Phillips-Harris C. Formulary limitations and the elderly: results from the Managed Care Outcomes Project. *Am J Manag Care* 1998;4(8):1105-1113.
25. Wilson J, Axelsen K, Tang S. Medicaid prescription drug access restrictions: exploring the effect on patient persistence with hypertension medications. *Am J Manag Care* 2005;11 Spec No:SP27-SP34.
26. Gibson TB, Mark TL, McGuigan KA, Axelsen K, Wang S. The effects of prescription drug copayments on statin adherence. *Am J Manag Care* 2006;12(9):509-517.

27. Goldman DP, Joyce GF, Karaca-Mandic P. Varying pharmacy benefits with clinical status: The case of cholesterol-lowering therapy. *American Journal of Managed Care* 2006;12(1):21-28.
28. Taira DA, Wong KS, Frech-Tamas F, Chung RS. Copayment level and compliance with antihypertensive medication: analysis and policy implications for managed care. *Am J Manag Care* 2006;12(11):678-683.
29. Régie de l'assurance maladie du Québec. Les informations financières. Le rapport d'activité 2007-2008 sur le régime général d'assurance médicaments. Rapport annuel de gestion 2007-2008. Régie de l'assurance maladie du Québec; 2008:94-100.
Available from:
http://www.ramq.gouv.qc.ca/fr/publications/documents/rapp0708/informations_financieres.pdf
30. Régie de l'assurance maladie du Québec. List of Medications 2007. Régie de l'assurance Maladie du Québec, 2007. Available from:
https://www.prod.ramq.gouv.qc.ca/DPI/PO/Commun/PDF/Liste_Med/Liste_Med/liste_med_2007_04_18_en.pdf
31. Régie de l'assurance maladie du Québec. The private plans: The Costs – Premium. Régie de l'assurance maladie du Québec, 2009 [updated 2008 Oct 2; Accessed 2010 Apr 4]. Available from:
http://www.ramq.gouv.qc.ca/en/citoyens/assurancemedicaments/regimesprives/lescouts_lapprime.shtml
32. Bernèche F, Dumitru V. Données sociale du Québec, Chapitre 2 Santé : perceptions et comportements. Statistique Canada, Enquête sur la santé dans les collectivités canadiennes, cycle 3 1 (2005-2006), Fichier de microdonnées à grande diffusion(FMGD) Compilation Institut de la statistique du Québec (ISQ),2009.
Available from: <http://www.stat.gouv.qc.ca/statistiques/conditions-vie-societe/donnees-sociales09.pdf>

33. Statistique Canada. Indice de masse corporelle (norme internationale), population de 20 à 64 ans excluant les femmes enceintes, Québec et régions sociosanitaires. Statistique Canada, Enquête sur la santé dans les collectivités canadiennes, cycle 3.1 (2005-2006), Fichier de microdonnées à grande diffusion(FMGD) Compilation Institut de la statistique du Québec (ISQ), 2008 [updated 2008 Apr 8; Accessed 2010 Apr 4]. Available from:
[http://www.bdso.gouv.qc.ca/pls/ken/Ken263_Liste_Total.p_tratr_reslt?p_iden_tran=R EPER5JJ3G54725694420421\\$f_Rb&p_modi_url=0505022252&p_id_rapp=908](http://www.bdso.gouv.qc.ca/pls/ken/Ken263_Liste_Total.p_tratr_reslt?p_iden_tran=R EPER5JJ3G54725694420421$f_Rb&p_modi_url=0505022252&p_id_rapp=908)
34. ESI Canada. Health Newsflash-Therapeutic Class Ranking (Top 100 Ranked by Claim Cost)Prescriptions filled from 01/2006 through 12/2006 compared to 01/2007 through 12/2007 Quebec. No. 2. 2008.10.). Available from: http://www.esi-canada.com/aboutus/news/health_newsflashes/Volume_10_Issue2_TherapyClasses_Qc.pdf
35. ESI Canada. ESI Canada 2007 Drug Trend Report. ESI CANADA, 2008. Available from: http://www.esi-canada.com/aboutus/outcomes/2008/ESI_Canada_2007_Drug_Trend_Report.pdf
36. Régie de l'assurance maladie du Québec. Tableau AM.10. Nombre d'ordonnances, leur coût brut et leur coût RAMQ selon les classes et les sous-classes de médicaments les plus fréquentes et la catégorie de personnes assurées, par ordre décroissant du nombre d'ordonnances. Régime public d'assurance médicaments, Québec, 2007. Québec, 2008. Available from:
https://www.prod.ramq.gouv.qc.ca/IST/CD/CDF_DifsnInfoStats/CDF1_CnsulInfoStatsCNC_iut/RappPDF.aspx?TypeImpression=pdf&NomPdf=CCB4R01A_AM10_2007_0_O.PDF
37. Ministères de la Santé et des Services Sociaux du Québec. La politique du médicaments. Gouvernement du Québec, 2007. Available from: <http://publications.msss.gouv.qc.ca/acrobat/f/documentation/2006/06-728-01.pdf>

38. Direction des ententes, des processus et de la révision, Régie de l'assurance maladie du Québec. Modification de l'Entente des pharmaciens. Direction des services à la clientèle professionnelle 135.02-13-2007. Available from:
<http://www.ramq.gouv.qc.ca/fr/professionnels/comm/2006/com135-6.pdf>
39. Association Québécoise des Pharmaciens Propriétaires [homepage on the Internet]. Quebec: Le pharmacien propriétaire : un entrepreneur dynamique dans sa collectivité. [updated 2008; Accessed 2010 Apr 4]. Available from:
<http://www.aqpp.qc.ca/fr/promotions/entrepreneur.aspx>.
40. Health Canada. Drug Product Database. Drugs and Health Products, Health Canada, 2010 (Accessed Apr 4, 2010; <http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/databasdon/index-eng.php>).

Table 1. Description of the variables related to the patients included in the reMed and RAMQ databases.

Variables	Description	reMed	RAMQ
Participant ID (encoded)	Identifier of the participant.	x	x
HIN (encoded)	Health Insurance Number	x	x
Date of birth	Date of birth	x	x
Sex	Sex	x	x
Date of death	Date of death	N/A	x
Postal code	The first 3 positions of the postal code (recorded at enrolment only for reMed participants).	x	x
Weight	Weight of the participant recorded at enrolment.	x	N/A
Height	Height of the participant recorded at enrolment.	x	N/A
Smoking habits	Smoking habits recorded at enrolment (smoker, past smoker or never smoked).	x	N/A
PIN	Private Insurance Number related to the drug plan	x	N/A
Deductible	Cost to be paid before the insurance begins to pay off.	x	N/A*
Co-payment	% or cost to be paid per prescription.	x	N/A*
Date of the beginning of the drug insurance plan	Date of the beginning of the drug insurance plan for RAMQ participants and date of enrolment for reMed participants.	x	x
End date of drug insurance plan	End date of drug insurance plan.	x	x

HIN=Health Insurance Number; ID=Identifier; N/A=Not available; PIN=Private Insurance Number;

*The deductible and the co-payment are fixed for all residents covered by the RAMQ (see Quebec drug plans section in this manuscript for more details).

Table 2. Description of the variables relative to prescribed medications filled at community pharmacies included in the reMed and RAMQ databases.

Variables	Description	reMed	RAMQ
Participant ID (encoded)	The unique identifier of the participant.	x	x
Pharmacy ID Code (encoded)	The unique identifier of the pharmacy where the prescription was dispensed.	x	x
Identifier of the CSP	Identification of the community pharmacies' computer services providers (CSP) which provide data on the dispensed prescriptions.	x	N/A
Transaction Date	The date the prescription was dispensed.	x	x
Relationship/ type of beneficiary	Code to show the relationship to cardholder of the private drug plan (cardholder, spouse, child, dependant student, disabled dependant) or beneficiary type from de RAMQ public drug plan (welfare assistance recipients; adherents; children; full time student aged 18 to 25 without a spouse and living with their parents; persons aged 65 or more).	x	x
New/Refill Code	A code to indicate whether the prescription is new or is an authorized refill/repeat.	x	x
Original Prescription Number	The unique identification number given for each new prescription	x	N/A
Refill / Repeat Authorizations	The number of authorized refills remaining.	x	x
Substitution code	Indicate whether or not the pharmacist has dispensed the prescribed medication or substituted it with an equivalent medication.	N/A	x
DIN	The Drug Identification Number (DIN) is a number assigned by Health Canada to a product prior to being marketed in Canada.	x	x
AHFS Class	The American Hospital Formulary Service classification allows the grouping of medications with similar pharmacologic, therapeutic, and/or chemical characteristics in a 4-tier hierarchy.	x *	x
Molecule code	A code identifying the generic name of the prescribed medication.	x *	x
Pharmaceutical form code	The form in which the medication is supplied.	x *	x
Strength	The strength of the active ingredient.	x *	x
Quantity	The quantity of medication dispensed.	x	x
Days Supply	The number of days of treatment dispensed.	x	x
Posology	Posology	x	N/A

Variables	Description	reMed	RAMQ
Prescriber ID Reference	Professional status of the prescriber (physician, pharmacist, podiatrist, etc).	x	x
Prescriber ID (Encoded)	The unique identifier of the prescriber.	x	x
Speciality of the prescriber	The speciality of the prescriber.	N/A	x
Drug Cost	The value of supplies dispensed (claims cost - professional fee).	x	x
Professional Fee	Pharmacist's fee.	x	x
Contribution of the participant	Amount paid by the participant.	x	x
Plan pay, 1st insurer	The amount paid by the insurer. (Drug cost + professional fee – contribution of the participant).	x	x
Plan pay, 2nd insurance	The amount paid by the second insurer, if applicable.	x	N/A

AHFS=American Hospital Formulary Service; CSP=computer services providers; DIN=Drug Identification Number; ID=Identifier; N/A=Not available

*Can be obtained using the DIN and the Drug Products Database managed by Health Canada [41].

Table 3. Classes of prescribed medications ranked by the number of claims reimbursed in one year: Quebec residents with a private drug plan from the ESI Canada's 2007 Drug Trend report (top 25) versus reMed participants.

‡ Classes of prescribed medications	Quebec residents with private drug plan			reMed participants		
	Rank	% of total claims	* Mean claim cost \$	Rank	% of total claims	† Mean claim cost \$
HMG CoA reductase Inhibitors	1	6.2	69.51	1	6.4	69.26
Combinaison oral contraceptives	2	4.5	19.86	3	4.5	20.70
Salicylates	3	4.3	5.14	4	4.4	4.09
Thyroid hormones	4	3.9	8.29	2	4.7	9.09
Proton pump inhibitors	5	3.2	76.13	7	3.7	80.82
Selective serotonin reuptake inhibitors	6	2.8	52.18	6	3.9	58.49
ACE inhibitors	7	2.8	39.38	10	2.4	38.94
Beta blockers cardio-selective	8	2.5	19.35	15	2.0	18.93
Serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors	9	2.4	53.82	5	4.0	51.58
Calcium channel blockers	10	2.3	54.19	11	2.4	51.33
Nonsteroidal anti-inflammatory agents	11	2.3	22.49	13	2.2	25.50
Estrogens	12	2.0	16.61	8	2.8	20.46
Calcium combinations	13	2.0	13.35	9	2.7	12.13
Benzodiazepines	14	1.9	11.42	14	2.1	10.60
Angiotensin II receptor antagonists	15	1.9	47.90	16	1.9	47.70
Triphasic oral contraceptives	16	1.9	19.11	12	2.3	19.40
Biguanides	17	1.6	22.84	18	1.8	24.07
Angiotensin II receptor antagonists & thiazides	18	1.6	47.76	19	1.8	49.12
Thiazides and thiazide-like diuretics	19	1.4	10.03	23	1.3	10.70
Nasal steroids	20	1.4	37.29	21	1.5	37.54
Corticosteroid topical	21	1.3	22.12	25	1.2	22.76
Beta adrenergics	22	1.3	22.08	34	0.9	19.82
Progestins	23	1.3	23.18	17	1.8	27.38
Opioid agonists	24	1.0	42.98	28	1.2	28.45
Miscellaneous anticonvulsants	25	1.0	78.36	20	1.6	95.69
All classes		100%	\$45.76		100%	\$47.93

*The mean claim cost including the cost of the molecule, the wholesale margin and the pharmacist's dispensing fee was obtained from ESI Canada's 2007 Drug Trend Report [35].

†The mean claim cost including the cost of the molecule, the wholesale margin and the pharmacist's dispensing fee) was obtained from reMed database between March 15th 2007 and March 15th 2008.

‡The classification was obtained from ESI Canada's 2007 Drug Trend report [35].

Table 4. Top ten prescribed medications ranked by the total cost of claims reimbursed in a one-year period: Quebec residents with a private drug plan* versus reMed participants†

Rank	Quebec residents with a private drug plan		reMed participants	
	Brand Name (Generic Name)	Avg. annual *cost/patient	Brand Name (Generic Name)	Avg. annual cost/patient †
1	Lipitor (atorvastatin)	\$640 to \$860	Lipitor (atorvastatin)	\$691.19
2	Effexor XR (venlafaxine) + generics	\$220 to \$880	Effexor XR (venlafaxine) + generics	\$662.40
3	Pantoloc (pantoprazole)	\$755	Neupogen (filgrastim)	\$14,232.65
4	Crestor (rosuvastatin)	\$525 to \$725	Nexium (esomeprazole)	\$556.88
5	Remicade (infliximab)	\$27,800 to \$35,000	Paxil (paroxetine) + generic	\$619.60
6	Nexium (esomeprazole)	\$810	Pantoloc (pantoprazole)	\$341.17
7	Norvasc (amlodipine)	\$515 to \$760	Rebif (interferon beta 1A)	\$21,978.44
8	Rebif & Avenox (interferon beta 1A)	\$20,000 to \$25,000	Crestor (rosuvastatin)	\$457.76
9	Enbrel (etanercept)	\$20,000	Betaseron (interferon beta 1B)	\$18,787.08
10	Altace (ramipril) + generics	\$190 to \$245	Norvasc (amlodipine)	\$507.12

*Total cost and average annual cost per patient from ESI Canada's 2007 Drug Trend Report [36].

†Total cost and average annual cost per patient were obtained from reMed database between March 15th 2007 and March 15th 2008.

Table 5. Classes of prescribed medications ranked by the number of claims reimbursed in one-year: adherents to the RAMQ public drug plan (top 25) versus reMed participants

‡ Classes of prescribed medications	1,018,889 adherents RAMQ public drug Plan (20,514,129 prescriptions)			1,046 reMed participants Private Plan (24,965 prescriptions)		
	Rank	% of total claims	* Mean claim cost \$	Rank	% of total claims	† Mean claim cost \$
Analgesics & antipyretics	1	9.7	18.25	2	8.7	16.81
Psychotherapeutic agents	2	8.9	38.79	1	11.8	47.23
Antihyperlipidemic agents	3	7.8	56.35	3	7.5	67.46
Renin-angiotensin-aldosterone system inhibitor	4	7.3	37.50	6	4.3	45.00
Contraceptives	5	5.4	22.10	4	7.1	21.88
Antidiabetic agents	6	4.8	29.84	7	3.8	43.75
Thyroid and antithyroid agents	7	4.0	9.84	5	4.7	9.49
Antibacterials	8	3.6	36.25	10	3.2	38.95
β-Adrenergic blockers	9	3.5	16.62	16	2.3	19.23
Anticonvulsants	10	3.4	32.41	14	2.4	66.73
Anxiolytics, sedatives, and hypnotics	11	3.3	10.26	17	2.2	10.65
Unclassified therapeutic agents	12	3.1	129.13	9	3.2	185.96
Replacement preparations	13	3.0	13.03	11	2.9	12.59
Calcium channel blockers	14	2.9	44.62	15	2.4	51.33
Antiulcer agents and acid suppressants	15	2.8	59.98	8	3.7	79.54
Diuretics	16	2.6	9.47	20	1.5	10.53
Estrogens and antiestrogens	17	2.3	16.99	12	2.8	20.72
Sympathomimetic agents	18	1.9	40.56	21	1.4	53.80
Adrenals	19	1.6	39.36	22	1.3	34.85
Anti-inflammatory agents (skin and mucous membrane agents)	20	1.3	20.24	23	1.2	22.76
Miscellaneous gastrointestinal agents	21	1.3	57.66	55	0.2	50.98

	1,018,889 adherents RAMQ public drug Plan (20,514,129 prescriptions)			1,046 reMed participants Private Plan (24,965 prescriptions)		
‡ Classes of prescribed medications	Rank	% of total claims	* Mean claim cost \$	Rank	% of total claims	† Mean claim cost \$
Anti-inflammatory agents used in eye, ear, nose, and throat preparations	22	1.1	30.24	19	1.8	34.79
Diagnostic agents for diabetes mellitus	23	1.1	73.25	24	0.9	95.83
Progestins	24	1.0	17.95	18	1.8	37.38
Antithrombotic agents and antihemorrhagic agents	25	0.9	49.24	29	0.7	70.67
All classes		100%	\$37.61		100%	\$47.93

*The mean claim cost including the cost of the molecule, the wholesale margin and the pharmacist's dispensing fee were obtained from the RAMQ's 2007 annual statistics [37].

†The mean claim cost including the cost of the molecule, the wholesale margin and the pharmacist's dispensing fee) were obtained from reMed database between March 15th 2007 and March 15th 2008.

‡The classification is obtained from RAMQ's annual statistic 2007 and was based on the American Hospital Formulary Service (AHFS) classification [37].

5.4 Article 4 : Comparison of the adherence and persistence to inhaled corticosteroids among adult patients with public and private drug insurance plans

Article publié dans le journal *J Popul Ther Clin Pharmacol*. 2013;20(1):e26-41.

© 2013 *Canadian Society of Pharmacology and Therapeutics*.

Reproduit avec la permission des co-auteurs et de l'éditeur

Comparison of the adherence and persistence to inhaled corticosteroids among adult patients with public and private drug insurance plans

Marie-Christyne Cyr¹, Marie-France Beaudesne^{1,3}, Catherine Lemièr^{2,3}, Lucie Blais^{1,3}

¹Faculty of Pharmacy, Université de Montréal, Montreal, Quebec, Canada; ²Faculty of Medicine, Université de Montréal, Montreal, Quebec, Canada; ³Research Center, Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal, Montreal, Quebec, Canada

Abstract

Background: Despite important differences in reimbursement procedures between private and public drug insurance plans in Quebec (Canada), no study has evaluated the impact of the type of drug insurance on the use of essential medications such as inhaled corticosteroids (ICS). The lack of data might be attributable, at least in part, to the absence of a provincial medication database for patients with private drug insurance.

Objectives: To compare patient's adherence and persistence to ICS between Quebec residents (Canada) with private and public drug insurance.

Methods: A matched cohort design with patients selected from the database of the *Régie de l'assurance maladie du Québec* (RAMQ) and from reMed, a database that we have put in place for Quebec residents covered by a private drug insurance, was used. ICS users with private drug insurance were selected from reMed between 2008 and 2010 and matched to ICS users with public drug insurance selected from the RAMQ database. Patient's adherence, measured with the proportion of prescribed days covered (PPDC) and persistence over one year, was compared between patients privately and publicly insured using linear regression and Cox regression models.

Results: This study included 330 and 1,109 ICS users with private and public drug insurance, respectively. Patients privately insured were significantly less adherent than patients publicly insured (adjusted mean difference of PPDC: -9.7%; 95% CI: -13.2% to -6.5%). Moreover, patients privately insured were found to be 52% more likely to stop ICS during the first year than patients publicly insured (adjusted HR = 1.5; 95% CI: 1.2 to 2.0).

Conclusions: Although adherence and persistence were rather low in both groups, patients with public drug insurance appeared to have greater adherence and persistence to ICS than patients with private drug insurance. Differences in reimbursement policies might explain the observed differences.

Key Words: *Administrative database, inhaled corticosteroids, persistence, adherence, private drug insurance*

Introduction

Asthma is one of the most common chronic diseases worldwide. In Canada, the prevalence of asthma is estimated to be 14.1% [1]. Inhaled corticosteroids (ICS) are recommended by Canadian and international guidelines as the first line therapy for persistent asthma [2-4]. Unfortunately, sub-optimal adherence to ICS in monotherapy or in combination with a long-acting beta₂-agonist (LABA) in the treatment of asthma is well documented and ranges from less than 20% to 50% [5-11]. Persistence to ICS therapy among asthma patients is also very low, with rates ranging between 4 and 18% at one year [12-15].^{44, 57, 58, 60} Poor adherence and persistence to ICS have been shown to contribute to the deterioration of disease control and lung function, an increase in costs of healthcare services, and a reduction of quality of life [10;16].

In the province of Quebec, Canada, under the Quebec Universal Drug Insurance program all residents are required by law to have drug insurance coverage by either a private insurer or by the province's public drug insurance plan managed by the Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ). In 2009, 3.2 million Quebecers (41%) were covered by the RAMQ's public drug plan, 4.3 million (56%) were covered by a private drug plan available through their employers or their professional associations, and the others were covered by a federal public drug plan [17;18]. Persons covered by a private drug plan are required to obtain coverage under that plan for their spouse and children, unless they are already covered by another private drug plan. Medication claims data of patients covered by the RAMQ public drug insurance plan are recorded in a database administered by the RAMQ, while there is no such provincial database for Quebec residents with private drug plans. Using the RAMQ database, studies on the use of ICS have been conducted among patients covered by the public drug insurance [5;14;15],^{44, 50, 60} but as far as we know, no studies have estimated the adherence and the persistence to ICS among patients privately insured in Quebec mainly due to the absence of computerized medication databases that can easily be linked to other health databases for said patients. Consequently, the public and private sub-populations of the Quebec Universal Drug Insurance Plan have never been formally compared on the use of ICS, despite important differences between the private and public drug plans, and the fact that plan characteristics have been shown to influence patient's adherence and persistence [19]. Moreover, only one study, performed in the United States, has

evaluated the impact of the type of drug insurance on the use of prescribed medications to treat asthma. They found that patients under the Medicaid program (publicly insured) were more likely to use medications to treat asthma than those with private drug insurance [20]. However, this study did not measure adherence and persistence per se, and it is difficult to generalize its results to Canadians due to major differences between the health care systems between the two countries.

The aim of this study was to compare the adherence and persistence to ICS between Quebec residents with private and public drug insurance. This study was based on data retrieved from the RAMQ database, covering patients with public drug insurance, and from reMed, a database that was put in place by our group to circumvent the lack of a provincial database for patients with private drug insurance.

Methods

Sources of data

RAMQ databases

The RAMQ Prescription Medications database is a provincial database that contains claims data on prescriptions filled at community pharmacies (e.g. name, dose, form, quantity of medication dispensed, date and duration of prescription, and so on) for Quebec residents insured by the RAMQ public drug plan. The RAMQ databases also contain the patient's birth date, gender, date of death, as well as the type of drug beneficiary (adherents (1,710,176 workers aged less than 65 years and their family [18]), elderly, and social welfare recipients) and dates of coverage for the drug insurance plan. The RAMQ databases have been extensively used for epidemiological studies and the information related to medications has been proven valid [21-23].

reMed database and recruitment of patients with private drug insurance

reMed is a computerized database that we developed to record data related to prescribed medications filled at community pharmacies for residents of Quebec who are less than 65 years old and are covered by a private drug plan. Participants were recruited by research assistants in

community pharmacies, medical clinics, or blood sampling centres in the province of Quebec between April 2007 and March 2011. Each participating patient signed an informed consent form and completed a questionnaire relative to the study. Socio-demographic variables and information relative to the drug plan were collected at enrolment (patient's healthcare insurance number, private insurance number (PIN), date of birth, postal code, drug co-payment and deductible, the average number of filled medications over the past year, weight, height as well as information pertaining to smoking). Using the PIN and the date of birth, we obtained data relative to filled prescriptions through the community pharmacies' computer services providers (drug identification number (DIN) assigned by Health Canada, prescription identification number, quantity of the prescribed medication, date at which the prescription was dispensed, number of days supply, number of authorized refills remaining, whether the prescription is new or is an authorized refill, pharmacy and prescriber encoded identifier, cost of medications and amount paid by the insurance). The DIN allowed to make the link with the Drug Products Database managed by Health Canada to obtain further data relative to the prescribed medications such as the Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) code, active ingredient(s), strength, route(s) of administration, pharmaceutical form(s), etc [24;25].

Data related to medications have been recorded in reMed since March 15th, 2008 and have been updated bi-weekly ever since. For each patient, we also obtained data relative to their prescribed medications filled in the year prior to their enrolment in reMed. The drug related variables recorded in reMed are similar to those recorded in the RAMQ Prescription Medications database. As of March 1st, 2011, 7,931 patients were enrolled in reMed and the participation rate was 76%. This sample represents less than 1% of the Quebec residents with private drug insurance.

