

Université de Montréal

**Les inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase en prévention
de la maladie d'Alzheimer : minimiser l'effet du biais
d'indication**

par

Frédéric Lavoie

Département de Sciences Biomédicales

Faculté de médecine

Thèse présentée à la Faculté des études supérieures
en vue de l'obtention du grade de
Docteur en Philosophie (Ph.D.)
en Sciences Biomédicales

Décembre 2006

© Frédéric Lavoie, 2006



AVIS

L'auteur a autorisé l'Université de Montréal à reproduire et diffuser, en totalité ou en partie, par quelque moyen que ce soit et sur quelque support que ce soit, et exclusivement à des fins non lucratives d'enseignement et de recherche, des copies de ce mémoire ou de cette thèse.

L'auteur et les coauteurs le cas échéant conservent la propriété du droit d'auteur et des droits moraux qui protègent ce document. Ni la thèse ou le mémoire, ni des extraits substantiels de ce document, ne doivent être imprimés ou autrement reproduits sans l'autorisation de l'auteur.

Afin de se conformer à la Loi canadienne sur la protection des renseignements personnels, quelques formulaires secondaires, coordonnées ou signatures intégrées au texte ont pu être enlevés de ce document. Bien que cela ait pu affecter la pagination, il n'y a aucun contenu manquant.

NOTICE

The author of this thesis or dissertation has granted a nonexclusive license allowing Université de Montréal to reproduce and publish the document, in part or in whole, and in any format, solely for noncommercial educational and research purposes.

The author and co-authors if applicable retain copyright ownership and moral rights in this document. Neither the whole thesis or dissertation, nor substantial extracts from it, may be printed or otherwise reproduced without the author's permission.

In compliance with the Canadian Privacy Act some supporting forms, contact information or signatures may have been removed from the document. While this may affect the document page count, it does not represent any loss of content from the document.

Université de Montréal
Faculté des études supérieures

Cette thèse intitulée :

Les inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase en prévention de la
maladie d'Alzheimer : minimiser l'effet du biais d'indication

présentée par :

Frédéric Lavoie

a été évaluée par un jury composé des personnes suivantes :

Jean-Pierre Raynauld, Ph.D.

Président-rapporteur & représentant du doyen de la FES

Dr Jacques Lelorier, Ph.D.

Directeur de recherche

Lyne Lalonde, Ph.D.

Membre du jury

Elham Rahme, Ph.D.

Examineur externe

Thèse acceptée le : 26/03/07

RÉSUMÉ

Objectif: Étudier l'association entre l'exposition aux statines et le risque de survenue de la maladie d'Alzheimer (MA) en corrigeant pour la présence du biais d'indication.

Devis: Une étude rétrospective, cas-témoins, intra-cohorte a été menée en utilisant des bases de données administratives de la Régie de l'assurance-maladie du Québec (RAMQ). Des modèles de régressions logistiques conditionnelles ont été employés pour comparer les probabilités de survenue de la MA chez les sujets en fonction de l'intensité d'exposition aux statines, en tenant compte entre autres de l'âge, du sexe, du statut socio-économique et de l'état général de santé. Une analyse portant sur un sous-groupe d'utilisateurs de statines et d'autres agents hypolipémiants (AHNS) a été effectuée en tenant compte aussi d'un indice d'observance thérapeutique dérivé à partir de l'utilisation d'AHNS.

Cohorte: Une cohorte de bénéficiaires de la RAMQ, âgés de 40 ans ou plus et ayant reçu au moins une prescription de statines entre le 1^{er} janvier 1983 et le 30 juin 2003 a été sélectionnée. La première prescription de statine constitue la date d'entrée du sujet dans la cohorte. L'identification des cas (N=4430) était basée sur la prescription d'un inhibiteur de cholinestérase entre avril 2000 et juin 2003. Un maximum de quatre témoins (N=14 058) choisis aléatoirement a été apparié à chacun des cas en fonction de leur date d'entrée dans la cohorte et

de la durée de leur période d'admissibilité au programme d'assurance médicaments.

Résultats: Comparativement aux sujets dont l'exposition aux statines se situe au niveau du tertile inférieur, les chances de survenue de la MA diminuent de façon significative chez les sujets appartenant au tertile supérieur d'exposition (rapport de cote [RC] ajusté 0,84 [IC 95%; 0,75 – 0,94]), et de façon non significative chez les sujets du tertile moyen d'exposition (RC ajusté 0,94 [IC 95%; 0,85 – 1,05]). Dans l'analyse de sous-groupe (N=2158), ces associations n'étaient plus significatives, mais pour chaque incrément de un point de pourcentage de l'indice d'observance thérapeutique, la probabilité de survenue de la MA diminuait significativement de 46% (RC ajusté 0,54 [IC 95% ; 0,35 – 0,82]).