Study population and design

We used a matched cohort design. We first selected users of ICS patients with private drug insurance from the reMed database between March 15, 2008, and December 31, 2010. To be included in the cohort, patients had: 1) to fill at least one prescription of ICS (ICS only or in combination with a LABA in the same inhaler) with a duration of more than 14 days after enrolment in reMed (the 14 days criteria was applied to exclude ICS prescribed for non chronic diseases such as respiratory infections); 2) to be aged between 20 and 64 years; and 3) to be

insured under a private drug plan in the year preceding and at least 90 days after cohort entry. Patients were excluded if they filled a prescription for an antibiotic in the 14 days preceding the prescription of ICS (to exclude ICS prescribed for respiratory infections); if they were taking treatment for chronic obstructive pulmonary disease (COPD) such as theophylline, ipratropium or tiotropium in the year prior to cohort entry; and if they were registered in reMed for less than 90 days. Since ICS could be prescribed for several indications and that the indication is not recorded in the database, inclusion and exclusion criteria were selected to include patients with asthma and exclude patients with COPD and respiratory infections. Cohort entry was defined as the date of the first prescription of ICS that fulfilled the inclusion and exclusion criteria after enrolment in reMed. Follow-up was stopped when the earliest of the following events occurred: 12 months of follow-up, March 1st, 2011, a switch to the public drug plan, 65th birthday, or the first prescription of theophylline, ipratropium or tiotropium after cohort entry. In addition, for a minority of patients, follow-up was terminated because their medications stopped to be recorded in reMed, either because they went to a pharmacy not covered by reMed, switched to an insurance company that did not process the reimbursement of the medications directly at the pharmacy, or they died. In these cases, the follow-up was terminated if the gap without any prescription recorded in reMed was larger than 2 times the mean number of days between filled prescriptions in the year prior to cohort entry. The end of follow-up occurred at the end of the gap or six months after the last filled prescription, if the gap was greater than 6 months.

Similarly, a cohort of users of ICS publicly insured and not receiving social assistance, i.e. workers and their family who are not admissible to a private drug plan at their workplace, was selected from the RAMQ Prescription Medications database between March 15, 2008, and July 31, 2010. The same inclusion and exclusion criteria as for the reMed cohort were applied except that patients had to be covered by the RAMQ Public Drug Plan and not receiving social assistance in the year preceding and at least 90 days after cohort entry. Cohort entry was defined by the date of the first prescription of ICS that fulfill the inclusion and exclusion criteria after March 15, 2008. For each patient privately insured selected from reMed, up to 4 patients publicly insured were matched on sex, age at cohort entry, number of days of follow-up, whether or not the patient filled a prescription of oral corticosteroids, ICS, or LABA in the year preceding cohort entry, the number of doses of short-acting β 2-agonists (SABA) per week on average in the year before cohort entry, and whether LABA were added to ICS at cohort entry. These matching

criteria allowed the inclusion of patients with similar level of asthma severity and control at cohort entry between the groups. Follow-up was stopped when the earliest of the following events occurred: 12 months of follow-up, July 31st, 2010, a switch to a private drug plan, started to receive social welfare, 65th birthday, or death. It is worth noting that the period of patient's selection was longer for patients with private drug insurance (until March 1st, 2011) than for patients with public insurance (until July 31, 2010), to increase the sample size of the privately insured cohort. The study was approved by the ethic committee of the Hôpital du Sacré-Coeur de Montréal.

Drug plans

For patients included in the cohort and covered by the RAMQ public drug insurance (i.e. not receiving social assistance and aged less than 65 years), the premium is collected annually via income taxes and the amount varies between 0 and \$563 per year according to family income. The deductible is fixed at \$16 per month, the co-payment is fixed at 32% of the cost of the medications and the maximal monthly contribution is \$80.25 (\$963 per year) [26]. Private plans vary from one workplace to the other with premiums negotiated with the insurer and usually taken in the form of payroll deductions throughout the year. The deductible is usually applicable to a one year period representing the first portion of a person's drug costs, while the co-payment varies between 0 and 32%, depending on the plan. The private plans should cover at least all medications covered by the public plan and the maximal contribution is also set at \$963 per year for all plans. Reimbursement with private plans can be made at the time of purchase or differed, while patients on the public plan are always reimbursed at the time of purchase. Further details can be found in appendix 1.

Adherence assessment

Adherence to ICS was assessed in each cohort using the Proportion of Prescribed Days Covered (PPDC), defined as the number of days' supply dispensed over the number of days' supply prescribed during the follow-up period [5]. The number of day's supply dispensed is equal to the sum of the duration of all prescriptions (including new prescriptions and refills) of ICS filled by the patient during the follow-up. The number of day's supply prescribed is the sum

of the duration of all new prescriptions and allowed refills prescribed by any physician during the follow-up (whether or not the patient get the refills) [5]. This measure was chosen to reflect the quantity of ICS dispensed that takes into account the variability in the prescription patterns. A more classical measure of adherence, the Proportion of Days Covered (PDC), defined as the number of days' supply dispensed during the follow-up over the number of days of follow-up [27], was also used to compare our results to those found in previous studie.

Persistence assessment

Persistence was defined as having any ICS prescription filled at least every 60 days. The discontinuation date was defined as the end date of the last filled prescription (date of delivery plus the number of day's supply) plus 60 days.

Potential confounders

Potential confounders included sex, age (< 45 years versus 45-64 years), area of residence (rural versus urban, postal codes with a number ranging from 1 to 9 in the second position represent urban areas and postal codes with a 0 represent rural areas), and the receipt of ICS in monotherapy, ICS and LABA in the same inhaler or ICS and LABA in two different inhalers at cohort entry. They also included markers of asthma severity and control in the year preceding cohort entry: filled prescription of oral corticosteroids (yes/no), LABA (yes/no), and average number of doses of SABA per week (none, > 0 to 3, or > 3). The use of intra-nasal corticosteroids (yes/no) and anti-leukotrienes (yes/no) in the year preceding cohort entry was also considered. Finally, confounders included markers of co-morbidity based on filled prescriptions of non-steroids anti-inflammatory/antirheumatic drugs, anxiolytics, antidepressants, acid related disorders drugs, antihypertensive agents, cardiovascular disorders (yes/no, based on the ATC classification) [24] and the total number of different medication classes filled in the year prior to cohort entry (based on the ATC classification [24]).

Statistical analysis

Characteristics were compared between patients privately and publicly insured using descriptive statistics. The mean and 95% CI of the PPDC and the PDC were estimated for each

cohort. The PPDC and the PDC were compared between patients privately and publicly insured using linear regression models for all patients and for new users of ICS (no prescription of ICS in the year preceding cohort entry). For each cohort, persistence was estimated using Kaplan-Meier curves among new users of ICS. ICS discontinuation rates between patients privately and publicly insured were compared using Cox regression models. A backward selection strategy was used to find reduced models starting with full models that comprehend all potential confounders listed above, removing at each step the least significant variable, and reintroducing in the models variables that acted as confounders (i.e. if the rate ratio or the mean difference associated with the type of drug insurance was changed by 5% or more) [28;29]. Variables that were not found to be confounders but were significantly associated with the outcome (p-value < 0.05) were also kept in the model. A sub-analysis was also performed among patients receiving ICS/ LABA in the same inhaler.

Results

A total of 415 users of ICS with private drug insurance met the inclusion and exclusion criteria and were initially selected from reMed. From the RAMQ database, a total of 9,961 users of ICS were also initially selected. As shown in Figure 1, we were able to match 330 users of ICS with private drug insurance to 1,109 users of ICS with public drug insurance. The remaining unmatched patients were excluded from the analyses. Among patients privately insured included in the study, 116 (35.1%) were followed for 12 months, 185 (56.1%) reached the last day of the study (March 1st 2011), 5 (1.5%) filled a prescription of ipratropium after cohort entry and 24 (7.3%) were censored because their filled prescriptions stopped to be recorded in reMed, switched to a public drug plan or reached their 65th birthday. In the publicly insured cohort, 391 (35.3%) were followed for 12 months, 713 (64.3%) were censored because they were matched to a patient privately insured who had a follow-up of less than 12 months, 5 (0.5%) reached the last day of the study (July 31st 2010) or switched to a private drug plan.

Table 1 presents the patients' characteristics. ICS users privately insured were comparable to patients publicly insured in terms of demographic variables and length of follow-up, except that a larger proportion of patients privately insured was living in an urban area. Patients privately and publicly insured used similar asthma medications except for the use of ICS

and LABA in the same inhaler which was lower for privately insured patients (37.3% versus 45.3%, $p = 0.01$) and the use of intra-nasal corticosteroids in the year preceding cohort entry which was higher for privately insured patients (34.6% versus 25.6%, $p < 0.01$). Markers of comorbidity were also comparable between the two cohorts, except for the use of antihypertensive agents and anxiolytics. Patients privately insured filled slightly more different molecules on average in the year before cohort entry than patients publicly insured (6.8 versus 6.0). At cohort entry, fluticasone (Flovent®) was the most prescribed ICS in both groups, but the distribution of the type of ICS was significantly different ($p < 0.01$) between the groups.

As shown in Table 2, the mean PPDC (48.5 versus 58.1%) and PDC (36.1 versus 41.4%) were lower among patients privately than publicly insured. We also observed that new users of ICS therapy were less adherent and that users of ICS in monotherapy were less adherent than users of ICS in combination with LABA in both cohorts. The difference in adherence between patients with private and public drug insurance remained significant after adjustment for confounders (Table 3 adjusted mean difference of PPDC = -9.7%; 95% CI: -13.2% to -6.5%). This model revealed that men and patients taking a greater number of medications were significantly more adherent to their ICS treatment. The difference in PPDC increased to -13.7% (95% CI: -20.2% to -7.2%) in favour of publicly insured patients when the analysis was restricted to new users of ICS. We also found similar results when the analysis was restricted to patients who were taking ICS and LABA in the same inhaler at cohort entry (adjusted mean difference of PPDC = -7.9%; 95% CI: -13.7% to -2.1%). In the analysis using the PDC as the measure of adherence, we found similar results (adjusted mean difference of PDC = -6.2%; 95% CI: -10.0% to -2.5%).

Moreover, patients with private drug insurance were found to be less persistent to ICS therapy than patients with public drug insurance (p -value for log-rank test = 0.002; please see Figure 2). We found that only 5.4% and 7.5% of patients with private and public drug insurance were still persistent one year after the initiation of the ICS therapy, respectively. The results found in the Cox regression analysis (table 4) went in the same direction, with patients privately insured being 52% more likely to stop their ICS therapy during the first year (adjusted hazard ratio = 1.52; 95% CI: 1.16 to 2.00).

Discussion

The present study is the first to investigate whether there are differences in adherence and persistence to ICS between patients with private and public drug insurance in Canada. Levels of adherence and persistence to ICS therapy were found low in both cohorts, but our data showed that patients privately insured were less adherent and persistent than patients publicly insured.

The low level of adherence and persistence to ICS therapy observed in this study are concordant with the results of other studies [5-15]. Among new users of ICS in monotherapy with private drug insurance, adherence was estimated at 21.0% with the PDC and at 43.4% with the PPDC in our study, and at 30.4% with the medication possession ratio (MPR, a measure similar to the PDC) in the American study published by Ivanova et al.[8]. Moreover, Delea et al. reported an adherence rate of 52% estimated with the MPR among users of ICS and LABA combination identified in an outpatient pharmacy claims database from more than 30 private health benefit plans across the United States, which is similar to what we found among Quebec residents privately insured [7]. Our study results related to persistence to ICS among patients publicly insured are also similar to those found by Dorais et al. who reported that only 7.5% of patients insured by the RAMQ Drug Insurance Plan were still persistent one year after the initiation of the therapy [14].

The significant difference in adherence found in our study between patients with private and public drug insurance is consistent with the American study published by Rice et al. reporting that patients publicly insured were 56% more likely to be taking medications for asthma than those with private insurance [18]. As suggested by Rice and al., the differences observed between our two cohorts may be explained by the fact that patients with public drug insurance pay only the deductible and the co-insurance at the pharmacy, while a large proportion of patients with private drug insurance pay the full cost of the prescription and receive a deferred payment. There is evidence that a higher prescription drug cost paid at the pharmacy is associated with a reduction in adherence or more frequent discontinuation [19]. Despite the fact that there was, a larger proportion of patients using ICS and LABA in the same inhaler at cohort entry among patients publicly insured, this factor was not found to act as a confounder for the association between the type of drug insurance and the adherence to ICS in the regression analysis, and is unlikely to explain the observed difference between the 2 cohorts. Moreover, a

similar difference in adherence to ICS was found between patients privately and publicly insured when the analysis was restricted to patients using an ICS and a LABA in the same inhaler.

One of the main strengths of this study is that it is the first to compare Quebec residents with private and public drug insurance treated with ICS and to show the differences that can exist between these two sub-populations. The analyses performed were adequately powered and reflect ICS use in real clinical practice. Other strengths are related to the use of the reMed and RAMQ databases that provide prospectively collected data on filled prescriptions, avoiding the need to interview patients to measure drug exposure and eliminating recall bias.

In addition, from the results of a pilot study that we conducted in 2007, we concluded that reMed participants were representative of Quebecers with private drug insurance and were similar to non-participants, which minimize selection bias. During the pilot study, 34% of reMed participants were male and the mean age was 43.8 years, while corresponding figures were 32% and 44.3 years among non-participants [30]. Moreover, smoking habits and obesity were found to be comparable between reMed participants and the general population of Quebec. Among reMed participants, 22% were current smokers and 49% were overweight or obese [30]. Corresponding figures were 25% and 47% among Quebecers who participated in the Canadian Community Health Survey 2005 [31;32]. We also observed in the pilot study that the distribution of medication classes was similar between reMed participants and Quebec's residents with private drug insurance according to data retrieved from the 2007 Drug Trend Report of the health claims management company ESI Canada Inc. that manages over 65 million medication prescriptions per year dispensed to Canadians [30;33;44]. The overall average claim cost was found to be similar between the two compared groups with an average of \$47.93 for reMed participants and \$45.76 for patients covered by the ESI Canada's Report [30;33;44].

On the other hand, our study has some limitations inherent to the use of medication claims databases. Despite matching and adjustment for well known markers of asthma severity and control [2;6;9;15], we cannot completely rule out the possibility of residual confounding due to unmeasured variables. Indeed, clinical measures of the level of asthma severity and control, such as pulmonary function tests, and the use of acute care for asthma were not available in the databases. In addition, even if the study was restricted to workers and their family members, patients publicly insured might have had lower level of income and education, more co-

morbidity and might have had different health habit than patients privately insured. Given that patients with lower socio-economic level have been found to be less adherent to medications [35], not adjusting for this characteristic could have led to an underestimation of the true difference in adherence between patients privately and publicly insured. However, we learned from the results of the pilot that smoking habits and obesity were found to be comparable between reMed participants and the general population of Quebec and consequently probably comparable to patients publicly insured [30].

Another weakness of the study is the fact that dispensed medications might not coincide exactly with the actual intake of the medications, potentially resulting in non-differential drug use misclassification, again if present, leading to an underestimation of the effect of the type of drug insurance [36]. Finally, the indication for which ICS were prescribed was not available in the databases, and despite our inclusion and exclusion criteria chosen to select patients with asthma, we might have included patients with other conditions such as COPD or respiratory infections. However, there is no reason to believe that the proportion of patients with other diseases would differ between the two cohorts.

Our results show that the type of drug insurance plan has an impact on adherence and persistence to ICS among asthmatic adults, patients privately insured being less adherent and persistent than patients publicly insured. Given that adherence and persistence to ICS is very low, we should make sure that the type of drug insurance and reimbursement policies are not additional barriers to the optimal use of medications that are highly effective. On the basis of these results, it is now important to investigate whether or not the differences observed in the use of ICS have an impact on patients' health and on the use of health care services. Also, further studies will be necessary to evaluate the impact of the type of drug insurance on the adherence and persistence to therapy for other chronic diseases.

Acknowledgments

The reMed database was funded by the *Réseau Québécois de Recherche sur l'Usage des Médicaments* (RQRUM) du Fonds de la recherche en santé du Québec (FRSQ), Pfizer, sanofi-aventis Canada Inc. and the Groupe de Recherche Universitaire sur le Médicament (GRUM).

Marie-Christyne Cyr has received a doctoral research scholarship from the Canadian Institutes for Health Research (CIHR). Lucie Blais is the recipient of a Senior salary award from the Fonds de la recherche en santé du Québec (FRSQ). She has also received grant support or consulting fee from AstraZeneca Canada Inc, AstraZeneca Wilmington, DE, GlaxoSmithKline Canada Inc, Amgen Canada Inc and Genentech. Lucie Blais and Marie-France Beaudesne co-chair the AstraZeneca Endowment Pharmaceutical Chair in respiratory health. Marie-France Beaudesne has received grant support from GlaxoSmithKline Canada Inc, and AstraZeneca Canada Inc. She has also received honoraria for providing continuing education by Pfizer, GlaxoSmithKline, AstraZeneca, and Boehringer Ingelheim. Catherine Lemièrè is the recipient of a Senior salary award from the FRSQ. Catherine Lemièrè has also received consulting fees and speaker fees from AstraZeneca, GlaxoSmithKline, Altana Pharma, Merck Frosst and Novartis.

The authors thank all research assistants, pharmacists, coordinators of medical clinics and patients for their contributions to the construction of the reMed database. Also, we thank Ms Brigitte Morin from the RAMQ for her assistance with the data.

Reference List

- 1 Braman SS. The global burden of asthma. *Chest* 2006;130:4S-12S.
- 2 Bateman ED, Hurd SS, Barnes PJ et al. Global strategy for asthma management and prevention: GINA executive summary. *Eur Respir J* 2008;31:143-178.
- 3 Lougheed MD, Lemiere C, Dell SD et al. Canadian Thoracic Society Asthma Management Continuum--2010 Consensus Summary for children six years of age and over, and adults. *Can Respir J* 2010;17:15-24.
- 4 Reddel HK, Taylor DR, Bateman ED et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: asthma control and exacerbations: standardizing endpoints for clinical asthma trials and clinical practice. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;180:59-99.
- 5 Blais L, Kettani FZ, Beauchesne MF, Lemiere C, Perreault S, Forget A. New measure of adherence adjusted for prescription patterns: the case of adults with asthma treated with inhaled corticosteroid monotherapy. *Ann Pharmacother* 2011;45:335-341.
- 6 Bukstein DA, Henk HJ, Luskin AT. A comparison of asthma-related expenditures for patients started on montelukast versus fluticasone propionate as monotherapy. *Clin Ther* 2001;23:1589-1600.
- 7 Delea TE, Hagiwara M, Stanford RH, Stempel DA. Effects of fluticasone propionate/salmeterol combination on asthma-related health care resource utilization and costs and adherence in children and adults with asthma. *Clin Ther* 2008;30:560-571.
- 8 Ivanova JI, Birnbaum HG, Hsieh M et al. Adherence to inhaled corticosteroid use and local adverse events in persistent asthma. *Am J Manag Care* 2008;14:801-809.
- 9 Stempel DA, Mauskopf J, McLaughlin T, Yazdani C, Stanford RH. Comparison of asthma costs in patients starting fluticasone propionate compared to patients starting montelukast. *Respir Med* 2001;95:227-234.

- 10 Williams LK, Pladevall M, Xi H et al. Relationship between adherence to inhaled corticosteroids and poor outcomes among adults with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:1288-1293.
- 11 Williams LK, Peterson EL, Wells K et al. A cluster-randomized trial to provide clinicians inhaled corticosteroid adherence information for their patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:225-31, 231.
- 12 Breekveldt-Postma NS, Gerrits CM, Lammers JW, Raaijmakers JA, Herings RM. Persistence with inhaled corticosteroid therapy in daily practice. *Respir Med* 2004;98:752-759.
- 13 Cramer JA, Bradley-Kennedy C, Scalera A. Treatment persistence and compliance with medications for chronic obstructive pulmonary disease. *Can Respir J* 2007;14:25-29.
- 14 Dorais M, Blais L, Chabot I, LeLorier J. Treatment persistence with leukotriene receptor antagonists and inhaled corticosteroids. *J Asthma* 2005;42:385-393.
- 15 Marceau C, Lemiere C, Berbiche D, Perreault S, Blais L. Persistence, adherence, and effectiveness of combination therapy among adult patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2006;118:574-581.
- 16 Rand C, Bilderback A, Schiller K, Edelman JM, Hustad CM, Zeiger RS. Adherence with montelukast or fluticasone in a long-term clinical trial: results from the mild asthma montelukast versus inhaled corticosteroid trial. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:916-923.
- 17 Institut de la statistique du Québec (ISQ). Population du Québec, 1971-2012. Statistique Canada, Estimation de la population, 2012 (Accessed February 4, 2010 http://www.stat.gouv.qc.ca/donstat/societe/demographie/struc_poplt/qc_1971-20xx.htm).
- 18 Régie de l'assurance maladie du Québec. Statistiques annuelles RAMQ - 2009. Tableau AM.6. Régie de l'assurance maladie du Québec, 2009. Available from: https://www.prod.ramq.gouv.qc.ca/IST/CD/CDF_DifsnInfoStats/CDF1_CnsulInfoStatsCNC_iut/RappPDF.aspx?TypeImpression=pdf&NomPdf=CCB3R01A_AM06_2009_0_O.PDF

- 19 Goldman D, Joyce G, Zheng Y. Prescription drug cost sharing association with medication and medical utilization and spending and health. *JAMA* 2007;298:61-69.
- 20 Rice T, Lavarreda SA, Ponce NA, Brown ER. The impact of private and public health insurance on medication use for adults with chronic diseases. *Medical Care Research and Review* 2005;62:231-249.
- 21 Tamblyn R, Lavoie G, Petrella L, Monette J. The use of prescription claims databases in pharmacoepidemiological research: the accuracy and comprehensiveness of the prescription claims database in Quebec. *J Clin Epidemiol* 1995;48:999-1009.
- 22 Pilote L, Lavoie F, Ho V, Eisenberg MJ. Changes in the treatment and outcomes of acute myocardial infarction in Quebec, 1988-1995. *CMAJ* 2000;163:31-36.
- 23 Martel MJ, Rey E, Beauchesne MF et al. Use of inhaled corticosteroids during pregnancy and risk of pregnancy induced hypertension: nested case-control study. *BMJ* 2005;330:230.
- 24 WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. Guidelines for ATC classification and DDD assignment 2011. 14th ed ed. Oslo, Norway: WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology; 2010.
- 25 Health Canada. Drug Product Database. Drugs and Health Products, Health Canada, 2010 (Accessed April 4, 2010 <http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/databasdon/index-eng.php>).
- 26 Régie de l'assurance maladie du Québec. Amount to pay for prescription drugs. Régie de l'assurance maladie du Québec, 2011 (Accessed April 15, 2011 http://www.ramq.gouv.qc.ca/en/citoyens/assurancemedicaments/regimesprives/lescouts_contributionannuellemaximale.shtml).
- 27 Hess LM, Raebel MA, Conner DA, Malone DC. Measurement of adherence in pharmacy administrative databases: a proposal for standard definitions and preferred measures. *Ann Pharmacother* 2006;40:1280-1288.

- 28 Greenland S. Modeling and variable selection in epidemiologic analysis. *Am J Public Health* 1989;79:340-349.
- 29 Rothman KJ, Greenland S, Last TL. *Modern epidemiology*. 3rd ed ed. Philadelphia: Wolters Kluwer | Lippincott Williams & Wilkins; 2008.
- 30 CYR MC, Blais L, Beauchesne MF et al. The use of prescribed medications among residents of Quebec covered by a private drug insurance plan: results from the reMed pilot study. *Pharmacoepidemiol. Drug Saf* 18: 184. 2009.
- 31 Bernèche F, Dumitru V. *Données sociale du Québec, Chapitre 2 Santé : perceptions et comportements*. Statistique Canada, Enquête sur la santé dans les collectivités canadiennes, cycle 3 1 (2005-2006), Fichier de microdonnées à grande diffusion(FMGD) Compilation Institut de la statistique du Québec (ISQ), 2009. Available from:
<http://www.stat.gouv.qc.ca/statistiques/conditions-vie-societe/donnees-sociales09.pdf>
- 32 Indice de masse corporelle (norme internationale), population de 20 à 64 ans excluant les femmes enceintes, Québec et régions sociosanitaires. Statistique Canada, Enquête sur la santé dans les collectivités canadiennes, cycle 3 1 (2005-2006), Fichier de microdonnées à grande diffusion(FMGD) Compilation Institut de la statistique du Québec (ISQ), 2008. Available from:
http://www.bdso.gouv.qc.ca/pls/ken/p_afch_tabl_clie?p_no_client_cie=FR&p_param_id_raprt=908
- 33 ESI Canada. *ESI Canada 2007 Drug Trend Report*. ESI CANADA, 2008. Available from:
http://www.esi-canada.com/aboutus/outcomes/2008/ESI_Canada_2007_Drug_Trend_Report.pdf
- 34 ESI Canada. *Health Newsflash-Therapeutic Class Ranking (Top 100 Ranked by Claim Cost) Prescriptions filled from 01/2006 through 12/2006 compared to 01/2007 through 12/2007 Quebec*. No. 2. 2008.10. Available from: http://www.esi-canada.com/aboutus/news/health_newsflashes/Volume_10_Issue2_TherapyClasses_Qc.pdf

- 35 Janson SL, Earnest G, Wong KP, Blanc PD. Predictors of asthma medication nonadherence. *Heart Lung* 2008;37:211-218.
- 36 Lynd LD, Guh DP, Pare PD, Anis AH. Patterns of inhaled asthma medication use: a 3-year longitudinal analysis of prescription claims data from British Columbia, Canada. *Chest* 2002;122:1973-1981.

Figure 1. Selection of patients with public and private drug insurance

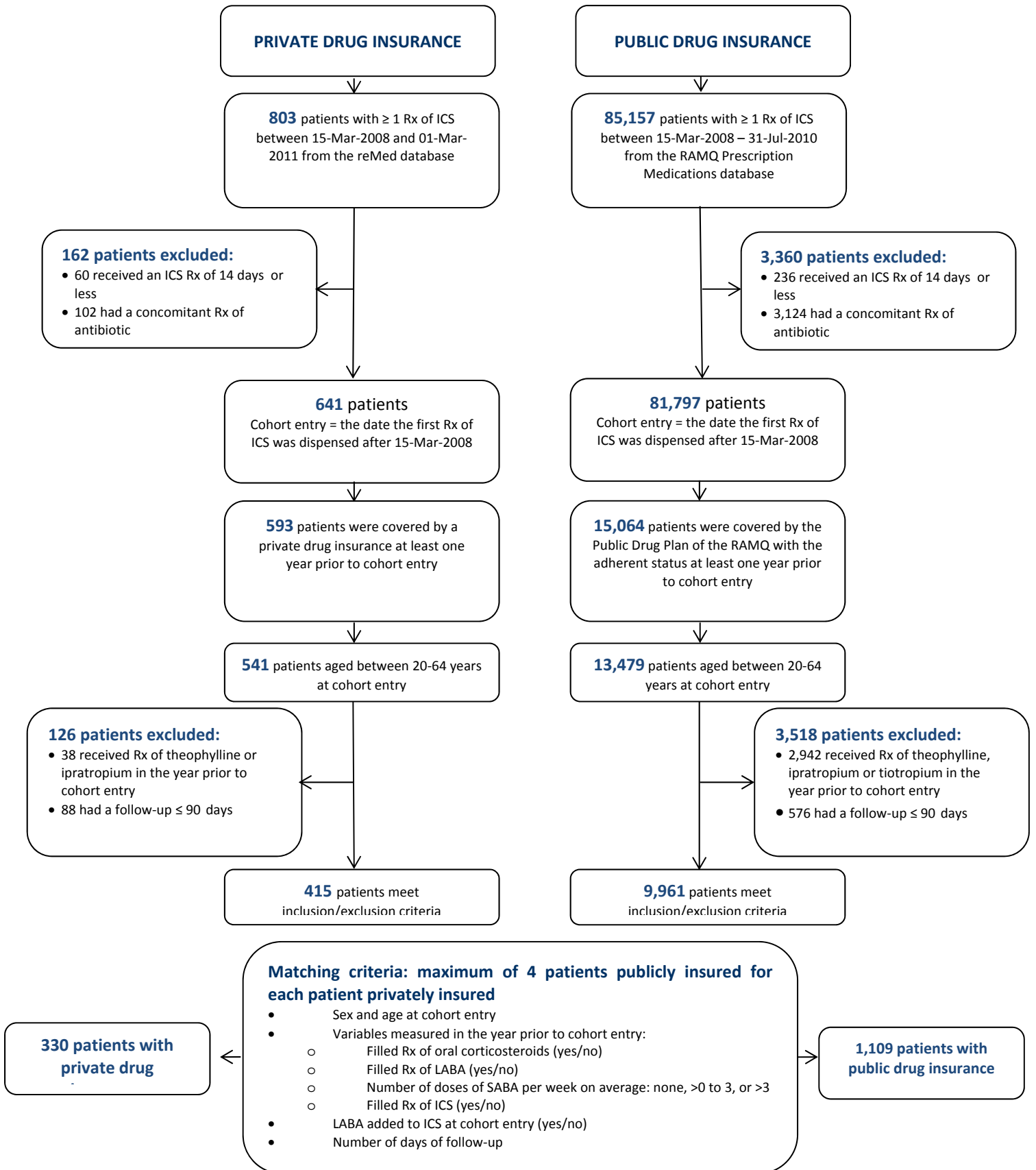


Table 1. Characteristics of ICS users comparing patients with private and public drug insurance

	Private drug insurance n = 330	Public drug insurance n = 1,109	p-value
Variables measured at cohort entry			
Women, n (%)	224 (67.9)	734 (66.2)	0.57
Age in years, n (%)			
20-44	143 (43.3)	459 (41.4)	0.53
45-64	187 (56.7)	650 (58.6)	
Urban area of residence, n (%)	320 (97.0)	798 (72.0)	< 0.01
Follow-up (days), mean ± s.d.	309.3 ± 180.4	309.1 ± 180.2	0.98
Treatment at cohort entry, n (%)			
ICS monotherapy	186 (56.4)	553 (49.9)	0.01
ICS and LABA in the same inhaler	123 (37.3)	502 (45.3)	
ICS and LABA in two different inhalers	21 (6.4)	54 (4.9)	
Type of ICS (excluding ICS/LABA combination in the same inhaler) at cohort entry			
	n = 207	n = 607	
Fluticasone, n (%)	137 (66.2)	443 (73.0)	0.01
Budesonide, n (%)	44 (21.3)	118 (19.4)	
Ciclesonide, n (%)	22 (10.6)	27 (4.5)	
Ciclesonide, n (%)	4 (1.9)	19 (3.1)	
Béclométhasone, n (%)			
Type of ICS/LABA combination in the same inhaler at cohort entry			
	n = 123	n = 502	
Fluticasone/salmeterol, n (%)	50 (40.6)	240 (45.3)	0.15
Budesonide/formoterol, n (%)	73 (59.4)	262 (52.3)	
In the year preceding cohort entry			
ICS, n (%)	205 (62.1)	728 (65.6)	0.24
LABA, n (%)	118 (35.8)	447 (40.3)	0.13
Oral corticosteroids, n (%)	52 (15.8)	174 (15.7)	0.97
Intra-nasal corticosteroids, n (%)	114 (34.6)	284 (25.6)	< 0.01
Leukotriene-receptor antagonist, n (%)	34 (10.3)	93 (8.4)	0.28
SABA doses/week, n (%)			
≤ 3	222 (67.3)	691 (62.3)	0.10
> 3	108 (32.7)	418 (37.7)	
≥ 1 filled prescription for, n (%)			
Chronic inflammation	103 (31.2)	293 (26.4)	0.09
Anxiety	83 (25.2)	208 (18.8)	0.01
Depression	78 (23.6)	211 (19.7)	0.07
Acid related disorders	68 (20.6)	248 (22.4)	0.50
Hypertension	58 (17.6)	250 (22.5)	0.05

	Private drug insurance n = 330	Public drug insurance n = 1,109	p-value
Cardiovascular disorders	64 (19.4)	232 (20.9)	0.55
Diabetes	22 (6.7)	78 (7.0)	0.82
Number of different prescribed molecules, mean \pm s.d.	6.8 \pm 4.1	6.0 \pm 4.3	< 0.01

ICS = inhaled corticosteroids; LABA = long-acting beta₂-agonists; SABA = short-acting beta₂-agonists; s.d. = standard deviation

Table 2. Adherence to ICS between patients with private and public drug insurance

	All users of ICS				New users of ICS			
	Private drug insurance Mean in % ± s.d	Public drug insurance Mean in % ± s.d	Mean difference in % (95% CI)	p-value	Private drug insurance Mean in % ± s.d	Public drug insurance Mean in % ± s.d	Mean difference in % (95% CI)	p-value
All types of ICS	n = 330	n = 1109			n = 125	n = 381		
PPDC	48.5 ± 27.7	58.1 ± 29.0	-9.6 (-13.2; -6.1)	< 0.01	43.0 ± 30.6	57.3 ± 32.6	-14.4 (-20.9; -7.9)	< 0.01
PDC	36.1 ± 24.4	41.4 ± 25.1	-5.3 (-8.4; -2.2)	< 0.01	21.4 ± 15.6	28.8 ± 19.2	-7.4 (-11.2 ; -3.7)	< 0.01
ICS in monotherapy	n = 186	n = 553			n = 96	n = 270		
PPDC	46.7 ± 28.1	57.8 ± 29.2	-11.0 (-15.8; -6.2)	< 0.01	43.4 ± 30.4	58.6 ± 31.9	-15.2 (-22.5; -7.8)	< 0.01
PDC	31.0 ± 22.1	36.6 ± 22.1	-5.4 (-9.2; -1.8)	< 0.01	21.0 ± 15.1	30.3 ± 19.2	-9.3 (-13.6; -5.1)	< 0.01
ICS/LABA in the same inhaler	n = 123	n = 502			n = 26	n = 102		
PPDC	51.2 ± 27.9	58.3 ± 28.8	-7.1 (-12.8; -1.4)	0.01	43.1 ± 33.2	55.3 ± 34.6	-12.2 (-27.1; 2.8)	0.11
PDC	42.9 ± 26.3	46.0 ± 27.0	-3.2 (-8.4 2.2)	0.25	22.4 ± 18.2	25.5 ± 19.0	-3.1 (-11.3; 5.09)	0.45
ICS/LABA in two different inhalers	n = 21	n = 54			n = 3	n = 9		
PPDC	48.1 ± 23.2	60.5 ± 27.9	-12.4 (-26.1; 1.3)	0.07	26.3 ± 10.9	42.7 ± 30.4	-16.4 (-57.4; 22.9)	0.39
PDC	40.9 ± 23.0	47.6 ± 27.2	-6.7 (-20.1; 6.7)	0.32	26.3 ± 10.9	22.5 ± 12.8	3.8; (-15.3; 24.5)	0.67

CI = confidence interval; ICS = inhaled corticosteroids; LABA = long-acting beta₂-agonists; PPDC = proportion of prescribed days covered; PDC = proportion of days covered; s.d. = standard deviation

Table 3. Impact of the type of drug insurance on patient's adherence (n = 1439)

	Crude mean difference of PPDC (95% CI)	Final model: Adjusted mean difference of PPDC (95 % CI)
Private versus public drug insurance	-9.6 (-13.2; -6.1)	-9.7 (-13.2; -6.5)
Variables measured at cohort entry		
Gender (male versus female)	3.3 (0.1; 6.5)	3.6 (0.4; 6.8)
Age (45-64 years versus < 45 years)	2.8 (-0.2; 5.8)	NR
Area of residence (rural versus urban)	3.2 (-0.4; 6.8)	NR
Treatment at cohort entry (ICS monotherapy reference)		
ICS and LABA in the same inhaler	1.9 (-1.1; 5.0)	NR
ICS and LABA in 2 different inhalers	2.1 (-4.8; 8.9)	
In the year preceding cohort entry		
Treatment for respiratory diseases		
ICS, (yes/no)	3.3 (0.2; 6.4)	NR
LABA, (yes/no)	3.1 (0.0; 6.1)	NR
Oral corticosteroids, (yes/no)	3.4 (-0.7; 7.6)	NR
Intra-nasal corticosteroids, (yes/no)	-1.7 (-5.1; 1.6)	-3.1 (-6.6; 0.4)
Leukotriene-receptor antagonist, (yes/no)	0.9 (-4.4; 6.2)	NR
Doses of SABA/week (≤ 3 reference) :		
≥ 1 filled prescription for:		
Chronic inflammation, (yes/no)	-2.1 (-5.5; 1.3)	-4.0 (-5.9; -0.3)
Anxiety, (yes/no)	-0.7 (-4.4; 3.0)	-3.2 (-7.3; 0.9)
Depression, (yes/no)	0.8 (-2.9; 4.5)	NR
Acid related disorders, (yes/no)	2.4 (-1.2; 6.0)	NR
Hypertension, (yes/no)	2.9 (-0.7; 6.6)	NR
Cardiovascular disorders, (yes/no)	2.9 (-0.8; 6.6)	NR
Diabetes, (yes/no)	2.3 (-3.6; 8.2)	NR
Number of different prescribed molecules (difference of 1 molecule)	0.4 (0.0; 0.7)	0.9 (0.4; 1.3)

CI = confidence interval; ICS = inhaled corticosteroids; LABA = long-acting beta₂-agonists; NR = Not retained in the final model, PPDC = proportion of prescribed days covered;

Figure 3. Kaplan-Meier curves comparing persistence to ICS over one-year between patients with public and private drug insurance

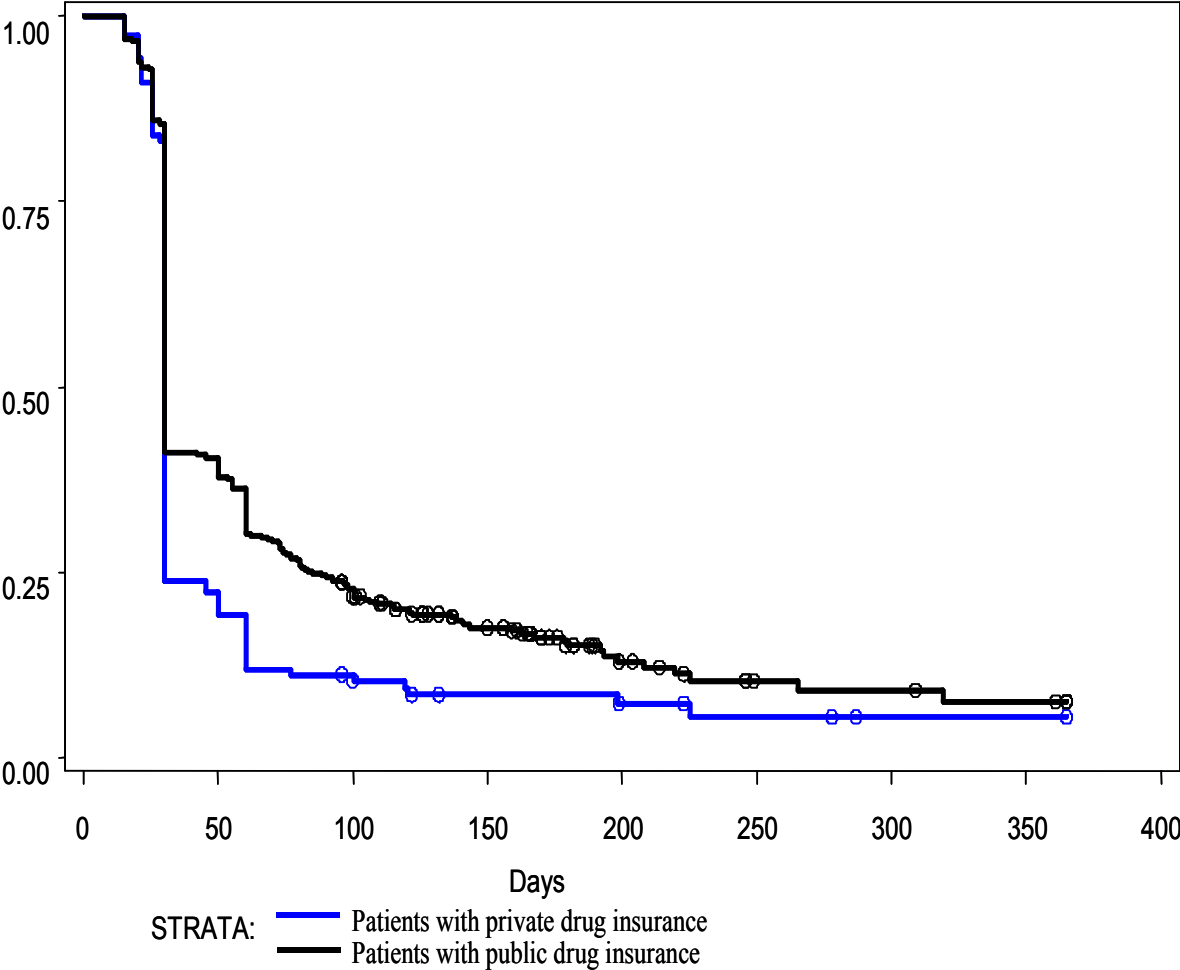


Table 4. Adjusted hazard ratio for treatment discontinuation during the first year among new users of ICS: patients privately insured versus patients publicly insured

	Crude hazard ratio (IC 95 %)	*Final model: Adjusted. hazard ratio (IC 95 %)
Type of drug insurance: private versus public drug insurance	1.51 (1.15 – 1.99)	1.52 (1.16-2.00)
Variables measured at the index date		
Gender (male versus female)	1.03 (0.80 – 1.32)	NR
Age (45-64 years versus < 45 years)	0.80 (0.63 – 1.00)	NR
Area of residence (rural versus urban)	0.78 (0.58 – 1.04)	NR
Treatment at the index date (ICS alone reference)		
ICS and LAAB in the same inhaler	1.04 (0.79 – 1.36)	NR
ICS and LABA in 2 different inhalers	1.24 (0.58 – 2.64)	
In the year preceding the index date		
Treatment for respiratory diseases		
LABA, (yes/no)	0.92 (0.08 – 10.26)	NR
Oral corticosteroids, (yes/no)	0.85 (0.41 – 1.72)	NR
Intra-nasal corticosteroids, (yes/no)	1.10 (0.82 – 1.46)	NR
Leukotriene receptor antagonist, (yes/no)	1.06 (0.51 – 2.22)	NR
Doses SABA /week (≤ 3 reference) :	0.82 (0.58 – 1.16)	NR
Filled prescription of:		
Non-steroids anti-inflammatory/antirheumatic drugs, (yes/no)	1.06 (0.82 – 1.36)	NR
Anxiolytics, (yes/no)	1.04 (0.77 – 1.41)	NR
Antidepressants, (yes/no)	0.90 (0.67 – 1.19)	NR
Acid related disorder drugs, (yes/no)	1.03 (0.78 – 1.37)	NR
Antihypertensive agents, (yes/no)	0.69 (0.52 – 0.91)	0.68 (0.51 – 0.91)
Cardiovascular disorder drugs, (yes/no)	0.87 (0.65 – 1.16)	NR
Antidiabetics, (yes/no)	0.67 (0.42 – 1.04)	NR
Number of prescribed medication classes (1 unit difference)	0.98 (0.95 – 1.01)	NR

* NR = Not retained in the final model

APPENDIX 1

KEY FEATURES OF THE QUEBEC UNIVERSAL DRUG INSURANCE PROGRAM: PUBLIC DRUG PLAN VERSUS PRIVATE DRUG PLAN IN 2011

	The public drug plan	Private drug plan
Universal Drug Insurance Program	The RAMQ covers all Quebecers who do not have access to private insurance from their workplace, including about 1.7 million workers and dependents aged less than 65 years, elderly, and social welfare recipients and their dependents.	All Quebecers eligible for a private drug insurance plan from their workplace or their spouse workplace must register.
Financing of benefits	The public plan is financed by general taxes and user fees (premiums, deductibles and co-payments).	Private plans are financed by user fees (premiums, deductibles and co-payments) and employer contributions.
Limits for out-of-pocket Spending <ul style="list-style-type: none"> • The Premium 	‡ The premium is collected annually via income taxes and the amount varied between 0 and \$563 per year per adult in 2011, according to family income. ¹ The public plan exempts the socially assisted, low-income seniors, and children from payment of the premium.	Premiums are not regulated for private plan beneficiaries. Persons insured under a private plan must pay a premium, whether or not they purchase prescription drugs. In most cases, they pay the premium in the form of regular payroll deductions throughout the year and the premium is negotiated between the policyholder (employer, professional association, etc.) and insurer.
<ul style="list-style-type: none"> • The contribution <ol style="list-style-type: none"> 1. Deductible 	‡ The deductible was fixed at \$16 per month. ¹	The deductible is generally a yearly amount that represents the first x dollars spent on medications. Certain private plans do not require a deductible.
<ul style="list-style-type: none"> <ol style="list-style-type: none"> 2. The co-payment 	‡ The co-payment was fixed at 32% of the cost of the medication. ¹	The co-payment varied between private plans but could not be greater than 32%.
<ul style="list-style-type: none"> <ol style="list-style-type: none"> 3. Maximal contribution 	‡ After reaching the maximal monthly contribution of \$80.25 (co-payment + deductible), medications were entirely paid by the RAMQ for the month and after reaching the maximal annual contribution of \$963, medications were entirely paid by the RAMQ for the year. ¹	After reaching the maximal annual contribution that could not be higher than \$963, medications were entirely paid by the private drug plan for the year.
Type of reimbursement	The insured pay only the amount of their contribution when purchasing their prescribed medications.	Depending on the plan, the insured pay only the amount of their contribution when purchasing their prescribed medications, pay for their prescribed medication in full at the time of purchase and get reimbursed by the insurer, or pay for their prescribed medication in full at the time of purchase and send a claim to the insurer with the receipt of the prescribed medications purchased to received a reimbursement from the insurer.
Drug formularies	The public drug plan covers over 5000 prescribed medications listed on the List of Medications periodically published by the RAMQ under the recommendation of a pharmacological advisory board from Quebec's Minister of Health and Social Services. Public plan is requiring prior authorization for prescribed medications listed on the list of medications of exception.	Private drug plans must cover at least the medications listed on the RAMQ's List of Medications with or without applying the restrictions required by the RAMQ.

1. Régie de l'assurance maladie du Québec. Amount to pay for prescription drugs. Régie de l'assurance maladie du Québec, 2011 (Accessed April 15, 2011)

http://www.ramq.gouv.qc.ca/en/citoyens/assurancemedicaments/regimesprives/lescouts_contributionannuellemaximale.shtml.

‡ The costs were applicable for persons insured under the RAMQ drug insurance plan receiving no social assistance, i.e. workers and their dependents that are not admissible to a private drug plan from their workplace.

Chapitre 6. Discussion

L'asthme et la MPOC occupent le premier rang parmi les maladies respiratoires les plus fréquentes au Québec et au Canada.¹ Une mauvaise maîtrise de l'asthme et de la MPOC entraîne de fréquentes consultations médicales, des visites à l'urgence, des hospitalisations, des décès précoces et ainsi d'importantes répercussions sur la santé et la qualité de vie des patients et sur les coûts associés au système de santé canadien.^{1, 3, 5, 6} Cette mauvaise maîtrise de la maladie est souvent le résultat d'un usage non-optimal des médicaments.

Afin d'optimiser la prise en charge de l'asthme et de la MPOC et de favoriser l'usage optimal des médicaments dans le but d'améliorer la qualité de vie des patients en réduisant la morbidité et la mortalité, plusieurs lignes directrices nationales et internationales pour le traitement de la MPOC et de l'asthme ont été rédigées.^{4-6, 9} Cependant, ces lignes directrices sont fondées sur des données probantes provenant surtout d'ECRC. Ces essais cliniques sont importants pour répondre aux questions d'efficacité et d'innocuité des médicaments en situation idéale. Par contre, leur validité externe est souvent questionnable, car leurs résultats reflètent une utilisation des médicaments généralement à court terme et pour des patients hautement sélectionnés souvent non représentatifs des futurs utilisateurs du médicament en pratique clinique.^{46, 47} Après la mise en marché d'un médicament, plusieurs phénomènes influençant les comportements des patients et des professionnels de la santé, tels l'élargissement des indications thérapeutiques, les forces du marketing des compagnies pharmaceutiques et le type d'assurance médicaments peuvent mener à un usage non optimal du médicament. Ainsi il existe un écart important entre les recommandations des lignes directrices et l'utilisation des médicaments prescrits dans la pratique clinique.⁴⁰⁻⁴⁵ Cette situation donne place aux études observationnelles qui permettent de déterminer si un traitement est efficace et sécuritaire dans des conditions réelles et permettent de confirmer et de généraliser les résultats des essais cliniques aux utilisateurs potentiels du médicament.^{46, 48, 49} Toutefois, ces études sont souvent critiquées pour leur validité interne.^{46, 48, 49}

Cette thèse a permis d'évaluer dans un premier temps l'efficacité de la théophylline en situation réelle sur la réduction du taux d'EAMPOC comparativement à d'autres alternatives de traitement (article 1). À notre connaissance cette étude était la première à investiguer ces

associations en situation réelle. Les résultats de cette première étude ont démontré que la théophylline diminuait davantage les taux d'EAMPOC comparativement au BALA (RR = 0,89; IC 95 % : 0,87-0,92). Ce résultat est en accord avec l'ECRC de Rossi et al. qui évaluait la fréquence d'EAMPOC comme issue secondaire.¹⁰⁵ De plus, ce risque était également inférieur chez les patients traités avec de la théophylline combinée à un CSI par rapport aux patients traités avec les BALA combinés à un CSI (RR = 0,89; IC 95 % : 0,84-0,95). Il a été démontré que la théophylline peut augmenter la réactivité bronchique aux CSI, éliminer la résistance aux stéroïdes et permettre aux CSI d'empêcher l'inflammation chronique.²⁸ Ce fait pourrait expliquer pourquoi la théophylline ajoutée aux CSI était plus efficace que les BALA ajoutés aux CSI pour réduire la fréquence des exacerbations. Cependant, d'autres ECRC ont démontré le contraire puisque les patients traités avec un BALA seul^{105, 169} ou en combinaison avec un CSI¹⁰⁴ avaient une plus grande amélioration de la fonction pulmonaire, souffraient moins des symptômes et utilisaient moins de médicaments de secours (BACA) que les patients traités avec la théophylline seule^{105, 169, 172} ou la théophylline combinée à un CSI.¹⁰⁴

Un dernier résultat de cette étude indique que la théophylline serait moins efficace en situation réelle pour réduire les EAMPOC que les CSI chez les patients ayant une histoire d'EAMPOC fréquentes. Les CSI réduisaient significativement le taux d'EAMPOC de 22 % comparativement à la théophylline chez ces patients. Ce résultat confirme les résultats des ECRC ISOLDE et TRISTANT et appuie les recommandations formulées par les lignes directrices internationales pour le traitement de la MPOC indiquant que les CSI devraient être considérés chez les patients atteints de MPOC modérée à sévère qui ont des exacerbations fréquentes.^{13, 14, 337} Malgré son intervalle thérapeutique étroit, son risque d'interactions médicamenteuses et ses sérieux effets indésirables gastro-intestinaux et cardiovasculaires connus,^{30, 133} la théophylline semble bien tolérée par les patients inclus dans notre étude puisqu'en moyenne les patients avaient renouvelé 11 fois ce médicament au cours d'une année.

Les résultats de cette première étude doivent être interprétés avec précaution puisque le modèle de régression de Poisson utilisé dans les analyses comporte certaines limites. En effet, ce modèle suppose que les EAMPOC peuvent se produire de façon répétée, mais qu'elles se produisent de façon aléatoire, indépendamment l'une de l'autre. Par conséquent, ce modèle ne

prend pas en considération que le risque d'avoir une EAMPOC est augmenté par la présence d'EAMPOC dans le passé et ces événements ne sont donc pas complètement indépendants. Cette méthode ne tient pas compte du fait que certains patients peuvent avoir de nombreuses EAMPOC et d'autres peuvent n'en avoir aucune.¹⁹³ Cette variabilité des taux EAMPOC entre les patients aurait dû être prise en compte à l'aide d'un paramètre de surdispersion qui mesure les différences de taux entre les sujets,¹⁹² mais nous n'avons pas apporté cette correction comme ce fut le cas dans les ECRC ISOLDE et TRISTAN.^{13, 14} Puisqu'une étude a refait les analyses de ces deux ECRC, en utilisant un modèle de régression de poisson avec correction pour la surdispersion, et un modèle binomial négatif et que les conclusions sont restées les mêmes,¹⁹¹ nous ne croyons pas que les résultats de cette première étude seraient différents en fonction d'une correction pour la surdispersion causée par le modèle de régression de poisson.

Une deuxième étude incluse dans cette thèse a permis de comparer l'efficacité des CSI et des BALA en situation réelle dans le traitement de la MPOC sur la réduction du taux de mortalité (article 2). Les études observationnelles publiées à ce sujet comportaient des biais majeurs dus à une mauvaise mesure de l'exposition au traitement et avaient semé la controverse. La théophylline a été exclue de cette comparaison pour éviter un biais de confusion et pour se concentrer sur la comparaison entre les CSI et les BALA. Les patients utilisant de la théophylline avaient une MPOC plus sévère que les utilisateurs des autres traitements en monothérapie étant donné qu'elle est indiquée seulement en troisième ligne de traitement et nous n'étions pas en mesure d'ajuster complètement pour la sévérité de la maladie.

Cette étude observationnelle a été la première à démontrer que les patients atteints de MPOC traités avec une combinaison CSI/BALA avaient un taux de mortalité plus faible que les patients traités par un BALA en monothérapie (RR = 0,73; IC 95 % : 0,56-0,96), mais pas par rapport aux patients traités avec un CSI en monothérapie (RR = 1,07; IC 95 % : 0,93-1,23). Les patients traités avec un CSI en monothérapie avaient aussi un taux de mortalité plus faible que les patients traités avec un BALA en monothérapie (RR = 0,69; IC 95 % : 0,53-0,88). Par conséquent, la réduction de la mortalité observée chez les patients traités avec la combinaison CSI/BALA semble être attribuable à l'utilisation des CSI. Ces résultats confirment les conclusions observées par plusieurs autres études observationnelles suggérant

que l'utilisation des CSI en monothérapie ou en combinaison avec un BALA peuvent réduire la mortalité par rapport à la non-utilisation de CSI.^{15-19, 21, 22, 212} Cependant, ces études ont été critiquées en raison de la présence de la confusion résiduelle et d'un biais relié au temps immortel, et/ou d'un biais de sélection tel que démontré à la section 2.1.8.2.²³⁻²⁵ Dans notre étude, le biais relié au temps immortel a été minimisé par l'utilisation d'un devis cas-témoins niché dans une cohorte permettant une analyse en fonction du temps, qui tient compte des changements dans l'exposition aux médicaments et des facteurs de confusion au fil du temps.^{337, 338} De plus, les taux de mortalité ont été comparés entre des patients exposés à des traitements différents, et non entre des patients exposés à un traitement et des patients non exposés au traitement en question comme ce fut le cas dans les études observationnelles citées ci-dessus. Cependant, un temps immortel de 30 jours pourrait encore être présent, car les patients devaient avoir reçu au moins 30 jours de médicaments dans les trois mois précédant la date index pour être considérés exposés au traitement. Toutefois, s'il était présent, ce temps immortel n'était pas différentiel, car il était le même pour les deux traitements comparés.

Les résultats de cette étude sont similaires à ceux rapportés dans l'ECRC TORCH pour la comparaison entre la combinaison CSI/BALA et les CSI en monothérapie et vont aussi dans le même sens que ceux retrouvés pour l'association entre l'utilisation des CSI et le risque d'EAMPOC dans certains ECRC.^{11, 14, 151}

En ce qui a trait à la pharmacothérapie de l'asthme, l'efficacité des CSI pour réduire les exacerbations et la mortalité n'est plus à démontrer, cependant la non-adhésion et la non-persistance à ces médicaments sont grandement problématiques. Plusieurs déterminants de cette non-adhésion et non-persistance ont été abordés dans la recension des écrits de cette thèse (chapitre 2.2.7.5) Il a été démontré que le type d'assurance médicaments et ses composantes (franchise, coassurance) ont un impact sur l'adhésion et la persistance aux médicaments dans le traitement des maladies respiratoires.^{294, 301, 302} Le dernier article présenté dans cette thèse a permis de vérifier si le type d'assurance médicaments est un déterminant de la non-adhésion et de la non-persistance aux CSI dans un contexte d'assurance médicaments universelle basée sur un partenariat public-privé (article 4).

À notre connaissance, cette étude est la première à avoir évalué l'impact du type d'assurance médicaments sur l'adhésion et la persistance des Québécois aux CSI. Ceci peut

s'expliquer, à tout le moins en partie, par l'absence d'une banque de données provinciale sur les médicaments délivrés en pharmacies communautaires pour les Québécois couverts par une assurance médicaments privée. Afin de combler ce manque de données et pour la réalisation de cette dernière et quatrième étude, le registre reMed a été développé dans le cadre de cette thèse. Le registre reMed est essentiel à l'avancement de la recherche sur l'usage des médicaments et est un outil de recherche innovateur par sa capacité d'appariement avec les autres de banques de données administratives québécoises sur les services de santé. Une étude de validation présentée dans cette thèse (article 3) a permis de démontrer que reMed est un outil valide et un échantillon représentatif des Québécois couverts par une assurance médicaments privée. Un des avantages de reMed, c'est qu'il contient des informations sur des facteurs de risque potentiellement confondants dans la recherche sur usage des médicaments, tels que le tabagisme et l'IMC, qui ne sont pas présents dans les autres banques de données administratives sur la santé du Québec.

Les résultats de cette quatrième étude indiquent que l'adhésion et la persistance aux CSI sont faibles. Cependant, les patients ayant une assurance médicaments privée étaient encore moins adhérents que les patients couverts par l'assurance médicaments publique de la RAMQ (différence moyenne d'adhésion de -9,7 %; IC 95% : -13,2% à -6,5%). De plus, les patients couverts par une assurance médicaments privée étaient aussi 52% plus susceptibles d'arrêter leur traitement de CSI au cours d'une année (HR = 1,52; IC 95 % : 1,16 à 2,00). Les faibles taux d'adhésion et de persistance aux CSI observés dans cette étude sont concordants avec les résultats publiés dans d'autres études observationnelles.^{44, 50-53, 55-58, 60} Les résultats de cette étude relativement à l'adhésion sont aussi en accord avec ceux d'une étude américaine publiée par Rice et al. qui rapporte que les patients assurés par l'assurance publique du gouvernement étaient 56 % plus susceptibles de prendre des médicaments pour l'asthme que ceux assurés par le privé.²⁹⁴ Comme suggérées par Rice et al., et appuyées par d'autres études, les différences observées entre ces deux sous-populations peuvent être expliquées par le fait que les patients couverts par une assurance médicaments publique ne paient que la franchise et la coassurance de leurs médicaments à la pharmacie, alors qu'une grande proportion des patients couverts par une assurance médicaments privée doivent payer la totalité du coût de l'ordonnance et reçoivent par la suite un remboursement différé.^{294, 339}

6.1 Forces et faiblesse

Les forces et les faiblesses des études de cette thèse ont été énumérées et discutées dans chacun des articles inclus au chapitre 5, mais ils sont résumés en faisant ressortir les forces et les faiblesses inhérentes à l'utilisation des banques de données administratives du Québec.

6.1.1 Forces

Le potentiel des banques administratives du Québec pour la recherche sur l'usage des médicaments est reconnu par la communauté scientifique.^{310, 311, 313, 314} Elles ont été largement utilisées à des fins de recherche épidémiologique dans le domaine de l'asthme et de la MPOC donnant lieu à de nombreuses publications scientifiques.^{44, 60, 206, 246, 312, 324} L'utilisation des banques de données administratives dans l'évaluation de l'usage des médicaments présente de nombreux avantages. Elle permet d'identifier de grandes cohortes d'utilisateurs de médicaments d'une manière peu coûteuse et efficace, donne accès à des données collectées de façon prospective sur les ordonnances délivrées en pharmacie communautaire, indépendamment de l'issue à l'étude, et évite le biais de mémoire et le biais de désirabilité sociale.²⁶¹ L'utilisation de données rétrospectives permet aussi de réaliser des études peu coûteuses, non seulement en termes financiers, mais également en temps, avec de grande taille d'échantillon permettant l'évaluation simultanée de nombreuses variables et la détection d'associations de faible amplitude. La cohorte de patients atteints de MPOC sélectionnée à partir des banques de données de la RAMQ utilisée dans cette thèse avait une grande taille d'échantillon de 36 492 patients et permettait d'avoir un suivi des patients pouvant aller jusqu'à 7 ans et, contrairement aux ECRC présentés dans cette thèse, elle procurait la puissance statistique nécessaire pour évaluer les effets de la pharmacothérapie de la MPOC sur la mortalité.

L'existence de biais de confusion constitue l'un des obstacles majeurs dans les études observationnelles. La présence d'un grand nombre de variables potentiellement confondantes provenant des banques de données administratives dans les analyses multi variées présentées dans cette thèse permet de limiter le biais de confusion résiduelle, mais pas de l'éliminer

complètement en particulier la confusion résiduelle liée au degré de sévérité de l'asthme et de la MPOC.

Une des forces majeurs de cette thèse est l'utilisation de devis permettant l'évaluation de l'exposition au traitement de la MPOC et d'asthme en fonction du temps afin d'éviter une mauvaise classification de l'exposition et de limiter la distorsion reliée au temps immortel de la mesure d'association entre l'exposition au traitement et les différentes issues étudiées telles que les EAMPOC, la mortalité et les mesures d'adhésion.^{25, 320, 338}

Dans les deux premières études de cette thèse, plusieurs marqueurs de sévérité de la MPOC ont aussi été évalués en fonction du temps pour minimiser la confusion résiduelle causée par la présence du biais d'indication relié au degré de sévérité de la maladie. Le choix d'un traitement alternatif comme groupe comparateur plutôt que la non-utilisation est aussi un moyen utilisé pour contrer le biais d'indication.

Une autre force importante du programme de recherche de cette thèse est la construction du registre reMed qui vient pallier au manque de représentativité des personnes âgées de moins de 65 ans couvertes par une assurance médicaments privée des autres banques de données administratives de la santé du Québec accessibles aux chercheurs Québec. Par sa capacité novatrice d'appariement aux autres banques de données administratives du Québec, reMed permettrait d'obtenir des estimés beaucoup plus représentatifs de toute la population en ce qui concerne l'usage des médicaments en situation réelle. Entre autres, reMed permettrait de mener des études pour évaluer s'il existe des différences dans l'usage des médicaments entre les personnes qui ont une assurance médicaments publique et privée. De plus, reMed permettrait d'évaluer, le cas échéant, si les différences d'usage des médicaments entre les personnes qui ont une assurance publique et privée ont un impact sur la santé des individus et sur les coûts des services de santé. Il est important de noter que si des différences sont observées entre les personnes qui ont une assurance privée et celles qui ont une assurance publique, elles ne pourront pas être entièrement attribuées au type d'assurance. D'autres facteurs sociaux et économiques sont susceptibles d'être distribués de façons différentes entre les personnes qui ont une assurance publique et privée et sont aussi susceptibles d'influencer leur comportement face à la prise de médicaments. Mais il sera très intéressant de pouvoir comparer trois sous-groupes de la population, soit les prestataires de l'assistance-emploi, les

adhérents et les personnes qui ont une assurance privée. Le registre reMed nous permettrait aussi d'évaluer si les résultats d'études pharmacoépidémiologiques faites à partir des personnes qui ont une assurance.

6.1.2 Faiblesses

Bien que le potentiel des banques de données administratives du Québec pour la recherche sur l'usage des médicaments ait été reconnu par la communauté scientifique, il existe aussi des faiblesses inhérentes à l'utilisation de ces banques de données.

Tout d'abord, le diagnostic de la MPOC présent dans les banques de données administratives peut ne pas avoir été confirmé par des mesures de spirométrie. Par conséquent, afin de minimiser un biais de sélection, nous avons supposé que les patients étaient atteints de la MPOC modérée à sévère à l'entrée de la cohorte s'ils avaient reçu au moins un service médical pour la MPOC et s'ils avaient acheté au moins six ordonnances de bronchodilatateurs dans l'année précédant l'entrée de la cohorte. Cependant, ce diagnostic de MPOC posé par un médecin n'est pas nécessairement fondé sur des tests de la fonction pulmonaire ce qui pourrait entraîner un biais d'information non différentiel au moment de l'évaluation de la MPOC elle-même et des différentes issues de la MPOC. De plus, étant donné que les bronchodilatateurs sont également couramment utilisés dans le traitement de l'asthme, les patients qui ont reçu un service médical avec un diagnostic d'asthme dans l'année précédant l'entrée de la cohorte ont été exclus. Des études précédentes de validation ont démontré que les banques de données de la RAMQ et de MED-ECHO étaient valides pour distinguer la MPOC de l'asthme.^{320, 321}

Le manque de données sur les mesures de la fonction pulmonaire pour confirmer le diagnostic de MPOC a peut-être fait en sorte que les patients inclus dans la première cohorte de cette thèse avaient une plus grande réversibilité de l'obstruction bronchique par rapport aux patients inclus dans les ECRC ce qui pourrait avoir contribué à une surestimation de l'effet bénéfique des CSI sur la mortalité dans la deuxième étude de cette thèse.

En ce qui a trait aux banques de données des services pharmaceutiques de la RAMQ et reMed, elles permettent d'évaluer l'utilisation de médicaments basée sur les ordonnances dispensées en pharmacies communautaires, mais pas nécessairement consommées. Cette limite peut potentiellement biaiser les résultats des études de cette thèse par une mauvaise

classification non différentielle de l'exposition au traitement et si ce biais est présent il en résulterait à une sous-estimation de l'effet réel des traitements sur l'issue à l'étude. Deuxièmement, les changements d'ordonnances verbaux ne sont pas nécessairement enregistrés dans ces banques de données ce qui pourrait provoquer une mauvaise évaluation de l'adhésion et de la persistance aux traitements. De plus, les mesures d'adhésion utilisées dans cette thèse et calculées à partir de ces banques de données ne divulguent pas d'information sur la chronologie d'utilisation du médicament et nécessitent une période de suivi uniforme pour tous les individus.^{272, 274} En effet, des individus ayant un suivi court pourraient provoquer une surestimation du PDC et du PPDC puisqu'en comparaison avec des individus suivis sur une longue période, ils ont moins d'occasions de ne pas prendre leur médication. Cependant étant donné que la même mesure est utilisée dans les deux sous-populations de patients couverts avec une assurance médicaments publique ou privée et qu'ils ont été appariés pour leur durée de suivi, s'il y a erreur dans l'estimation de l'adhésion, elle sera non différentielle

Une autre limite des banques de données des services pharmaceutiques est le manque d'information sur l'indication des médicaments pour différencier les patients asthmatiques des patients atteints de MPOC puisque la réponse au traitement est différente selon la maladie. Une des stratégies utilisées pour tenter de différencier les patients souffrant d'asthme et de MPOC dans la première étude présentée dans cette thèse était d'exclure les patients qui avaient un diagnostic d'asthme inscrit dans la banque de données des services médicaux de la RAMQ l'année précédant l'entrée dans la cohorte. De plus, seuls les patients âgés de 50 ans et plus ont été sélectionnés pour cette même cohorte étant donné que la MPOC est généralement diagnostiquée chez les personnes âgées de plus de 40 ans.^{5, 337} Lorsque les services médicaux n'étaient pas disponibles pour identifier les patients souffrant d'asthme comme ce fut le cas pour l'identification des patients asthmatiques utilisant des CSI pour la réalisation de la quatrième étude de cette thèse, l'exclusion des patients atteints de MPOC reposait sur l'exclusion des médicaments indiqués plus particulièrement dans le traitement de la MPOC tels que la théophylline, l'ipratropium ou le tiotropium dans l'année précédant l'entrée dans la cohorte. De plus, une ordonnance d'une durée de plus de 14 jours de CSI était exigée pour entrer dans la cohorte afin d'éviter que les CSI aient été prescrits pour le traitement d'une infection des voies respiratoires supérieures (IVRS).³³³

L'asthme et la MPOC ont des symptômes similaires tels que la respiration sifflante, l'essoufflement et la toux. Par contre, même si certains symptômes et traitements sont similaires, les causes et la prise en charge de ces deux maladies sont bien différentes. De plus, la prise en charge de l'asthme avec un traitement permet dans la plupart des cas de normaliser la fonction pulmonaire. Mais pour la MPOC, l'obstruction des voies respiratoires est souvent irréversible et les chances de normaliser la fonction respiratoire malgré un traitement optimal sont faibles. Les différences cliniques entre l'asthme et la MPOC font en sorte que la réponse aux CSI est différente. Pour l'asthme, les CSI sont recommandés en première ligne de traitement, peu importe le niveau de sévérité, alors qu'en MPOC les CSI sont indiqués seulement en troisième ligne de traitement en ajout à un BALA chez les patients souffrants d'exacerbations fréquentes. Ainsi il est vraiment important de différencier ces deux maladies dans l'évaluation de l'efficacité en situation réelle des médicaments communs à ces deux maladies pour ne pas biaiser les résultats par un biais d'indication.

Une autre faiblesse liée à l'utilisation des banques de données sur les services pharmaceutiques est le manque d'information sur les ordonnances délivrées dans les hôpitaux, ce qui peut créer une mauvaise classification de l'exposition aux traitements et amener une distorsion de la mesure d'association entre l'exposition et l'issue (la mortalité). Ce biais est nommé *immeasurable time bias*.³⁴⁰ Pour limiter les effets de ce biais, les patients atteints de MPOC inclus dans la première cohorte ont été censurés à la première hospitalisation d'une durée de plus de 30 jours survenue après l'entrée dans la cohorte. De plus, dans la deuxième étude, la probabilité d'être hospitalisé est susceptible d'être plus élevée chez les cas que chez les témoins par la définition de l'issue en elle-même (le décès). Ainsi, la probabilité de ne pas être hospitalisé dans les trois mois précédant la date index a été mesurée afin d'ajuster pour le nombre de jours passés hors de l'hôpital et donc par le fait même d'ajuster pour la probabilité d'avoir une ordonnance présente dans la banque de données de la RAMQ. Le fait de comparer deux traitements actifs a aussi limité l'impact de ce biais.

La représentativité de la banque de données des services pharmaceutiques de la RAMQ a souvent été questionnée. Elle tend à sous-représenter les personnes de moins de 65 ans qui ont un revenu élevé puisque celles-ci bénéficient généralement d'une assurance médicaments privée et ne se sont donc pas couvertes par la RAMQ pour leurs médicaments. Seulement

26 % des personnes âgées entre 18 et 64 ans non-prestataires d'une aide financière de dernier recours sont assurées par le régime public de la RAMQ ce qui peut rendre difficile la généralisation des études utilisant cette banque de données à l'ensemble de la population.³⁰⁷ Cependant, cette banque de données est représentative de la population québécoise âgée de 65 ans ou plus puisqu'elle comprend l'information sur les médicaments achetés en pharmacies communautaires de plus de 90 % de cette population.^{83, 307, 314} Quoi qu'il en soit, les résultats obtenus à partir des analyses utilisant les données de la cohorte de patients atteints de MPOC sont possiblement généralisables à la population générale, car l'âge moyen des patients était de 73 ans. Une des solutions possibles pour augmenter la validité externe des études observationnelles au Québec incluant des patients de moins de 65 ans est l'appariement de la banque de données des services pharmaceutiques de la RAMQ avec reMed qui permettrait d'obtenir un échantillon beaucoup plus représentatif de la population générale du Québec en incluant les données sur les médicaments autant pour les personnes couvertes par un régime d'assurance médicament privé que par le régime public de la RAMQ.

Bien que reMed est un outil complémentaire à l'arsenal de banques de données administratives québécoises sur les services de santé, sa taille d'échantillon est limitée comparativement à la banque de données des services pharmaceutiques de la RAMQ. Le recrutement des participants de reMed a été très difficile lors de la phase pilote, bien que le projet était bien accepté auprès des sujets admissibles (76% d'acceptation), le taux de recrutement par heure par assistant de recherche était de 1,6 dans les pharmacies communautaires. Seulement 1153 participants avaient été recrutés lors de la phase pilote alors que notre objectif était de 2000 participants et la majorité des participants étaient des femmes (66% de femmes versus 34% d'hommes). Plusieurs approches alternatives ont été mises de l'avant pour augmenter notre échantillon à la fin du projet pilote comme l'envoi de formulaires postaux de masse dans diverses régions du Québec et la sollicitation d'employés qui ont accès à une assurance collective par courriel en débutants par ceux de l'Université de Montréal, mais sans succès. Le taux de réponse était de moins d'un pourcent par ses méthodes. Finalement le recrutement a été étendu et se poursuit dans différents établissements de santé au Québec. En juin 2014, 30 731 sujets étaient inscrits dans reMed et le taux de recrutement était de 3,7 participants à l'heure par assistant dans les établissements de santé. Le recrutement

dans les établissements de santé est plus efficace que dans les pharmacies communautaires, mais amène quand même un biais de sélection, puisqu'il n'augmente pas davantage la proportion d'hommes participants qui est une limite de reMed. La poursuite du recrutement a été possible grâce au financement de Pfizer, Sanofi-Aventis et du Réseau québécois de recherche sur les médicaments. Les données sur les médicaments des participants de reMed seront acheminées dans le registre et pourront être utilisées pour des fins de recherche tant et aussi longtemps que le chercheur responsable Dr. Lucie Blais et son équipe pourront assurer la bonne gestion de cette banque de données.

Ces résultats indiquent clairement que l'ensemble du processus est très coûteux en termes de temps et d'argent, notamment pour le recrutement de participants, sans oublier les coûts reliés à l'achat des données auprès des FSI, à la coordination du recrutement et au maintien du système informatique.

La validation des données pharmaceutiques pour les personnes qui ont une assurance médicaments privée contenues dans reMed avec d'autres données externes est encore à faire pour s'assurer de la représentativité de reMed et confirmer les résultats observés à l'étude 3. Un échantillon aléatoire de réclamations des ordonnances pourrait être obtenu à titre d'exemple auprès des FSI ou de ESI canada, mais il est éthiquement difficile d'obtenir ces informations pour des fins de recherche, d'où l'importance de l'existence de reMed. De plus, nous pourrions aussi comparer l'usage des services de santé des participants de reMed avec un échantillon des services de santé provenant de la RAMQ pour les sujets qui ne sont pas couverts pour leurs médicaments par l'assurance médicaments publique de la RAMQ. Il est à noter que tous les résidents du Québec sont couverts pour leurs services de santé par la RAMQ.

Finalement, une des faiblesses majeures de cette thèse est l'incapacité d'éliminer totalement la confusion résiduelle en raison de la présence de variables non mesurées telles que le tabagisme et les mesures cliniques de sévérité de l'asthme et de la MPOC qui pourrait créer un biais entre l'exposition aux traitements et l'issue, si la distribution de ces variables est différente selon l'exposition aux traitements. Dans les analyses des différentes études de cette thèse, les différences du degré de sévérité de la maladie entre les différents groupes de traitement ont été considérées par l'ajustement ou l'appariement par des marqueurs de

symptômes de la maladie fondés sur l'utilisation de médicaments dans l'année précédant la date index. De plus, afin de réduire au minimum la présence de confusion résiduelle, nous avons comparé les patients exposés à un médicament à des patients utilisant une autre alternative de traitement et non à des patients exposés à aucune médication à l'étude. Dans la première étude de cette thèse, afin d'ajuster davantage pour la sévérité de la MPOC, les comparaisons ont été effectuées selon le nombre de thérapies d'appoint étant donné que le traitement de cette maladie se fait en pallier selon la sévérité de la maladie.

Au moment de la sélection des patients inclus dans la deuxième étude de cette thèse, les BALA étaient considérés comme un nouveau traitement pour la MPOC par rapport aux CSI et ils auraient peut-être été prescrits à des patients avec une MOPC plus sévère et non maîtrisée par des CSI. Le cas échéant, cette indication des BALA pour les patients non maîtrisés par des CSI et la présence de confusion résiduelle due à un manque d'ajustement pour la sévérité de la maladie auraient contribué à une surestimation de l'effet bénéfique des CSI.

Dans la dernière étude de cette thèse, même si nous avons comparé les travailleurs assurés par un régime d'assurance médicaments privé avec les adhérents couverts par le régime public de la RAMQ, ces deux sous-populations peuvent être différentes pour divers facteurs socio-économiques non mesurés comme le revenu et l'éducation. Ceci pourrait avoir mené à la présence d'un biais de confusion résiduelle puisque ces facteurs peuvent être associés à l'adhésion au traitement.

Chapitre 7. Conclusion et perspectives

En conclusion, la théophylline peut être considérée comme une thérapie efficace en situation réelle lorsqu'elle est bien tolérée par les patients pour prévenir les exacerbations aiguës de la MPOC d'autant plus qu'elle est moins dispendieuse que les traitements en inhalations et que sa formulation orale procurerait, selon la littérature, une meilleure adhésion que les médicaments en inhalation. Cependant une étude plus approfondie, fondée sur des résultats qui peuvent mesurer la morbidité globale, sera nécessaire pour évaluer si les bénéfices observés dans notre étude surpassent le risque potentiel d'effets indésirables de la théophylline.

La deuxième étude observationnelle de cette thèse démontre une certaine évidence de l'efficacité réelle des CSI seuls ou en combinaison avec un BALA comparativement aux BALA en monothérapie pour réduire la mortalité chez les patients atteints de MPOC. Cependant, combiné aux BALA, les CSI ne seraient pas supérieurs aux CSI en monothérapie pour réduire la mortalité. Cette étude, en elle-même, ne peut pas modifier les lignes directrices actuelles du traitement de la MPOC, mais elle peut encourager la réévaluation des recommandations relatives à l'utilisation de la combinaison CSI/BALA. D'autres études seront nécessaires pour confirmer ou infirmer nos résultats et pour évaluer le rapport coût-efficacité de la combinaison CSI/BALA afin d'aider les décideurs, les médecins traitants et les patients à choisir les médicaments les plus appropriés pour traiter la MPOC.

Les différentes méthodes utilisées dans les deux premières études observationnelles constituant cette thèse pourront être appliquées pour évaluer l'efficacité des nouvelles molécules apparues sur le marché pour le traitement de la MPOC depuis la publication des travaux de cette thèse. L'utilisation des devis permettant l'évaluation de l'exposition au traitement et des marqueurs de sévérité de la MPOC en fonction du temps et le choix d'un traitement alternatif comme groupe comparateur plutôt que la non-utilisation de traitement, ont permis d'éviter une mauvaise classification de l'exposition au traitement, de limiter la distorsion liée au temps immortel de la mesure d'association entre l'exposition au traitement et les différentes issues étudiées et de minimiser la présence de biais d'indication lié au degré de sévérité de la maladie.

Les CSI sont un choix de première ligne comme thérapie d'entretien dans le traitement de l'asthme étant donné leur efficacité pour réduire les symptômes, la fréquence et la gravité des exacerbations et la mortalité.^{4, 12, 39, 214, 215} Cependant, malgré leur efficacité démontrée dans les essais cliniques, la non-adhésion et la non-persistance aux CSI dans le traitement de l'asthme sont bien documentées.^{44, 51-53, 53-60} Les résultats de la dernière étude de cette thèse abordent dans le même sens et permettent de conclure que le type d'assurance médicaments pourrait être un facteur déterminant de l'adhésion et de la persistance aux CSI dans le contexte québécois. D'autres études seront nécessaires pour évaluer si les différences d'adhésion et de persistance observées dans cette étude se traduisent par des différences sur l'utilisation et les coûts des soins de santé. De plus, il sera nécessaire d'étudier si les différences observées se limitent aux CSI ou si le type d'assurance médicaments a un impact sur la prise des autres médicaments indiqués dans le traitement des maladies chroniques et reMed pourra être utilisé à ces fins.

Dans une perspective future, reMed aurait le potentiel d'augmenter de façon significative notre capacité de recherche clinique et évaluative en permettant le recrutement et le suivi pharmaceutique des patients peu importe leur type d'assurance. Par le passé, lors d'études évaluant l'efficacité d'interventions visant à optimiser l'usage des médicaments, plusieurs chercheurs se sont limités à recruter des patients de 65 ans ou plus, car ils voulaient mesurer l'utilisation des médicaments prescrits et des services médicaux à l'aide des banques de données de la RAMQ. L'accès à reMed faciliterait de beaucoup le recrutement des patients, qui est toujours une étape cruciale dans le déroulement d'une étude de terrain, et permettrait d'élargir nos horizons de recherche en débutant des études sur des sous-groupes de la population autrefois non étudiés faute d'accessibilité à l'information d'une manière électronique. Cette perspective contribuerait à assurer la pérennité de reMed.

Bibliographie

1. Agence de la santé publique du Canada. *La vie et le souffle : Les maladies respiratoires au Canada*. Ottawa: Agence de la santé publique du Canada. 2007. Disponible au http://publications.gc.ca/collections/collection_2007/phac-aspc/HP35-8-2007F.pdf (consulté le 1 March 2013)
2. Statistique Canada. Tableaux 105-0501 (taux) et 105-0503 (taux normalisés selon l'âge) - Profil d'indicateurs de la santé, estimations annuelles, selon le groupe d'âge et le sexe, Canada, provinces, territoires, régions sociosanitaires (limites de 2012) et groupes de régions homologues, occasionnel. Tendances de la santé. Produit n° 82-213-XWF . CANSIM (base de données) . 12-12-2013. Ottawa. Disponible au http://www12.statcan.gc.ca/health-sante/82-213/Op2.cfm?Lang=FRA&TABID=0&LINE_ID=2270&IND=ASR&SX=TOTAL&change=no&S=9&O=A (consulté le 7 April 2014)
3. Braman SS. The global burden of asthma. *Chest* 2006;130:4S-12S.
4. Bateman ED, Hurd SS, Barnes PJ et al. Global strategy for asthma management and prevention: GINA executive summary. *Eur Respir J* 2008;31:143-178.
5. O'Donnell DE, Hernandez P, Kaplan A et al. Canadian Thoracic Society recommendations for management of chronic obstructive pulmonary disease - 2008 update - highlights for primary care. *Can Respir J* 2008;15 Suppl A:1A-8A.
6. Vestbo J, Hurd SS, Agusti AG et al. *Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: 2013 update*. 15 Feb. 2013. Disponible au http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD_Report_2013_Feb20.pdf (consulté le 1 March 2013)

7. OCDE. Panorama de la santé 2007 : Les indicateurs de l'OCDE. Éditions OCDE; 2007. Disponible au http://dx.doi.org/10.1787/health_glance-2007-fr (consulté le 1 March 2013)
8. Statistique Canada. Tableau 102-0530 - Décès et taux de mortalité, selon certains groupes de causes et le sexe, Canada, provinces et territoires, annuel (2011). CANSIM (base de données), 28 Jan. 2014. Disponible au <http://www5.statcan.gc.ca/cansim/a05?lang=fra&id=1020530> (consulté le 1 May 2014)
9. Reddel HK, Taylor DR, Bateman ED et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: asthma control and exacerbations: standardizing endpoints for clinical asthma trials and clinical practice. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;180:59-99.
10. Vestbo J, Sorensen T, Lange P, Brix A, Torre P, Viskum K. Long-term effect of inhaled budesonide in mild and moderate chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Lancet* 1999;353:1819-1823.
11. Calverley P, Pauwels R, Vestbo J et al. Combined salmeterol and fluticasone in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Lancet* 2003;361:449-456.
12. Lung Health Study Research Group. Effect of inhaled triamcinolone on the decline in pulmonary function in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2000;343:1902-1909.
13. Burge PS, Calverley PM, Jones PW, Spencer S, Anderson JA, Maslen TK. Randomised, double blind, placebo controlled study of fluticasone propionate in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease: the ISOLDE trial. *BMJ* 2000;320:1297-1303.

14. Calverley PM, Anderson JA, Celli B et al. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2007;356:775-789.
15. Gudmundsson G, Gislason T, Lindberg E et al. Mortality in COPD patients discharged from hospital: the role of treatment and co-morbidity. *Respir Res* 2006;7:109.
16. Kiri VA, Pride NB, Soriano LB, Vestbo J. Inhaled corticosteroids in chronic obstructive pulmonary disease - Results from two observational designs free of immortal time bias. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2005;172:460-464.
17. Macie C, Wooldrage K, Manfreda J, Anthonisen N. Inhaled corticosteroids and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 2006;130:640-646.
18. Mapel DW, Hurley JS, Roblin D et al. Survival of COPD patients using inhaled corticosteroids and long-acting beta agonists. *Respiratory Medicine* 2006;100:595-609.
19. Sin DD, Tu JV. Inhaled corticosteroids and the risk of mortality and readmission in elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:580-584.
20. Sin DD, Wu L, Anderson JA et al. Inhaled corticosteroids and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2005;60:992-997.
21. Soriano JB, Vestbo J, Pride NB, Kiri V, Maden C, Maier WC. Survival in COPD patients after regular use of fluticasone propionate and salmeterol in general practice. *Eur Respir J* 2002;20:819-825.
22. Soriano JB, Kiri VA, Pride NB, Vestbo J. Inhaled corticosteroids with/without long-acting beta-agonists reduce the risk of rehospitalization and death in COPD patients. *Am J Respir Med* 2003;2:67-74.

23. Fan VS, Bryson CL, Curtis JR et al. Inhaled corticosteroids in chronic obstructive pulmonary disease and risk of death and hospitalization: time-dependent analysis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168:1488-1494.
24. Suissa S. Effectiveness of inhaled corticosteroids in chronic obstructive pulmonary disease: immortal time bias in observational studies. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168:49-53.
25. Suissa S. Inhaled steroids and mortality in COPD: bias from unaccounted immortal time. *Eur Respir J* 2004;23:391-395.
26. Ernst P, Suissa S. Inhaled corticosteroids and mortality in COPD. *Thorax* 2006;61:735.
27. Banner KH, Page CP. Anti-inflammatory effects of theophylline and selective phosphodiesterase inhibitors. *Clin Exp Allergy* 1996;26 Suppl 2:2-9.
28. Barnes PJ. Theophylline: new perspectives for an old drug. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:813-818.
29. Mahon JL, Laupacis A, Hodder RV et al. Theophylline for irreversible chronic airflow limitation: a randomized study comparing n of 1 trials to standard practice. *Chest* 1999;115:38-48.
30. Murciano D, Auclair MH, Pariente R, Aubier M. A randomized, controlled trial of theophylline in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 1989;320:1521-1525.
31. Vaz Fragoso CA, Miller MA. Review of the clinical efficacy of theophylline in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1993;147:S40-S47.

32. Wanner A. Effects of methylxanthines on airway mucociliary function. *Am.J.Med.* 79: 16-21. 12-20-1985. Disponible au PM:3002175
33. Ziment I. Theophylline and mucociliary clearance. *Chest* 1987;92:38S-43S.
34. Van Andel AE, Reisner C, Menjoge SS, Witek TJ. Analysis of inhaled corticosteroid and oral theophylline use among patients with stable COPD from 1987 to 1995. *Chest* 1999;115:703-707.
35. Blais L, Bourbeau J, Sheehy O, LeLorier J. Inhaled corticosteroids in COPD: determinants of use and trends in patient persistence with treatment. *Can Respir J* 2004;11:27-32.
36. Pauwels RA, Lofdahl CG, Laitinen LA et al. Long-term treatment with inhaled budesonide in persons with mild chronic obstructive pulmonary disease who continue smoking. European Respiratory Society Study on Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med* 1999;340:1948-1953.
37. Paggiaro PL, Dahle R, Bakran I, Frith L, Hollingworth K, Efthimiou J. Multicentre randomised placebo-controlled trial of inhaled fluticasone propionate in patients with chronic obstructive pulmonary disease. International COPD Study Group. *Lancet* 1998;351:773-780.
38. Bourbeau J, Rouleau MY, Boucher S. Randomised controlled trial of inhaled corticosteroids in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1998;53:477-482.
39. Eisner MD, Lieu TA, Chi F et al. Beta agonists, inhaled steroids, and the risk of intensive care unit admission for asthma. *Eur Respir J* 2001;17:233-240.
40. Blais R, Gregoire JP, Rouleau R, Cartier A, Bouchard J, Boulet LP. Ambulatory use of inhaled beta(2)-agonists for the treatment of asthma in Quebec : a population-based utilization review. *Chest* 2001;119:1316-1321.

41. Breton MC, Leloirier J, Forget A, Blais L. Use of combination therapy in asthma: are they prescribed according to guidelines. *Respir Med* 2007;101:1916-1923.
42. Diette GB, Wu AW, Skinner EA et al. Treatment patterns among adult patients with asthma: factors associated with overuse of inhaled beta-agonists and underuse of inhaled corticosteroids. *Arch Intern Med* 1999;159:2697-2704.
43. George J, Kong DC, Thoman R, Stewart K. Factors Associated With Medication Nonadherence in Patients With COPD. *Chest* 2005;128:3198-3204.
44. Marceau C, Lemiere C, Berbiche D, Perreault S, Blais L. Persistence, adherence, and effectiveness of combination therapy among adult patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2006;118:574-581.
45. Blais L, Beauchesne MF, Forget A. Acute care among asthma patients using budesonide/formoterol or fluticasone propionate/salmeterol. *Respir Med* 2009;103:237-243.
46. Black N. Why we need observational studies to evaluate the effectiveness of health care. *BMJ* 1996;312:1215-1218.
47. Friedman LM., Furberg CD., DeMets DL. *Fundamentals of Clinical Trials*. Third ed. Éditions Littleton: PSG publishing; 1998
48. Helms PJ. 'Real world' pragmatic clinical trials: what are they and what do they tell us? *Pediatr Allergy Immunol* 2002;13:4-9.
49. MacPherson H. Pragmatic clinical trials. *Complement Ther Med* 2004;12:136-140.
50. Blais L, Kettani FZ, Beauchesne MF, Lemiere C, Perreault S, Forget A. New measure of adherence adjusted for prescription patterns: the case of adults with asthma treated with inhaled corticosteroid monotherapy. *Ann Pharmacother* 2011;45:335-341.

51. Bukstein DA, Henk HJ, Luskin AT. A comparison of asthma-related expenditures for patients started on montelukast versus fluticasone propionate as monotherapy. *Clin Ther* 2001;23:1589-1600.
52. Delea TE, Hagiwara M, Stanford RH, Stempel DA. Effects of fluticasone propionate/salmeterol combination on asthma-related health care resource utilization and costs and adherence in children and adults with asthma. *Clin Ther* 2008;30:560-571.
53. Ivanova JI, Birnbaum HG, Hsieh M et al. Adherence to inhaled corticosteroid use and local adverse events in persistent asthma. *Am J Manag Care* 2008;14:801-809.
54. Stempel DA, Mauskopf J, McLaughlin T, Yazdani C, Stanford RH. Comparison of asthma costs in patients starting fluticasone propionate compared to patients starting montelukast. *Respir Med* 2001;95:227-234.
55. Williams LK, Pladevall M, Xi H et al. Relationship between adherence to inhaled corticosteroids and poor outcomes among adults with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:1288-1293.
56. Williams LK, Peterson EL, Wells K et al. A cluster-randomized trial to provide clinicians inhaled corticosteroid adherence information for their patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:225-31, 231.
57. Breekveldt-Postma NS, Gerrits CM, Lammers JW, Raaijmakers JA, Herings RM. Persistence with inhaled corticosteroid therapy in daily practice. *Respir Med* 2004;98:752-759.
58. Cramer JA, Bradley-Kennedy C, Scalera A. Treatment persistence and compliance with medications for chronic obstructive pulmonary disease. *Can Respir J* 2007;14:25-29.

59. Rand C, Bilderback A, Schiller K, Edelman JM, Hustad CM, Zeiger RS. Adherence with montelukast or fluticasone in a long-term clinical trial: results from the mild asthma montelukast versus inhaled corticosteroid trial. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:916-923.
60. Dorais M, Blais L, Chabot I, LeLorier J. Treatment persistence with leukotriene receptor antagonists and inhaled corticosteroids. *J Asthma* 2005;42:385-393.
61. Vestbo J. COPD: definition and phenotypes. *Clin Chest Med* 2014;35:1-6.
62. Currie GP. ABC of COPD. 2011;2nd ed.
63. Kessler R, Partridge MR, Miravittles M et al. Symptom variability in patients with severe COPD: a pan-European cross-sectional study. *Eur Respir J* 2011;37:264-272.
64. Espinosa de los Monteros MJ, Pena C, Soto Hurtado EJ, Jareno J, Miravittles M. Variability of respiratory symptoms in severe COPD. *Arch Bronconeumol* 2012;48:3-7.
65. Barnes PJ. Asthma and COPD

basic mechanisms and clinical management. 2002.

66. Baraldo S, Turato G, Saetta M. Pathophysiology of the small airways in chronic obstructive pulmonary disease. *Respiration* 2012;84:89-97.
67. American Thoracic Society. Chronic bronchitis, asthma, and pulmonary emphysema: a statement by the Committee on Diagnostic Standards for Nontuberculous Respiratory Diseases. *Am Rev Respir Dis* 1962;85:762-768.
68. Guerra S, Sherrill DL, Venker C, Ceccato CM, Halonen M, Martinez FD. Chronic bronchitis before age 50 years predicts incident airflow limitation and mortality risk. *Thorax* 2009;64:894-900.

69. National Heart LaBIDoLDw. The definition of emphysema. *Am Rev Respir Dis* 1985;132:182-185.
70. Lemiere C, Bai T, Balter M et al. Adult Asthma Consensus Guidelines update 2003. *Can Respir J* 2004;11 Suppl A:9A-18A.
71. Calverley P, Bellamy D. The challenge of providing better care for patients with chronic obstructive pulmonary disease: the poor relation of airways obstruction? *Thorax* 2000;55:78-82.
72. Bestall JC, Paul EA, Garrod R, Garnham R, Jones PW, Wedzicha JA. Usefulness of the Medical Research Council (MRC) dyspnoea scale as a measure of disability in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1999;54:581-586.
73. Jones PW, Harding G, Berry P, Wiklund I, Chen WH, Kline LN. Development and first validation of the COPD Assessment Test. *Eur Respir J* 2009;34:648-654.
74. Silverman EK, Speizer FE. Risk factors for the development of chronic obstructive pulmonary disease. *Med Clin North Am* 1996;80:501-522.
75. Smith CA, Harrison DJ. Association between polymorphism in gene for microsomal epoxide hydrolase and susceptibility to emphysema. *Lancet* 1997;350:630-633.
76. Silverman EK. Genetic Epidemiology of COPD. *Chest* 2002;121:1S-6S.
77. Eisner MD, Balmes J, Katz PP, Trupin L, Yelin EH, Blanc PD. Lifetime environmental tobacco smoke exposure and the risk of chronic obstructive pulmonary disease. *Environ Health* 2005;4:7.
78. Balmes J, Becklake M, Blanc P et al. American Thoracic Society Statement: Occupational contribution to the burden of airway disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:787-797.

79. Boman C, Forsberg B, Sandstrom T. Shedding new light on wood smoke: a risk factor for respiratory health. *Eur Respir J* 2006;27:446-447.
80. Orozco-Levi M, Garcia-Aymerich J, Villar J, Ramirez-Sarmiento A, Anto JM, Gea J. Wood smoke exposure and risk of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2006;27:542-546.
81. Barker DJ, Godfrey KM, Fall C, Osmond C, Winter PD, Shaheen SO. Relation of birth weight and childhood respiratory infection to adult lung function and death from chronic obstructive airways disease. *BMJ* 1991;303:671-675.
82. Shaheen SO, Barker DJ, Shiell AW, Crocker FJ, Wield GA, Holgate ST. The relationship between pneumonia in early childhood and impaired lung function in late adult life. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149:616-619.
83. Prescott E, Vestbo J. Socioeconomic status and chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1999;54:737-741.
84. Buist AS, McBurnie MA, Vollmer WM et al. International variation in the prevalence of COPD (the BOLD Study): a population-based prevalence study. *Lancet* 2007;370:741-750.
85. Halbert RJ, Natoli JL, Gano A, Badamgarav E, Buist AS, Mannino DM. Global burden of COPD: systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J* 2006;28:523-532.
86. Schirnhofner L, Lamprecht B, Vollmer WM et al. COPD prevalence in Salzburg, Austria: results from the Burden of Obstructive Lung Disease (BOLD) Study. *Chest* 2007;131:29-36.
87. Institut canadien d'information sur la santé. *Indicateurs de santé 2008*. Ottawa, ON. ICIS, 2008. Disponible au

https://secure.cihi.ca/free_products/HealthIndicators2008_FRweb.pdf (consulté le 11 March 2013)

88. O'Donnell DE, Aaron S, Bourbeau J et al. Canadian Thoracic Society recommendations for management of chronic obstructive pulmonary disease--2003. *Can Respir J* 2003;10 Suppl A:11A-65A.
89. *The Center for Chronic Disease Prevention and Control, Health Canada, Canadian Institute for Health Information. Editorial Board Respiratory Disease In Canada. Ottawa : Health Canada. 2003.*
90. Mallia P, Contoli M, Caramori G, Pandit A, Johnston SL, Papi A. Exacerbations of asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD): focus on virus induced exacerbations. *Curr Pharm Des* 2007;13:73-97.
91. Wedzicha JA. Role of viruses in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc* 2004;1:115-120.
92. Schanzer DL, Tam TW, Langley JM, Winchester BT. Influenza-attributable deaths, Canada 1990-1999. *Epidemiol Infect* 2007;135:1109-1116.
93. Statistique Canada. Tableau 102-0551 - Décès et taux de mortalité, selon certains groupes de causes, le groupe d'âge et le sexe, Canada, annuel. CANSIM (base de données), 28 Jan. 2014. Disponible au <http://www5.statcan.gc.ca/cansim/a26?lang=fra&retrLang=fra&id=1020551&pattern=&csid=> (consulté le 1 May 2014)
94. Mittmann N, Kuramoto L, Seung SJ, Haddon JM, Bradley-Kennedy C, FitzGerald JM. The cost of moderate and severe COPD exacerbations to the Canadian healthcare system. *Respir Med* 2008;102:413-421.

95. Calverley PMA. Symotomatic brondilator treatment. Dans: Calverley PMA, Pride NB, eds. Chronic obstructive pulmonary disease. London: Éditions Chapman & Hall; 1995:419-445
96. O'Donnell DE, Scieurba F, Celli B et al. Effect of fluticasone propionate/salmeterol on lung hyperinflation and exercise endurance in COPD. *Chest* 2006;130:647-656.
97. O'Donnell DE, Fluge T, Gerken F et al. Effects of tiotropium on lung hyperinflation, dyspnoea and exercise tolerance in COPD. *Eur Respir J* 2004;23:832-840.
98. Casaburi R, Mahler DA, Jones PW et al. A long-term evaluation of once-daily inhaled tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2002;19:217-224.
99. Dahl R, Greefhorst LA, Nowak D et al. Inhaled formoterol dry powder versus ipratropium bromide in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:778-784.
100. Higgins BG, Powell RM, Cooper S, Tattersfield AE. Effect of salbutamol and ipratropium bromide on airway calibre and bronchial reactivity in asthma and chronic bronchitis. *Eur Respir J* 1991;4:415-420.
101. Hay JG, Stone P, Carter J et al. Bronchodilator reversibility, exercise performance and breathlessness in stable chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 1992;5:659-664.
102. O'Donnell DE, Lam M, Webb KA. Spirometric correlates of improvement in exercise performance after anticholinergic therapy in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:542-549.
103. Rennard SI. Treatment of stable chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* 2004;364:791-802.

104. Cazzola M, Matera MG, Santangelo G, Vinciguerra A, Rossi F, D'Amato G. Salmeterol and formoterol in partially reversible severe chronic obstructive pulmonary disease: a dose-response study. *Respir Med* 1995;89:357-362.
105. Rossi A, Kristufek P, Levine BE et al. Comparison of the efficacy, tolerability, and safety of formoterol dry powder and oral, slow-release theophylline in the treatment of COPD. *Chest* 2002;121:1058-1069.
106. Tashkin DP, Fabbri LM. Long-acting beta-agonists in the management of chronic obstructive pulmonary disease: current and future agents. *Respir Res* 2010;11:149.
107. O'Donnell DE, Voduc N, Fitzpatrick M, Webb KA. Effect of salmeterol on the ventilatory response to exercise in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2004;24:86-94.
108. Kornmann O, Dahl R, Centanni S et al. Once-daily indacaterol versus twice-daily salmeterol for COPD: a placebo-controlled comparison. *Eur Respir J* 2011;37:273-279.
109. Chapman KR, Rennard SI, Dogra A, Owen R, Lassen C, Kramer B. Long-term safety and efficacy of indacaterol, a long-acting beta(2)-agonist, in subjects with COPD: a randomized, placebo-controlled study. *Chest* 2011;140:68-75.
110. Dahl R, Chung KF, Buhl R et al. Efficacy of a new once-daily long-acting inhaled beta2-agonist indacaterol versus twice-daily formoterol in COPD. *Thorax* 2010;65:473-479.
111. Rennard SI. Anticholinergic bronchodilators. Dans: Martin RJ, Kraft M, eds. *Combination therapy for asthma and chronic obstructive pulmonary disease*. New York: Éditions Marcel Dekker; 2000:159-180

112. Vincken W, van Noord JA, Greefhorst AP et al. Improved health outcomes in patients with COPD during 1 yr's treatment with tiotropium. *Eur Respir J* 2002;19:209-216.
113. Littner MR, Ilowite JS, Tashkin DP et al. Long-acting bronchodilation with once-daily dosing of tiotropium (Spiriva) in stable chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:1136-1142.
114. Maltais F, Hamilton A, Marciniuk D et al. Improvements in symptom-limited exercise performance over 8 h with once-daily tiotropium in patients with COPD. *Chest* 2005;128:1168-1178.
115. Kesten S, Casaburi R, Kukafka D, Cooper CB. Improvement in self-reported exercise participation with the combination of tiotropium and rehabilitative exercise training in COPD patients. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2008;3:127-136.
116. Barr R, Bourbeau J, Camargo C, Ram F. Tiotropium for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;CD002876.
117. Vogelmeier C, Hederer B, Glaab T et al. Tiotropium versus salmeterol for the prevention of exacerbations of COPD. *N Engl J Med* 2011;364:1093-1103.
118. Jones PW, Singh D, Bateman ED et al. Efficacy and safety of twice-daily aclidinium bromide in COPD patients: the ATTAIN study. *Eur Respir J* 2012;40:830-836.
119. Kerwin E, Hebert J, Gallagher N et al. Efficacy and safety of NVA237 versus placebo and tiotropium in patients with COPD: the GLOW2 study. *Eur Respir J* 2012;40:1106-1114.
120. Culpitt SV, de Matos C, Russell RE, Donnelly LE, Rogers DF, Barnes PJ. Effect of theophylline on induced sputum inflammatory indices and neutrophil chemotaxis in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:1371-1376.

121. Markham A, Faulds D. Theophylline. A review of its potential steroid sparing effects in asthma. *Drugs* 1998;56:1081-1091.
122. Alexander MR, Dull WL, Kasik JE. Treatment of chronic obstructive pulmonary disease with orally administered theophylline. A double-blind, controlled study. *JAMA* 1980;244:2286-2290.
123. Chrystyn H, Mulley BA, Peake MD. Dose response relation to oral theophylline in severe chronic obstructive airways disease. *BMJ* 1988;297:1506-1510.
124. Dullinger D, Kronenberg R, Niewoehner DE. Efficacy of inhaled metaproterenol and orally-administered theophylline in patients with chronic airflow obstruction. *Chest* 1986;89:171-173.
125. Eaton ML, Green BA, Church TR, McGowan T, Niewoehner DE. Efficacy of theophylline in "irreversible" airflow obstruction. *Ann Intern Med* 1980;92:758-761.
126. Eaton ML, MacDonald FM, Church TR, Niewoehner DE. Effects of theophylline on breathlessness and exercise tolerance in patients with chronic airflow obstruction. *Chest* 1982;82:538-542.
127. Mahler DA, Matthay RA, Snyder PE, Wells CK, Loke J. Sustained-release theophylline reduces dyspnea in nonreversible obstructive airway disease. *Am Rev Respir Dis* 1985;131:22-25.
128. Taylor DR, Buick B, Kinney C, Lowry RC, McDevitt DG. The efficacy of orally administered theophylline, inhaled salbutamol, and a combination of the two as chronic therapy in the management of chronic bronchitis with reversible air-flow obstruction. *Am Rev Respir Dis* 1985;131:747-751.
129. Karpel JP, Kotch A, Zinny M, Pesin J, Alleyne W. A comparison of inhaled ipratropium, oral theophylline plus inhaled beta-agonist, and the combination of all three in patients with COPD. *Chest* 1994;105:1089-1094.

130. ZuWallack RL, Mahler DA, Reilly D et al. Salmeterol plus theophylline combination therapy in the treatment of COPD. *Chest* 2001;119:1661-1670.
131. Bellia V, Foresi A, Bianco S et al. Efficacy and safety of oxitropium bromide, theophylline and their combination in COPD patients: a double-blind, randomized, multicentre study (BREATH Trial). *Respir Med* 2002;96:881-889.
132. Tsukino M, Nishimura K, Ikeda A, Hajiro T, Koyama H, Izumi T. Effects of theophylline and ipratropium bromide on exercise performance in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1998;53:269-273.
133. Ram FS. Use of theophylline in chronic obstructive pulmonary disease: examining the evidence. *Curr Opin Pulm Med* 2006;12:132-139.
134. Routine nebulized ipratropium and albuterol together are better than either alone in COPD. The COMBIVENT Inhalation Solution Study Group. *Chest* 1997;112:1514-1521.
135. Gross N, Tashkin D, Miller R, Oren J, Coleman W, Linberg S. Inhalation by nebulization of albuterol-ipratropium combination (Dey combination) is superior to either agent alone in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. Dey Combination Solution Study Group. *Respiration* 1998;65:354-362.
136. In chronic obstructive pulmonary disease, a combination of ipratropium and albuterol is more effective than either agent alone. An 85-day multicenter trial. COMBIVENT Inhalation Aerosol Study Group. *Chest* 1994;105:1411-1419.
137. van Noord JA, Aumann JL, Janssens E et al. Comparison of tiotropium once daily, formoterol twice daily and both combined once daily in patients with COPD. *Eur Respir J* 2005;26:214-222.
138. Tashkin DP, Pearle J, Iezzoni D, Varghese ST. Formoterol and tiotropium compared with tiotropium alone for treatment of COPD. *COPD* 2009;6:17-25.

139. Rabe KF, Timmer W, Sagkriotis A, Viel K. Comparison of a combination of tiotropium plus formoterol to salmeterol plus fluticasone in moderate COPD. *Chest* 2008;134:255-262.
140. Mahler DA, Decramer M, D'Urzo A et al. Dual bronchodilation with QVA149 reduces patient-reported dyspnoea in COPD: the BLAZE study. *Eur Respir J* 2014;43:1599-1609.
141. Bateman ED, Ferguson GT, Barnes N et al. Dual bronchodilation with QVA149 versus single bronchodilator therapy: the SHINE study. *Eur Respir J* 2013;42:1484-1494.
142. Wedzicha JA, Decramer M, Ficker JH et al. Analysis of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations with the dual bronchodilator QVA149 compared with glycopyrronium and tiotropium (SPARK): a randomised, double-blind, parallel-group study. *Lancet Respir Med* 2013;1:199-209.
143. Gross NJ, Petty TL, Friedman M, Skorodin MS, Silvers GW, Donohue JF. Dose response to ipratropium as a nebulized solution in patients with chronic obstructive pulmonary disease. A three-center study. *Am Rev Respir Dis* 1989;139:1188-1191.
144. Vathenen AS, Britton JR, Ebden P, Cookson JB, Wharrad HJ, Tattersfield AE. High-dose inhaled albuterol in severe chronic airflow limitation. *Am Rev Respir Dis* 1988;138:850-855.
145. O'Driscoll BR, Kay EA, Taylor RJ, Weatherby H, Chetty MC, Bernstein A. A long-term prospective assessment of home nebulizer treatment. *Respir Med* 1992;86:317-325.
146. Jenkins SC, Heaton RW, Fulton TJ, Moxham J. Comparison of domiciliary nebulized salbutamol and salbutamol from a metered-dose inhaler in stable chronic airflow limitation. *Chest* 1987;91:804-807.

147. Karbasi-Afshar R, Aslani J, Ghanei M. Efficacy and safety of inhaler steroids in COPD patients: Systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Caspian J Intern Med* 2014;5:130-136.
148. Drummond MB, Dasenbrook EC, Pitz MW, Murphy DJ, Fan E. Inhaled corticosteroids in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2008;300:2407-2416.
149. Singh S, Amin AV, Loke YK. Long-term use of inhaled corticosteroids and the risk of pneumonia in chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis. *Arch Intern Med* 2009;169:219-229.
150. Yang IA, Clarke MS, Sim EH, Fong KM. Inhaled corticosteroids for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;7:CD002991.
151. Szafranski W, Cukier A, Ramirez A et al. Efficacy and safety of budesonide/formoterol in the management of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003;21:74-81.
152. Mahler DA, Wire P, Horstman D et al. Effectiveness of fluticasone propionate and salmeterol combination delivered via the Diskus device in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:1084-1091.
153. Hanania NA, Darken P, Horstman D et al. The efficacy and safety of fluticasone propionate (250 microg)/salmeterol (50 microg) combined in the Diskus inhaler for the treatment of COPD. *Chest* 2003;124:834-843.
154. Calverley PM, Boonsawat W, Cseke Z, Zhong N, Peterson S, Olsson H. Maintenance therapy with budesonide and formoterol in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003;22:912-919.
155. Doherty DE, Tashkin DP, Kerwin E et al. Effects of mometasone furoate/formoterol fumarate fixed-dose combination formulation on chronic obstructive pulmonary

- disease (COPD): results from a 52-week Phase III trial in subjects with moderate-to-very severe COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2012;7:57-71.
156. Nannini LJ, Lasserson TJ, Poole P. Combined corticosteroid and long-acting beta(2)-agonist in one inhaler versus long-acting beta(2)-agonists for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;9:CD006829.
 157. Calverley PM, Stockley RA, Seemungal TA et al. Reported pneumonia in patients with COPD: findings from the INSPIRE study. *Chest* 2011;139:505-512.
 158. Nannini LJ, Cates CJ, Lasserson TJ, Poole P. Combined corticosteroid and long-acting beta-agonist in one inhaler versus inhaled steroids for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;CD006826.
 159. Welte T, Miravittles M, Hernandez P et al. Efficacy and tolerability of budesonide/formoterol added to tiotropium in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;180:741-750.
 160. Aaron SD, Vandemheen KL, Fergusson D et al. Tiotropium in combination with placebo, salmeterol, or fluticasone-salmeterol for treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007;146:545-555.
 161. Karner C, Cates CJ. Combination inhaled steroid and long-acting beta(2)-agonist in addition to tiotropium versus tiotropium or combination alone for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;CD008532.
 162. Schols AM, Wesseling G, Kester AD et al. Dose dependent increased mortality risk in COPD patients treated with oral glucocorticoids. *Eur Respir J* 2001;17:337-342.
 163. Burrows B, Earle RH. Course and prognosis of chronic obstructive lung disease. A prospective study of 200 patients. *N Engl J Med* 1969;280:397-404.

164. Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A et al. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2010;363:1128-1138.
165. Calverley PM, Rabe KF, Goehring UM, Kristiansen S, Fabbri LM, Martinez FJ. Roflumilast in symptomatic chronic obstructive pulmonary disease: two randomised clinical trials. *Lancet* 2009;374:685-694.
166. Fabbri LM, Calverley PM, Izquierdo-Alonso JL et al. Roflumilast in moderate-to-severe chronic obstructive pulmonary disease treated with longacting bronchodilators: two randomised clinical trials. *Lancet* 2009;374:695-703.
167. Health Canada. Drug Product Database. Drugs and Health Products, Health Canada, 25 Feb. 2013. Disponible au <http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/databasdon/index-eng.php> (consulté le 15 March 2013)
168. Loke YK, Cavallazzi R, Singh S. Risk of fractures with inhaled corticosteroids in COPD: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials and observational studies. *Thorax* 2011;66:699-708.
169. Broseghini C, Testi R, Polese G, Tosatto R, Rossi A. A comparison between inhaled salmeterol and theophylline in the short-term treatment of stable chronic obstructive pulmonary disease. *Pulm.Pharmacol.Ther.* 18: 103-108. 2005. Disponible au PM:15649852
170. Cazzola M, Di Lorenzo G, Di Perna F, Calderaro F, Testi R, Centanni S. Additive effects of salmeterol and fluticasone or theophylline in COPD. *Chest* 2000;118:1576-1581.
171. Cazzola M, Noschese P, Centanni S et al. Salmeterol/fluticasone propionate in a Single Inhaler Device versus theophylline+fluticasone propionate in patients with COPD. *Pulm Pharmacol Ther* 2004;17:141-145.

172. Di Lorenzo G, Morici G, Drago A et al. Efficacy, tolerability, and effects on quality of life of inhaled salmeterol and oral theophylline in patients with mild-to-moderate chronic obstructive pulmonary disease. SLMT02 Italian Study Group. *Clin Ther* 1998;20:1130-1148.
173. Taccola M, Bancalari L, Ghignoni G, Paggiaro PL. Salmeterol versus slow-release theophylline in patients with reversible obstructive pulmonary disease. *Monaldi Arch Chest Dis* 1999;54:302-306.
174. Guyatt GH, Townsend M, Pugsley SO et al. Bronchodilators in chronic air-flow limitation. Effects on airway function, exercise capacity, and quality of life. *Am Rev Respir Dis* 1987;135:1069-1074.
175. Shivaram U, Cash ME, Mateo F, Shim C. Effects of high-dose ipratropium bromide and oral aminophylline on spirometry and exercise tolerance in COPD. *Respiratory Medicine* 91: 327-334. 1997. Disponible au ISI:A1997XJ30500002
176. Yildiz F, Basyigit I, Yildirim E, Boyaci H, Ilgazli A. Different bronchodilator combinations have similar effects on health status in COPD. *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics* 2006;19:101-106.
177. Wang CH, Zhang Q, Li M et al. [Meta-analysis of efficacy and safety of oral theophylline in chronic obstructive pulmonary disease]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2010;90:540-546.
178. Zhou Y, Wang X, Zeng X et al. Positive benefits of theophylline in a randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled study of low-dose, slow-release theophylline in the treatment of COPD for 1 year. *Respirology* 2006;11:603-610.
179. Nishimura K, Koyama H, Ikeda A, Sugiura N, Kawakatsu K, Izumi T. The additive effect of theophylline on a high-dose combination of inhaled salbutamol and ipratropium bromide in stable COPD. *Chest* 1995;107:718-723.

180. Rivington RN, Calcutt L, Hodder RV, Stewart JH, Aitken TL. Safety and efficacy of once-daily Uniphyl tablets compared with twice-daily Theo-Dur tablets in elderly patients with chronic airflow obstruction. *Am J Med* 1988;85:48-53.
181. Johnston I, Jenkinson D. Are theophyllines being prescribed effectively and safely in general practice? *Br J Clin Pract* 1995;49:16-18.
182. Shannon M. Life-threatening events after theophylline overdose: a 10-year prospective analysis. *Arch Intern Med* 1999;159:989-994.
183. Schulz RM, Yates WN, Jr. Reduction in health care resource utilization associated with extended-release theophylline. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1999;82:267-272.
184. Lee TA, Schumock GT, Bartle B, Pickard AS. Mortality risk in patients receiving drug regimens with theophylline for chronic obstructive pulmonary disease. *Pharmacotherapy* 2009;29:1039-1053.
185. Sin DD, McAlister FA, Man SF, Anthonisen NR. Contemporary management of chronic obstructive pulmonary disease: scientific review. *JAMA* 2003;290:2301-2312.
186. Alsaeedi A, Sin DD, McAlister FA. The effects of inhaled corticosteroids in chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review of randomized placebo-controlled trials. *Am J Med* 2002;113:59-65.
187. Gartlehner G, Hansen RA, Carson SS, Lohr KN. Efficacy and safety of inhaled corticosteroids in patients with COPD: a systematic review and meta-analysis of health outcomes. *Ann Fam Med* 2006;4:253-262.
188. Weir DC, Bale GA, Bright P, Sherwood BP. A double-blind placebo-controlled study of the effect of inhaled beclomethasone dipropionate for 2 years in patients with nonasthmatic chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Exp Allergy* 1999;29 Suppl 2:125-128.

189. Agarwal R, Aggarwal AN, Gupta D, Jindal SK. Inhaled corticosteroids vs placebo for preventing COPD exacerbations: a systematic review and metaregression of randomized controlled trials. *Chest* 2010;137:318-325.
190. Calverley PM, Rennard S, Nelson HS et al. One-year treatment with mometasone furoate in chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Res* 2008;9:73.
191. Keene ON, Calverley PM, Jones PW, Vestbo J, Anderson JA. Statistical analysis of exacerbation rates in COPD: TRISTAN and ISOLDE revisited. *Eur Respir J* 2008;32:17-24.
192. Suissa S. Statistical treatment of exacerbations in therapeutic trials of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:842-846.
193. Calverley PM, Spencer S, Willits L, Burge PS, Jones PW. Withdrawal from treatment as an outcome in the ISOLDE study of COPD. *Chest* 2003;124:1350-1356.
194. Metcalfe C, Thompson SG. The importance of varying the event generation process in simulation studies of statistical methods for recurrent events. *Stat Med* 2006;25:165-179.
195. Suissa S, Ernst P, Vandemheen KL, Aaron SD. Methodological issues in therapeutic trials of COPD. *Eur Respir J* 2008;31:927-933.
196. van d, V, Monninkhof E, van der Palen J, Zielhuis G, van HC. Effect of discontinuation of inhaled corticosteroids in patients with chronic obstructive pulmonary disease: the COPE study. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:1358-1363.
197. Kardos P, Wencker M, Glaab T, Vogelmeier C. Impact of Salmeterol/Fluticasone Propionate versus Salmeterol on Exacerbations in Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175:144-149.

198. Zheng JP, Yang L, Wu YM et al. The efficacy and safety of combination salmeterol (50 microg)/fluticasone propionate (500 microg) inhalation twice daily via accuhaler in Chinese patients with COPD. *Chest* 2007;132:1756-1763.
199. Tashkin DP, Rennard SI, Martin P et al. Efficacy and safety of budesonide and formoterol in one pressurized metered-dose inhaler in patients with moderate to very severe chronic obstructive pulmonary disease: results of a 6-month randomized clinical trial. *Drugs* 2008;68:1975-2000.
200. Ferguson GT, Anzueto A, Fei R, Emmett A, Knobil K, Kalberg C. Effect of fluticasone propionate/salmeterol (250/50 microg) or salmeterol (50 microg) on COPD exacerbations. *Respir Med* 2008;102:1099-1108.
201. Anzueto A, Ferguson GT, Feldman G et al. Effect of fluticasone propionate/salmeterol (250/50) on COPD exacerbations and impact on patient outcomes. *COPD* 2009;6:320-329.
202. Rennard SI, Tashkin DP, McElhattan J et al. Efficacy and tolerability of budesonide/formoterol in one hydrofluoroalkane pressurized metered-dose inhaler in patients with chronic obstructive pulmonary disease: results from a 1-year randomized controlled clinical trial. *Drugs* 2009;69:549-565.
203. Rodrigo GJ, Castro-Rodriguez JA, Plaza V. Safety and efficacy of combined long-acting beta-agonists and inhaled corticosteroids vs long-acting beta-agonists monotherapy for stable COPD: a systematic review. *Chest* 2009;136:1029-1038.
204. Beauchesne MF, Lalande M, Fillion A, Blais L. Inhaled corticosteroids and rate of exacerbations in patients with COPD. *Ann Pharmacother* 2005;39:973-974.
205. Bourbeau J, Ernst P, Cockcroft D, Suissa S. Inhaled corticosteroids and hospitalisation due to exacerbation of COPD. *Eur Respir J* 2003;22:286-289.

206. Blais L, Beauchesne MF. Use of inhaled corticosteroids following discharge from an emergency department for an acute exacerbation of asthma. *Thorax* 2004;59:943-947.
207. Hernan MA, Alonso A, Logan R et al. Observational studies analyzed like randomized experiments: an application to postmenopausal hormone therapy and coronary heart disease. *Epidemiology* 2008;19:766-779.
208. Hernan MA, Hernandez-Diaz S, Robins JM. Randomized trials analyzed as observational studies. *Ann Intern Med* 2013;159:560-562.
209. de Melo MN, Ernst P, Suissa S. Inhaled corticosteroids and the risk of a first exacerbation in COPD patients. *Eur Respir J* 2004;23:692-697.
210. Collet JP, Boivin JF. Bias and confounding in pharmacoepidemiology. Dans: Strom BL, ed. *Pharmacoepidemiology*. 3rd ed. Chichester: Éditions John Wiley & Sons; 2000:765-784
211. Suh DC, Lau H, La HO, Choi IS, Geba GP. Association between incidence of acute exacerbation and medication therapy in patients with COPD. *Curr Med Res Opin* 2010;26:297-306.
212. Chen D, Restrepo MI, Fine MJ et al. Observational study of inhaled corticosteroids on outcomes for COPD patients with pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;184:312-316.
213. Manoharan A, Short PM, Anderson WJ, Lipworth BJ. Impact of Long-Acting Bronchodilators and Exposure to Inhaled Corticosteroids on Mortality in COPD: A Real-Life Retrospective Cohort Study. *Lung* 2014.
214. Lougheed MD, Lemiere C, Ducharme FM et al. Canadian Thoracic Society 2012 guideline update: diagnosis and management of asthma in preschoolers, children and adults. *Can Respir J* 2012;19:127-164.

215. Reddel HK, Bames PJ, Bames N et al. *Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Global Initiative for Asthma. Update 2012*. Mar. 2013. Disponible au http://www.ginasthma.org/local/uploads/files/GINA_Report_March13.pdf
216. Holgate ST. Genetic and environmental interaction in allergy and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:1139-1146.
217. Holloway JW, Beghe B, Holgate ST. The genetic basis of atopic asthma. *Clin Exp Allergy* 1999;29:1023-1032.
218. Wiesch DG, Meyers DA, Bleecker ER. Genetics of asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:895-901.
219. Horwood LJ, Fergusson DM, Shannon FT. Social and familial factors in the development of early childhood asthma. *Pediatrics* 1985;75:859-868.
220. Beuther DA, Weiss ST, Sutherland ER. Obesity and asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174:112-119.
221. Association pulmonaire du Québec. Asthme. 5-23-2013. Disponible au <http://www.pq.poumon.ca/diseases-maladies/asthma-asthme/> (consulté le 10 April 2014)
222. Szczeklik A, Stevenson DD. Aspirin-induced asthma: advances in pathogenesis, diagnosis, and management. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:913-921.
223. Chien S., Mintz S. Pregnancy and menses. *Bronchial asthma Mechanisms and therapeutic*. Weiss E.B.; Stein M. ed. Boston: Éditions Little Brown; 1993:1085-1098
224. Sandberg S, Paton JY, Ahola S et al. The role of acute and chronic stress in asthma attacks in children. *Lancet* 2000;356:982-987.

225. Nouwen A, Freeston MH, Labbe R, Boulet LP. Psychological factors associated with emergency room visits among asthmatic patients. *Behav Modif* 1999;23:217-233.
226. Lazenby JP, Harding SM. Chronic cough, asthma, and gastroesophageal reflux. *Curr Gastroenterol Rep* 2000;2:217-223.
227. Harding SM, Guzzo MR, Richter JE. The prevalence of gastroesophageal reflux in asthma patients without reflux symptoms. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:34-39.
228. Patterson PE, Harding SM. Gastroesophageal reflux disorders and asthma. *Curr Opin Pulm Med* 1999;5:63-67.
229. Randolph C. Exercise-induced asthma: update on pathophysiology, clinical diagnosis, and treatment. *Curr Probl Pediatr* 1997;27:53-77.
230. Organisation Mondiale de la Santé. L'asthme. 2014. Disponible au <http://www.who.int/respiratory/asthma/fr/> (consulté le 13 April 2014)
231. Masoli M, Fabian D, Holt S, Beasley R. The global burden of asthma: executive summary of the GINA Dissemination Committee report. *Allergy* 2004;59:469-478.
232. OCDE. Admission évitable à l'hôpital : maladies respiratoires. Panorama de la santé 2011 : Les indicateurs de l'OCDE. Éditions OCDE; 2011. Disponible au http://dx.doi.org/10.1787/health_glance-2011-40-fr (consulté le 11 2013)
233. Loughheed MD, Lemiere C, Dell SD et al. Canadian Thoracic Society Asthma Management Continuum--2010 Consensus Summary for children six years of age and over, and adults. *Can Respir J* 2010;17:15-24.
234. Boulet LP, Bai TR, Becker A et al. What is new since the last (1999) Canadian Asthma Consensus Guidelines? *Can Respir J* 2001;8 Suppl A:5A-27A.

235. Taylor DR, Bateman ED, Boulet LP et al. A new perspective on concepts of asthma severity and control. *Eur Respir J* 2008;32:545-554.
236. Cockcroft DW, Swystun VA. Asthma control versus asthma severity. *J Allergy Clin Immunol* 1996;98:1016-1018.
237. Firoozi F, Lemiere C, Beauchesne MF, Forget A, Blais L. Development and validation of database indexes of asthma severity and control. *Thorax* 2007;62:581-587.
238. Chen H, Gould MK, Blanc PD et al. Asthma control, severity, and quality of life: quantifying the effect of uncontrolled disease. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:396-402.
239. Adams N, Bestall JM, Lasserson TJ, Jones PW. Inhaled fluticasone versus inhaled beclomethasone or inhaled budesonide for chronic asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;CD002310.
240. Masoli M, Holt S, Weatherall M, Beasley R. The dose-response relationship of inhaled corticosteroids in asthma. *Curr Allergy Asthma Rep* 2004;4:144-148.
241. Juniper EF, Kline PA, Vanzielegem MA, Ramsdale EH, O'Byrne PM, Hargreave FE. Long-term effects of budesonide on airway responsiveness and clinical asthma severity in inhaled steroid-dependent asthmatics. *Eur Respir J* 1990;3:1122-1127.
242. Pauwels RA, Lofdahl CG, Postma DS et al. Effect of inhaled formoterol and budesonide on exacerbations of asthma. Formoterol and Corticosteroids Establishing Therapy (FACET) International Study Group. *N Engl J Med* 1997;337:1405-1411.
243. Sin DD, Man J, Sharpe H, Gan WQ, Man SF. Pharmacological management to reduce exacerbations in adults with asthma: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2004;292:367-376.

244. Long-term effects of budesonide or nedocromil in children with asthma. The Childhood Asthma Management Program Research Group. *N Engl J Med* 2000;343:1054-1063.
245. Jeffery PK, Godfrey RW, Adelroth E, Nelson F, Rogers A, Johansson SA. Effects of treatment on airway inflammation and thickening of basement membrane reticular collagen in asthma. A quantitative light and electron microscopic study. *Am Rev Respir Dis* 1992;145:890-899.
246. Suissa S, Ernst P, Benayoun S, Baltzan M, Cai B. Low-dose inhaled corticosteroids and the prevention of death from asthma. *N Engl J Med* 2000;343:332-336.
247. Waalkens HJ, Van Essen-Zandvliet EE, Hughes MD et al. Cessation of long-term treatment with inhaled corticosteroid (budesonide) in children with asthma results in deterioration. The Dutch CNSLD Study Group. *Am Rev Respir Dis* 1993;148:1252-1257.
248. Perera BJ. Successful withdrawal of inhaled corticosteroids in childhood asthma. *Respirology* 2005;10:385-388.
249. Powell H, Gibson PG. Inhaled corticosteroid doses in asthma: an evidence-based approach. *Med J Aust* 2003;178:223-225.
250. Ellis EF. Theophylline toxicity. *J Allergy Clin Immunol* 1985;76:297-301.
251. Coutts JA, Gibson NA, Paton JY. Measuring compliance with inhaled medication in asthma. *Arch Dis Child* 1992;67:332-333.
252. Sabaté E, World Health Organization. Adherence to long-term therapies evidence for action. Geneva: Éditions World Health Organization; 2003
253. Spitzer WO, Suissa S, Ernst P et al. The use of beta-agonists and the risk of death and near death from asthma. *N Engl J Med* 1992;326:501-506.

254. Stern L, Berman J, Lumry W et al. Medication compliance and disease exacerbation in patients with asthma: a retrospective study of managed care data. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006;97:402-408.
255. Williams LK, Peterson EL, Wells K et al. Quantifying the proportion of severe asthma exacerbations attributable to inhaled corticosteroid nonadherence. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:1185-1191.
256. Delea TE, Stanford RH, Hagiwara M, Stempel DA. Association between adherence with fixed dose combination fluticasone propionate/salmeterol on asthma outcomes and costs*. *Curr Med Res Opin* 2008;24:3435-3442.
257. Colice G, Wu EQ, Birnbaum H, Daher M, Maryna BM. Use of inhaled corticosteroids and healthcare costs in mild persistent asthma. *J Asthma* 2007;44:479-483.
258. Martin BC, Wiley-Exley EK, Richards S, Domino ME, Carey TS, Sleath BL. Contrasting measures of adherence with simple drug use, medication switching, and therapeutic duplication. *Ann Pharmacother* 2009;43:36-44.
259. Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. *N Engl J Med* 2005;353:487-497.
260. Brooks CM, Richards JM, Kohler CL et al. Assessing adherence to asthma medication and inhaler regimens: a psychometric analysis of adult self-report scales. *Med Care* 1994;32:298-307.
261. Erickson SR, Coombs JH, Kirking DM, Azimi AR. Compliance from self-reported versus pharmacy claims data with metered-dose inhalers. *Ann Pharmacother* 2001;35:997-1003.
262. Morisky DE, Green LW, Levine DM. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Med Care* 1986;24:67-74.

263. Milgrom H, Bender B, Ackerson L, Bowry P, Smith B, Rand C. Noncompliance and treatment failure in children with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1996;98:1051-1057.
264. Vrijens B, Gross R, Urquhart J. The odds that clinically unrecognized poor or partial adherence confuses population pharmacokinetic/pharmacodynamic analyses. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2005;96:225-227.
265. Spector SL, Kinsman R, Mawhinney H et al. Compliance of patients with asthma with an experimental aerosolized medication: implications for controlled clinical trials. *J Allergy Clin Immunol* 1986;77:65-70.
266. Cramer JA. Medication compliance in epilepsy. *Arch Intern Med* 1991;151:1236-1237.
267. Norell SE. Accuracy of patient interviews and estimates by clinical staff in determining medication compliance. *Soc Sci Med E* 1981;15:57-61.
268. DiMatteo MR, DiNicola DD. Achieving patient compliance the psychology of the medical practitioner's role. 110 ed. New York: Éditions Pergamon Press; 1982
269. Krishnan JA, Riekert KA, McCoy JV et al. Corticosteroid use after hospital discharge among high-risk adults with asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170:1281-1285.
270. Matsui D, Hermann C, Klein J, Berkovitch M, Olivieri N, Koren G. Critical comparison of novel and existing methods of compliance assessment during a clinical trial of an oral iron chelator. *J Clin Pharmacol* 1994;34:944-949.
271. Vitolins MZ, Rand CS, Rapp SR, Ribisl PM, Sevick MA. Measuring adherence to behavioral and medical interventions. *Control Clin Trials* 2000;21:188S-194S.

272. Andrade SE, Kahler KH, Frech F, Chan KA. Methods for evaluation of medication adherence and persistence using automated databases. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2006;15:565-574.
273. Peterson AM, Nau DP, Cramer JA, Benner J, Gwadry-Sridhar F, Nichol M. A checklist for medication compliance and persistence studies using retrospective databases. *Value Health* 2007;10:3-12.
274. Hess LM, Raebel MA, Conner DA, Malone DC. Measurement of adherence in pharmacy administrative databases: a proposal for standard definitions and preferred measures. *Ann Pharmacother* 2006;40:1280-1288.
275. Choudhry NK, Shrank WH, Levin RL et al. Measuring concurrent adherence to multiple related medications. *Am J Manag Care* 2009;15:457-464.
276. Navaratnam P, Jayawant SS, Pedersen CA, Balkrishnan R. Physician adherence to the national asthma prescribing guidelines: evidence from national outpatient survey data in the United States. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008;100:216-221.
277. Cabana MD, Rand CS, Powe NR et al. Why don't physicians follow clinical practice guidelines? A framework for improvement. *JAMA* 1999;282:1458-1465.
278. Sikka R, Xia F, Aubert RE. Estimating medication persistency using administrative claims data. *Am J Manag Care* 2005;11:449-457.
279. Hindi-Alexander MC, Throm J. Compliance or Noncompliance: That is the Question! *Am J Health Promot* 1987;1:5-11.
280. Adams S, Pill R, Jones A. Medication, chronic illness and identity: the perspective of people with asthma. *Soc Sci Med* 1997;45:189-201.

281. Chambers CV, Markson L, Diamond JJ, Lasch L, Berger M. Health beliefs and compliance with inhaled corticosteroids by asthmatic patients in primary care practices. *Respir Med* 1999;93:88-94.
282. Cerveri I, Locatelli F, Zoia MC, Corsico A, Accordini S, de MR. International variations in asthma treatment compliance: the results of the European Community Respiratory Health Survey (ECRHS). *Eur Respir J* 1999;14:288-294.
283. Mann MC, Eliasson O, Patel K, ZuWallack RL. An evaluation of severity-modulated compliance with q.i.d. dosing of inhaled beclomethasone. *Chest* 1992;102:1342-1346.
284. Boulet LP. Perception of the role and potential side effects of inhaled corticosteroids among asthmatic patients. *Chest* 1998;113:587-592.
285. Woller W, Kruse J, Winter P, Mans EJ, Alberti L. Cortisone image and emotional support by key figures in patients with bronchial asthma. An empirical study. *Psychother Psychosom* 1993;59:190-196.
286. Tashkin DP. Multiple dose regimens. Impact on compliance. *Chest* 1995;107:176S-182S.
287. Dekker FW, Dieleman FE, Kaptein AA, Mulder JD. Compliance with pulmonary medication in general practice. *Eur Respir J* 1993;6:886-890.
288. Jay S, Litt IF, Durant RH. Compliance with therapeutic regimens. *J Adolesc Health Care* 1984;5:124-136.
289. Spurrier NJ, Sawyer MG, Staugas R, Martin AJ, Kennedy D, Streiner DL. Association between parental perception of children's vulnerability to illness and management of children's asthma. *Pediatr Pulmonol* 2000;29:88-93.

290. Szilagyi PG, Holl JL, Rodewald LE et al. Evaluation of children's health insurance: from New York State's CHild Health Plus to SCHIP. *Pediatrics* 2000;105:687-691.
291. Mott DA, Kreling DH. The association of insurance type with costs of dispensed drugs. *Inquiry* 1998;35:23-35.
292. Bhattacharya J, Goldman D, Sood N. The link between public and private insurance and HIV-related mortality. *J Health Econ* 2003;22:1105-1122.
293. Santoli JM, Huet NJ, Smith PJ et al. Insurance status and vaccination coverage among US preschool children. *Pediatrics* 2004;113:1959-1964.
294. Rice T, Lavarreda SA, Ponce NA, Brown ER. The impact of private and public health insurance on medication use for adults with chronic diseases. *Medical Care Research and Review* 2005;62:231-249.
295. Abdelgawad T, Egbonu-Davis L. Preferred drug lists and Medicaid prescriptions. *Pharmacoeconomics* 2006;24 Suppl 3:55-63.
296. Ridley DB, Axelsen KJ. Impact of Medicaid preferred drug lists on therapeutic adherence. *Pharmacoeconomics* 2006;24 Suppl 3:65-78.
297. Christian-Herman J, Emons M, George D. Effects of generic-only drug coverage in a Medicare HMO. *Health Aff (Millwood)* 2004;Suppl Web Exclusives:W4-68.
298. Murawski MM, Abdelgawad T. Exploration of the impact of preferred drug lists on hospital and physician visits and the costs to Medicaid. *Am J Manag Care* 2005;11 Spec No:SP35-SP42.
299. Horn SD, Sharkey PD, Phillips-Harris C. Formulary limitations and the elderly: results from the Managed Care Outcomes Project. *Am J Manag Care* 1998;4:1105-1113.

300. Wilson J, Axelsen K, Tang S. Medicaid prescription drug access restrictions: exploring the effect on patient persistence with hypertension medications. *Am J Manag Care* 2005;11 Spec No:SP27-SP34.
301. Shaya FT, Blume S, Mullins CD. Prescription drug spending trends for the privately insured in Maryland, 2000-2001. *Health Aff (Millwood)* 2004;23:226-232.
302. Dormuth CR, Glynn RJ, Neumann P, Maclure M, Brookhart AM, Schneeweiss S. Impact of two sequential drug cost-sharing policies on the use of inhaled medications in older patients with chronic obstructive pulmonary disease or asthma. *Clinical Therapeutics* 2006;28:964-978.
303. Institut Canadien d'Information sur la Santé. *Institut canadien d'information sur la santé. Tendances des dépenses nationales de santé, 1975 à 2013*. Ottawa, ON. ICIS, 2013. Disponible au https://secure.cihi.ca/free_products/NHEXTrendsReport_FR.pdf
304. Coombes ME, Morgan SG, Barer ML, Pagliccia N. Who's the fairest of them all? Which provincial pharmacare model would best protect Canadians against catastrophic drug costs? *Healthc Q* 2004;7:suppl-9.
305. Martin M. Quebec considering universal drug insurance. *CMAJ* 1996;154:1264.
306. Direction de l'actuariat et de l'analyse des programmes, Régie de l'assurance maladie du Québec. *Info Assurance Médicaments*. Mar. 2012. Disponible au <http://www.ramq.gouv.qc.ca/sitecollectiondocuments/citoyens/fr/autres/information-assurance-medicaments-fr.pdf>
307. Régie de l'assurance maladie du Québec. *Statistiques annuelles RAMQ. Tableau AM.6: Principales variables selon la catégorie de personnes assurées Régime public d'assurance médicaments, Québec, 2012*. Régie de l'assurance maladie du Québec, 10 July 2013. Disponible au https://www.prod.ramq.gouv.qc.ca/IST/CD/CDF_DifsnInfoStats/CDF1_CnsulInfoSt

atsCNC_iut/RappPDF.aspx?TypeImpression=pdf&NomPdf=CCB3R01A_AM06_2012_0_O.PDF (consulté le 22 April 2014)

308. Régie de l'assurance maladie du Québec. Régime public d'assurance médicaments: ce qu'il vous en coûte. Régie de l'assurance maladie du Québec, June 2013. Disponible au <http://www.ramq.gouv.qc.ca/SiteCollectionDocuments/citoyens/fr/depliants/depl-assurance-medicaments-couts-fr.pdf> (consulté le 22 April 2014)
309. Régie de l'assurance maladie du Québec. *Liste des médicaments*. Régie de l'assurance Maladie du Québec, 14 Mar. 2014. Disponible au https://www.prod.ramq.gouv.qc.ca/DPI/PO/Commun/PDF/Liste_Med/Liste_Med/liste_med_2014_03_14_fr.pdf (consulté le 22 April 2014)
310. Blais L, Desgagne A, Lelorier J. 3-Hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors and the risk of cancer: a nested case-control study. *Arch Intern Med* 2000;160:2363-2368.
311. Garbe E, Lelorier J, Boivin JF, Suissa S. Risk of ocular hypertension or open-angle glaucoma in elderly patients on oral glucocorticoids. *Lancet* 1997;350:979-982.
312. Martel MJ, Rey E, Beauchesne MF et al. Use of inhaled corticosteroids during pregnancy and risk of pregnancy induced hypertension: nested case-control study. *BMJ* 2005;330:230.
313. Perreault S, Blais L, Lamarre D et al. Persistence and determinants of statin therapy among middle-aged patients for primary and secondary prevention. *Br J Clin Pharmacol* 2005;59:564-573.
314. Tamblyn R, Lavoie G, Petrella L, Monette J. The use of prescription claims databases in pharmacoepidemiological research: the accuracy and comprehensiveness of the prescription claims database in Quebec. *J Clin Epidemiol* 1995;48:999-1009.

315. Régie de l'assurance maladie du Québec. Assurance médicaments: Médicaments couverts. Régie de l'assurance maladie du Québec, 2014. Disponible au <http://www.ramq.gouv.qc.ca/fr/citoyens/assurance-medicaments/Pages/medicaments-couverts.aspx> (consulté le 22 April 2014)
316. Régie de l'assurance maladie du Québec. Assurance médicaments: Prime annuelle. Régie de l'assurance maladie du Québec, 2014. Disponible au <http://www.ramq.gouv.qc.ca/fr/citoyens/assurance-medicaments/Pages/prime-annuelle.aspx> (consulté le 22 April 2014)
317. Régie de l'assurance maladie du Québec. Assurance médicaments: Montant à payer pour les médicaments. Régie de l'assurance maladie du Québec, 2014. Disponible au <http://www.ramq.gouv.qc.ca/fr/citoyens/assurance-medicaments/Pages/montant-a-payer-medicaments.aspx> (consulté le 22 April 2014)
318. Régie de l'assurance maladie du Québec. La régie: Mission. 2014. Disponible au <http://www.ramq.gouv.qc.ca/fr/regie/Pages/mission.aspx> (consulté le 2 May 2014)
319. World Health Organization. Manual of the International Statistical Classification of Diseases, Injuries , and Cause of Death. 9 th revision. Geneva, Switzeland: 1977
320. McKnight J, Scott A, Menzies D, Bourbeau J, Blais L, Lemiere C. A cohort study showed that health insurance databases were accurate to distinguish chronic obstructive pulmonary disease from asthma and classify disease severity. *J Clin Epidemiol* 2005;58:206-208.
321. Monfared AA, LeLorier J. Accuracy and validity of using medical claims data to identify episodes of hospitalizations in patients with COPD. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2006;15:19-29.
322. Blais L, Lemiere C, Menzies D, Berbiche D. Validity of asthma diagnoses recorded in the Medical Services database of Quebec. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2006;15:245-252.

323. Levy AR, Tamblyn RM, Fitchett D, McLeod PJ, Hanley JA. Coding accuracy of hospital discharge data for elderly survivors of myocardial infarction. *Can J Cardiol* 1999;15:1277-1282.
324. Blais L, Kettani FZ, Lemiere C et al. Inhaled corticosteroids vs. leukotriene-receptor antagonists and asthma exacerbations in children. *Respir Med* 2011;105:846-855.
325. Bice TW, Boxerman SB. A quantitative measure of continuity of care. *Med Care* 1977;15:347-349.
326. Von Korff M, Wagner EH, Saunders K. A chronic disease score from automated pharmacy data. *J Clin Epidemiol* 1992;45:197-203.
327. Etminan M. Pharmacoepidemiology II: the nested case-control study--a novel approach in pharmacoepidemiologic research. *Pharmacotherapy* 2004;24:1105-1109.
328. Bernèche F, Dumitru V. Données sociale du Québec, Chapitre 2 Santé : perceptions et comportements. Statistique Canada, Enquête sur la santé dans les collectivités canadiennes, cycle 3 1 (2005-2006), Fichier de microdonnées à grande diffusion(FMGD) Compilation Institut de la statistique du Québec (ISQ), 2009. Disponible au <http://www.stat.gouv.qc.ca/statistiques/conditions-vie-societe/donnees-sociales09.pdf>)
329. Institut de la statistique du Québec. *Body Mass Index by sex, population aged 18 years and over, Montréal and all of Québec, 1987, 1992-1993, 1998, 2000-2001, 2003 and 2005. Statistics Canada, Canadian Community Health Survey, cycle 3.1 (2005-2006), Québec data share file. Compilation Institut de la statistique du Québec.* Quebec. 7 May 2009. Disponible au <http://www.stat.gouv.qc.ca/statistiques/profils/profil06/societe/sante/masse06.htm> (consulté le 5 May 2014)
330. ESI Canada. *ESI Canada 2007 Drug Trend Report.* ESI CANADA, 2008.

331. ESI Canada. No. 2. 15 Apr. 2008.10.). (consulté le 15 April 20100)
332. Régie de l'assurance maladie du Québec. *Tableau AM.10. Nombre d'ordonnances, leur coût brut et leur coût RAMQ selon les classes et les sous-classes de médicaments les plus fréquentes et la catégorie de personnes assurées, par ordre décroissant du nombre d'ordonnances. Régime public d'assurance médicaments, Québec, 2007.* Québec. 2008. Disponible au https://www.prod.ramq.gouv.qc.ca/IST/CD/CDF_DifsnInfoStats/CDF1_CnsulInfoStatsCNC_iut/RappPDF.aspx?TypeImpression=pdf&NomPdf=CCB4R01A_AM10_2007_0_O.PDF (consulté le 1 June 2010)
333. McKean M, Ducharme F. Inhaled steroids for episodic viral wheeze of childhood. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;CD001107.
334. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. Guidelines for ATC classification and DDD assignment 2011. 14th ed ed. Oslo, Norway: Éditions WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology; 2010. Disponible au <http://www.whocc.no/filearchive/publications/2011guidelines.pdf>
335. Greenland S. Modeling and variable selection in epidemiologic analysis. *Am J Public Health* 1989;79:340-349.
336. Rothman KJ, Greenland S, Last TL. *Modern epidemiology*. 3rd ed ed. Philadelphia: Éditions Wolters Kluwer | Lippincott Williams & Wilkins; 2008
337. Vestbo J, Hurd SS, Agusti AG et al. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: GOLD Executive Summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;187:347-365.
338. Suissa S. Immortal time bias in observational studies of drug effects. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2007;16:241-249.

339. Goldman D, Joyce G, Zheng Y. Prescription drug cost sharing association with medication and medical utilization and spending and health. *JAMA* 2007;298:61-69.
340. Suissa S. Immeasurable time bias in observational studies of drug effects on mortality. *Am J Epidemiol* 2008;168:329-335.

Annexe 1: Document en lien avec l'aspect éthique pour la construction de reMed



**Commission d'accès
à l'information
du Québec**

Siège social
575, rue St-Amable, bureau 1.10
Québec (Québec) G1R 2G4
Téléphone: (418) 528-7741
Télécopieur: (418) 529-3102

Bureau de Montréal
480, boul. St-Laurent, bureau 501
Montréal (Québec) H2Y 3Y7
Téléphone: (514) 873-4196
Télécopieur: (514) 844-6170

Québec, le 8 décembre 2006

Madame Lucie Blais
Madame Marie-Christine Cyr
Faculté de pharmacie
Université de Montréal
C.P. 6128, succ. Centre-Ville
Montréal (Québec) H3C 3J7

N/Réf. : 06 11 88

Mesdames,

Nous avons bien reçu la documentation relative à votre projet-pilote visant la construction éventuelle d'une banque de données (appelé reMed) pour les résidents du Québec de moins de 65 ans qui ont une assurance médicaments privée. Le projet que vous nous avez présenté vise dans un premier temps à évaluer, d'une part, la faisabilité technologique de la banque de données (transfert et intégrité des données, suivi des participants, etc.) et, d'autre part, s'il est facile de recruter des pharmaciens communautaires et des assurés. Dans cette première phase, vous comptez recruter environ 2 000 personnes qui bénéficient d'une assurance médicaments privée.

À partir des documents que vous nous avez transmis, nous comprenons que la banque constituée dans le cadre du projet-pilote comportera les caractéristiques suivantes, caractéristiques qui seraient reprises dans le projet principal si celui-ci se concrétisait :

- la banque contiendra des informations sur les médicaments prescrits et délivrés en pharmacie communautaire aux personnes couvertes par une assurance privée;
- la banque de données sera sous la responsabilité de l'Université de Montréal;
- cette banque sera constituée à partir du consentement des personnes concernées accordé pour une période de 20 ans;
- les chercheurs qui voudront accéder à des données nominatives devront obtenir une autorisation de la Commission;
- vous établirez des mesures de sécurité;
- les renseignements sur les professionnels (pharmaciens et médecins) seront brouillés;
- le brouillage identifiant un patient sera différent pour chaque projet de recherche;
- seul l'administrateur du système reMed aura le droit de faire des extractions de données à la demande du comité de gestion et de révision des demandes et devra signer un engagement de confidentialité;

- les données qui seront transmises aux chercheurs autorisés seront dénominalisées et remises en format texte sur un support physique tel qu'un CD;
- si un chercheur autorisé veut faire le lien entre des données du registre reMed et les autres banques de données du Québec, il devra obtenir l'autorisation de la Commission d'accès à l'information. Le chercheur n'aura pas accès aux données nominatives, les communications s'effectuant directement entre le registre reMed et les organismes gouvernementaux concernés.

Compte tenu de ce qui précède, nous en arrivons à la conclusion que la Commission, pour le projet-pilote, n'a pas à émettre d'autorisation au sens de l'article 125 de la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels*. Toutefois, nous considérons que les constats qui précèdent constituent des conditions que vous vous engagez à respecter.

De plus, vous devrez également :

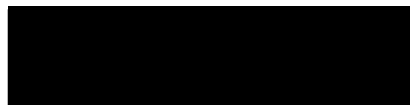
- vous assurer de la confidentialité des renseignements nominatifs que vous recevrez;
- faire signer un engagement à la confidentialité aux membres de l'équipe de recherche et à toute autre personne qui pourrait s'ajouter, par la suite, à cette équipe;
- ne pas publier dans vos rapports un renseignement permettant d'identifier un individu.

Enfin, il est opportun de vous rappeler que la décision finale de vous communiquer des renseignements personnels provenant de banques de données détenues par des ministères ou organismes gouvernementaux appartient toujours à ceux-ci.

Par ailleurs, si la première étape du projet-pilote s'avère concluante et qu'il est effectivement possible de constituer le registre reMed, nous vous demandons de soumettre la seconde phase de votre projet à la Commission, accompagnée d'un bilan du projet-pilote, de précisions quant au fonctionnement du comité de gestion et de révision des demandes et d'une confirmation que vous êtes en mesure d'assurer la confidentialité des données que vous recueillez dans le cadre de ce projet, en appliquant entre autres les conditions énumérées à la présente lettre.

Veillez agréer, Mesdames, l'expression de nos sentiments les meilleurs.

Le directeur de l'analyse
et de l'évaluation



Patrice St-Gelais

PSTG/LB/lp

c.c. M^{me} Francine Verrier, Université de Montréal



**Ordre
des pharmaciens
du Québec**

PAR COURRIEL

Le 18 décembre 2006

Dre Lucie Blais, Ph. D.
Faculté de pharmacie
Université de Montréal
C.P. 6128, succ. Centre-Ville
Montréal (Québec) H3C 3J7

**OBJET : APPUI DE L'ORDRE DES PHARMACIENS DU QUÉBEC AU PROJET DE RECHERCHE
reMED**

Madame,

Je vous informe par la présente que le comité administratif de l'Ordre des pharmaciens du Québec a résolu le 5 juillet 2006, d'appuyer le projet de recherche reMed visant à la création d'une base de données sur la consommation de médicaments, par les résidents du Québec de moins de 65 ans, dotés d'une assurance médicaments privée.

Toutefois, compte tenu du caractère sensible des données recueillies, le comité administratif a exigé que les chercheurs obtiennent un assentiment préalable de la Commission de l'accès à l'information. En réponse à cette exigence, vous nous avez transmis par télécopieur copie de la lettre du 8 décembre 2006 de la Commission d'accès à l'information du Québec vous informant des conditions d'émission d'autorisations suivant les étapes du projet reMed.

Parce que la volonté exprimée par l'Ordre des pharmaciens du Québec est d'agir à titre de leader pour la promotion d'une utilisation optimale des médicaments, nous sommes

286, rue Notre-Dame Ouest, Bureau 301, Montréal (Québec) H2Y 1T6

Tél. : (514) 204-9588
Télec. : (514) 204-3420
1-800-353-0324



**Ordre
des pharmaciens
du Québec**

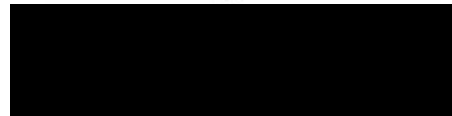
PAR COURRIEL

convaincus que ces données permettront d'accroître les connaissances en ce domaine et de créer des programmes visant à l'amélioration de leur usage.

Ainsi, l'Ordre des pharmaciens du Québec appuie le projet de recherche dans sa forme et son contenu initiaux, tels que présentés pour examen par le comité administratif. En conséquence de quoi, toute modification importante au devis d'expérimentation, tout développement ultérieur ou l'utilisation de toute nouvelle application découlant de vos recherches doit faire l'objet d'une nouvelle demandes d'appui.

Je vous prie de recevoir, Madame, l'expression de mes sentiments les plus respectueux.

La secrétaire générale,



Manon Lambert

c. c. : Mme Marie-Christine Cyr

286, rue Notre-Dame Ouest, Bureau 301, Montréal (Québec) H2Y 1T8
Tél. : (514) 284-9588
Télééc. : (514) 284-3420
1-800-383-0324

Annexe 2 : Questionnaire pour l'inscription des participants de reMed

Fiche d'inscription du participant au projet

S.V.P., ÉCRIRE EN LETTRES MOULÉES. LES CHAMPS MARQUÉS D'UN * SONT OBLIGATOIRES.

IDENTIFICATION	Espace réservé	ID pharm	ID F	ID P	Jour	Mois	Année
Nom *		Prénom *			Date de naissance *		
1) Quel est votre numéro d'assurance maladie ? *							
2) Quelle est votre adresse ?		No		Rue		App	
		Ville		Code postal			
3) Quel est votre numéro de téléphone à la maison ?		()		-			
4) Quel est votre poids ?				<input type="checkbox"/> LB	<input type="checkbox"/> KG		
5) Combien mesurez-vous (votre taille) ?				<input type="checkbox"/> P'P''	<input type="checkbox"/> M		
6) Fumez-vous la cigarette ?		<input type="checkbox"/> Non et je n'ai jamais fumé <input type="checkbox"/> Non, mais j'ai déjà fumé <input type="checkbox"/> Oui, mais je ne fume pas à tous les jours Spécifiez la fréquence _____ <input type="checkbox"/> Oui et je fume à tous les jours, mais moins d'un paquet de cigarettes <input type="checkbox"/> Oui et je fume à tous les jours un paquet de cigarettes ou plus Spécifiez le nombre de paquets par jour _____					
7) Combien d'ordonnances de médicaments (incluant les renouvellements) achetez-vous à la pharmacie habituellement par année ?							
8) Quel est le nom de votre compagnie d'assurance pour vos médicaments ? *							
9) Quel est le numéro de votre police (groupe) d'assurance médicaments inscrit sur votre carte d'assurance privée) ? Inscrivez tous les chiffres en respectant les espaces. *							
10) Quel est votre numéro d'identification personnel pour l'assurance médicaments (client, contrat ou participant), si différent du numéro inscrit à la question 9 ? Inscrivez tous les chiffres. *							
11) Êtes-vous l'assuré principal ?		<input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON		Si non, quel est votre lien avec l'assuré principal ? <input type="checkbox"/> Conjoint <input type="checkbox"/> Dépendant ou enfant			
12) Quel est le coût de votre assurance médicaments pour les éléments suivants :		1) Franchise ? (Montant à déboursier avant que l'assurance commence à rembourser)					
		2) Co-paiement ? (% ou montant à payer par ordonnance)					
		3) Prime annuelle ? (Coût de l'assurance)					
13) Depuis quand avez-vous cette assurance médicaments ?		jour		mois		année	

Annexe 3 : Le formulaire électronique de reMed pour l'inscription des participant reMed

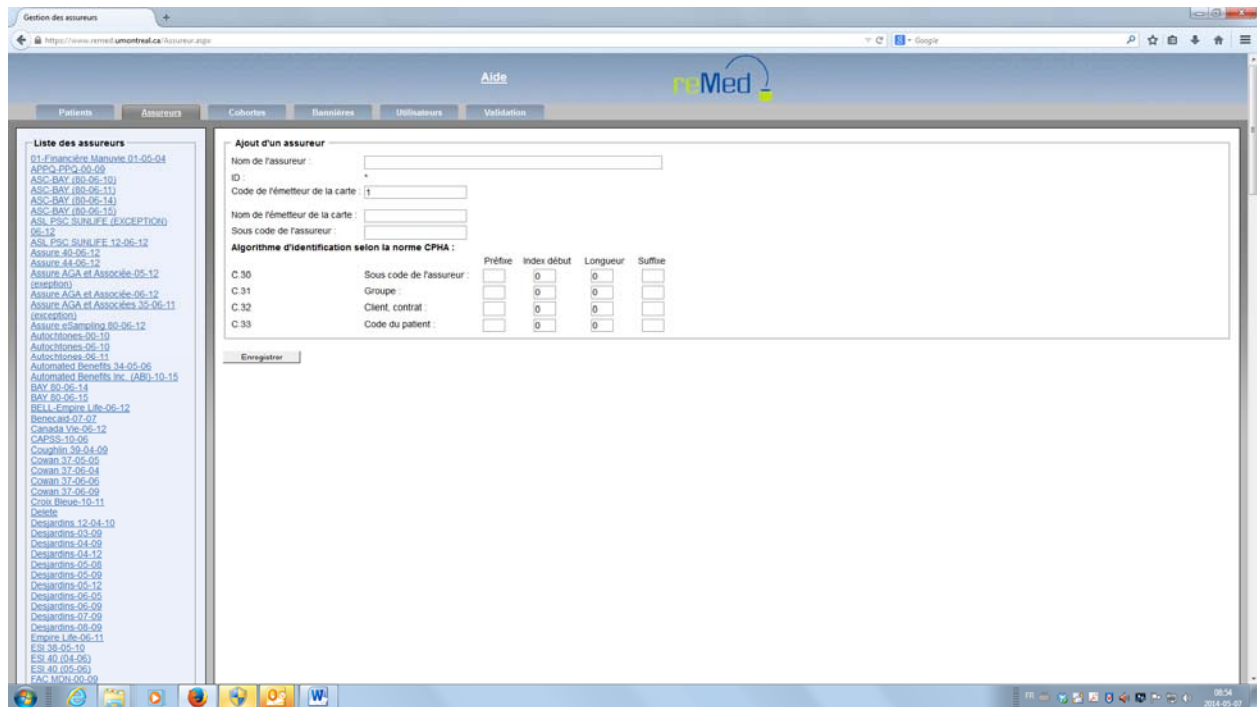
Interface pour la recherche d'un participant particulier

The screenshot shows a web browser window titled "Recherche de patient" with the URL "https://www.remed.umontreal.ca/PatientRecherche.aspx". The page features a navigation menu with "Aide" and "reMed" logo. Below the menu are tabs for "Patients", "Assureurs", "Cohortes", "Bannières", "Utilisateurs", and "Validation". The main content area is split into two columns. The left column, titled "Rechercher un patient", contains input fields for "Nom", "Prénom", "NAM", "NAP", "ID famille", "ID Patient", "ID Pharm", and "Assureur". It also includes "Rechercher" and "Effacer" buttons, a link for "Patients actifs", and a button for "Inscrire un nouveau patient". The right column, titled "Résultat de recherche", is currently empty.

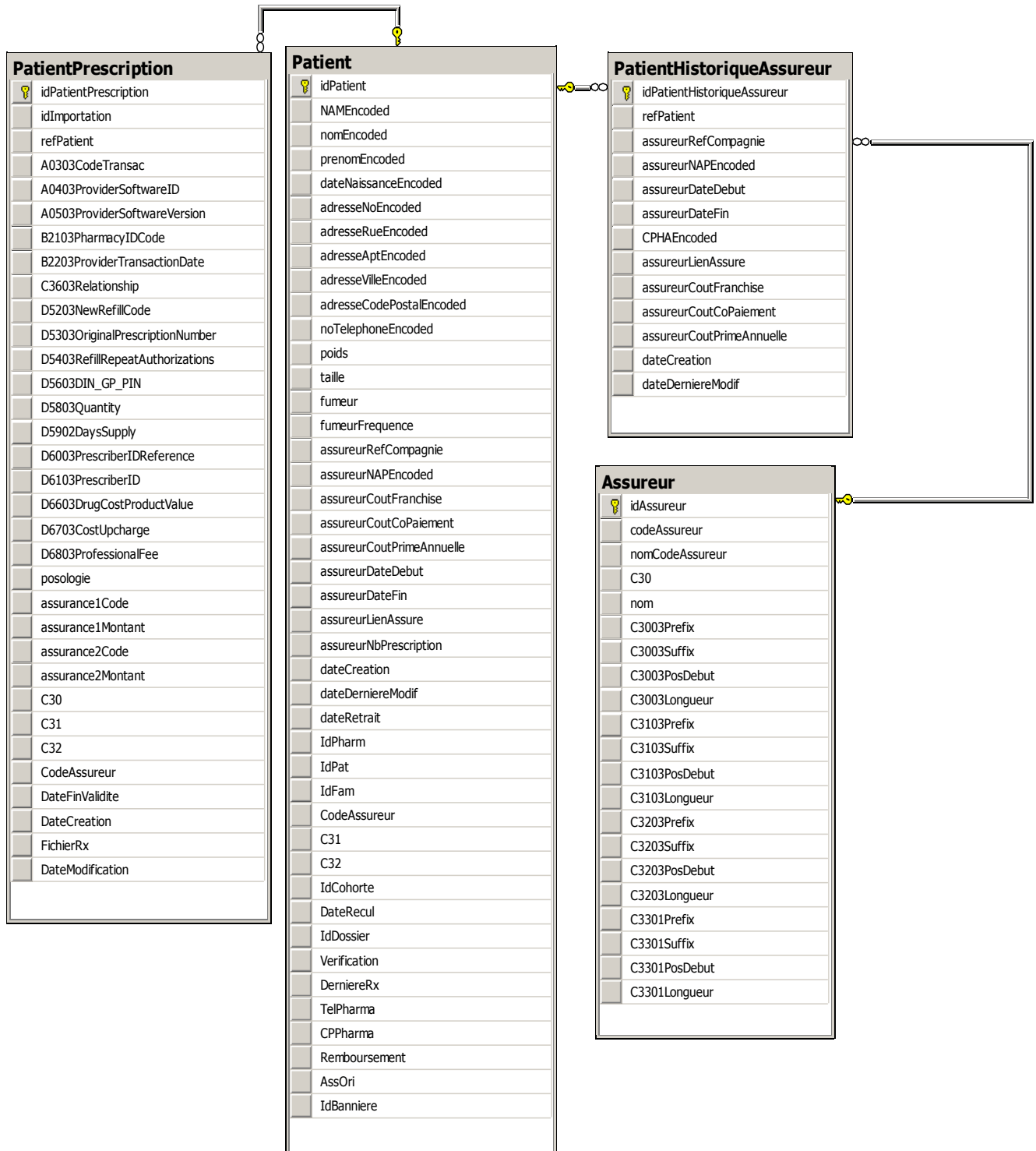
Interface pour l'inscription d'un nouveau participant ou pour éditer les informations d'un participant déjà inscrit

The screenshot shows a web browser window titled "Gestion des patients" with the URL "https://www.remed.umontreal.ca/Patient.aspx?tab=1". The page features a navigation menu with "Aide" and "reMed" logo. Below the menu are tabs for "Patients", "Assureurs", "Cohortes", "Bannières", "Utilisateurs", and "Validation". The main content area is titled "Ajout d'un patient" and contains two main sections. The left section, "Ajout d'un patient", includes fields for "ID Pharm", "ID famille", "ID Membre", "Cohorte" (with a dropdown menu), "Prénom", "Nom", "Date de Naissance", "Sexe", "Adresse" (with sub-fields for "No", "Rue", "Apt", "Ville", "Code postal"), "Téléphone", "Poids", "Taille", "Fumeur" (with a dropdown menu), "Fréquence", "No ordonnances", "Bannière" (with a dropdown menu), "Tel. Pharma", and "CP Pharma". The right section, "Assureur", includes fields for "Assureur" (with a dropdown menu), "C.31", "C.32", "Dossier", "Type d'assuré", "Remboursement", "Coût (\$)", "Franchise", "Co-paiement", "Prime Annuelle", "Date de début de couverture", "Date de fin de couverture", "Date de retrait", "Date de création", and "Date de recu". At the bottom, there is a section for "Historique de compagnie d'assurance" with a dropdown menu and a "Ajouter un historique" button. The page also includes "Enregistrer", "Retour à la recherche de patient", and "Supprimer ce patient" buttons.

Interface pour la création ou l'édition des informations sur une assurance médicaments



Annexe 4 : Schéma relationnel du registre reMed



Annexe 5. Certificats d'éthique pour les études 1 et 2



Hôpital
du Sacré-Coeur
de Montréal

PROJET DE RECHERCHE

TITRE: Les effets de la théophylline sur le risque d'exacerbations, sur la morbidité et sur la mortalité pour toutes causes chez les patients atteints de la maladie pulmonaire obstructive chronique

LIEU: Hôpital du Sacré-Coeur de Montréal

CHERCHEUR(s): Mesdames Lucie Blais et Marie-Christyne Cyr, étudiante

PROVENANCE DES FONDS: Association pulmonaire du Québec (APQ)

PROBLÉMATIQUE et OBJECTIF DE L'ÉTUDE: En dépit de recherches actives, aucune médication existante utilisée dans le traitement de la MPOC a été démontrée efficace pour augmenter à long terme la fonction pulmonaire. L'objectif est de comparer les utilisateurs de théophylline aux non-utilisateurs de théophylline, plus spécifiquement aux utilisateurs de corticostéroïdes inhalés et aux utilisateurs de beta₂-agonistes inhalés à longue action en ce qui concerne le risque d'exacerbations reliées à la MPOC, le risque d'hospitalisations pour toutes causes et le taux de mortalité pour toutes causes

TYPE DE RECHERCHE: Étude de population, recherche pharmacoépidémiologique avec banques de données administratives

ADMISSIBILITÉ DES SUJETS:

LES CONSÉQUENCES ÉTHIQUES:

·	Liberté de participer:	oui
·	Confidentialité:	oui
·	Consentement éclairé:	oui
·	Liberté d'en sortir sans contrainte:	oui

FORMULAIRE DE CONSENTEMENT: requis: non
approuvé: non

COMITÉ D'ÉTHIQUE: No de code: C.E. 2004-07-29

DATE DE L'ÉTUDE PAR LE COMITÉ : Le 12 juillet 2004 (séance plénière)

MEMBRES DU COMITÉ D'ÉTHIQUE DE LA RECHERCHE ET DE L'ÉVALUATION DES TECHNOLOGIES DE LA SANTÉ Hôpital du Sacré-Coeur de Montréal

**AVIS:
FAVORABLE**

Étaient présents :
Me André Morel, président et représentant de l'Université de Montréal
M. David Williamson, secrétaire, scientifique non médecin
M. Guy Beaugard, personne spécialisée en éthique, agissant à titre de président
Dr Patrick Bellemare, scientifique médecin
Dr Marcel Boulanger, membre non affilié représentant la collectivité
Mme Henriette Bourassa, membre non affilié représentant la collectivité
Dr Marie Dumont, scientifique non médecin
Mme Marie-France Thibaudeau, scientifique non médecin
Absence motivée :
Dr Julio Fernandes, scientifique médecin

N.B. : Le Comité d'éthique de la recherche de l'HSCM poursuit ses activités en accord avec *Les bonnes pratiques cliniques (Santé Canada)* et tous les règlements applicables

Cette approbation est valable pour une période d'un an seulement. Une demande de renouvellement doit être faite après cette période.



Commission d'accès
à l'information
du Québec

Siège social
575, rue St-Amable, bureau 1.10
Québec (Québec) G1R 2G4
Téléphone: (418) 528-7741
Télécopieur: (418) 529-3102

Bureau de Montréal
480, boul. St-Laurent, bureau 501
Montréal (Québec) H2Y 3Y7
Téléphone: (514) 873-4196
Télécopieur: (514) 844-6170

Québec, le 26 février 2003

Madame Lucie Blais
Université de Montréal
Faculté de pharmacie
C.P. 6128, succursale Centre-Ville
Montréal (Québec) H3C 3J7

N/Réf. : 03 00 15

Madame,

Nous avons bien reçu votre demande d'autorisation d'obtenir, pour votre étude, communication de renseignements nominatifs détenus respectivement par la *Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ)* et par le *ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS)*.

À la lecture du dossier que vous avez constitué et qui nous a été soumis pour examen, nous comprenons que cette communication de renseignements nominatifs sans le consentement des intéressés vous est nécessaire aux fins de votre étude sur l'effet de la théophylline sur le taux d'exacerbation des patients atteints de maladie pulmonaire obstructive chronique âgés de 50 ans ou plus.

Après étude de cette demande et conformément à l'article 125 de la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels*, nous vous autorisons à recevoir de la *RAMQ* les renseignements nominatifs dont l'énumération est faite à l'annexe A.

En outre, nous vous autorisons à recevoir du *MSSS* les renseignements nominatifs versés à l'annexe B.

En ce qui concerne la procédure d'appariement, nous comprenons que celle-ci se réalisera selon le mode décrit à l'annexe C.

Cette autorisation est cependant assortie des conditions suivantes que vous devez respecter :

- vous devez assurer la confidentialité des renseignements nominatifs que vous recevrez;
- vous devez faire signer un engagement à la confidentialité aux membres de l'équipe de recherche qui n'ont pas signé le formulaire de demande d'autorisation et à toute autre personne qui s'ajoutera, par la suite, à cette équipe;
- vous devez utiliser les renseignements reçus uniquement pour cette recherche particulière;
- dans vos rapports, vous ne devez pas publier un renseignement permettant d'identifier un individu;
- vous ne devez pas communiquer un renseignement reçu à d'autres personnes que celles qui sont autorisées à le recevoir dans le cadre de cette recherche;
- vous devez détruire tous les renseignements reçus, préalablement énumérés aux annexes A et B, pour lesquels l'autorisation de la Commission vous est accordée, au plus tard le 28 mai 2007. Toutefois, il vous sera loisible, au terme du délai, de demander que celui-ci soit prolongé aux fins de rencontrer notamment les exigences inhérentes à la publication de vos travaux.

Enfin, il est opportun de vous rappeler que la décision ultime de vous communiquer ou non ces renseignements nominatifs appartient toujours aux organismes détenteurs, en l'occurrence la *RAMQ* ainsi que le *MSSS*.

Veillez agréer, Madame, l'expression de nos sentiments les meilleurs.

Le directeur général,



Denis Morency

DM/JF/lp

c.c. M. André-Gaétaan Corneau, RAMQ
M^{me} Joanne Gaumond, RAMQ
M. Claude Lamarre, MSSS
M^{me} Louise Légaré, MSSS