Conclusion: L'exposition aux statines aurait un effet protecteur contre la survenue de la MA qui serait dépendant de la dose.

Mots clés : Maladie d'Alzheimer, statines, étude observationnelle, données administratives, biais d'indication.

ABSTRACT

Objective: To assess whether the duration of statin use predicts the probability of developing Alzheimer's disease (AD) using an approach accounting for indication bias.

Design: A retrospective, nested, case-control analysis was conducted using the pharmaceutical and medical services databases of the public health plan in Quebec (RAMQ), Canada. Conditional logistic regressions were used to compare odds of developing AD across tertiles of days of statin exposure, adjusting for age, gender, and general health status. A subgroup analysis also adjusted for medication compliance among subjects who used both statin and non-statin lipid lowering agents.

Subjects: A cohort of RAMQ beneficiaries aged 40 years and older with at least one year of continuous drug plan coverage, who filled a prescription for a statin between January 1st 1983 and June 30th 2003 (index date), was selected. Cases (N=4,430) were identified on the basis of a filled prescription for a cholinesterase inhibitor between April 2000 and June 2003. One to four randomly selected controls (N=14,058) were matched to each case by drug plan coverage duration and cohort entry date.

Results: Relative to subjects in the low tertile of statin exposure, there was a borderline non-significant reduction in the adjusted odds of developing AD for those in the middle tertile (odds ratio [OR] 0.94, 95% CI 0.85–1.05), and a

significant reduction for those in the high tertile (OR 0.84, 95% CI 0.75–0.94). These associations were no longer significant in the subgroup analysis (N=2,158), but every one percentage point increase in compliance score significantly decreased odds of AD development by 46% (OR 0.54, 95% CI 0.35–0.82).

Conclusions: Exposure to statin therapy may protect against AD in a dose-dependent fashion.

Keywords : Alzheimer's disease, statins, observational study, administrative data, indication bias.

TABLE DES MATIÈRES

RÉSUMÉ	i
ABSTRACT	iii
TABLE DES MATIÈRES	v
Liste des tableaux	ix
Liste des figures	x
ABBRÉVIATIONS	xi
REMERCIEMENTS	xii
1. INTRODUCTION	1
2. LES BIAIS EN PHARMACO-ÉPIDÉMIOLOGIE	11
2.1. Définition et catégorisation du biais	11
2.1.1. Le biais de sélection	15
2.1.1.1. Caractéristiques du biais de sélection	15
2.1.1.2. Biais de référence	16
2.1.1.3. L'auto-sélection	17
2.1.1.4. Le biais de prévalence	18
2.1.1.5. Le biais protopathique	19
2.1.1.6. Contrôler le biais de sélection	20
2.1.2. Biais d'information	21
2.1.2.1. Problème de classification	22
2.1.2.2. Biais de détection	22
2.1.2.3. Biais de rappel	23
2.1.2.4. Prévenir le biais d'information	24
2.1.3. Le biais lié au facteur de confusion	25
2.1.3.1. Facteur de confusion lié à la co-médication	26
2.1.3.2. Facteur de confusion lié à l'observance thérapeutique	26

2.1.4.	Le facteur de confusion lié à l'indication	27
2.1.5.	Représentation mathématique	29
2.2.	Recensement des méthodes de correction des biais liés à la présence de facteurs de confusion.	31
2.2.1.	Prévention du biais au stade de la conception du devis	31
2.2.2.	Correction du biais de confusion au stade de l'analyse statistique	32
2.2.2.1.	La standardisation	33
2.2.2.2.	La stratification	33
2.2.2.3.	L'analyse multivariée	35
2.2.2.4.	Indice de propension (Propensity score)	35
2.2.3.	Variable instrumentale	38
2.3.	Sommaire du chapitre	44
3.	L'HORMONOTHÉRAPIE SUBSTITUTIVE – ÉTUDE DE CAS	46
3.1.	Le cas de l'hormonothérapie substitutive (HTS)	46
3.1.1.	Résultats des études observationnelles	48
3.1.2.	Résultats des essais cliniques, comparatifs, randomisés, contrôlés (ECC)	50
3.1.2.1.	Résultats en prévention secondaire	51
3.1.2.2.	Résultats en prévention primaire	51
3.1.2.3.	Les conclusions générales des ECC	51
3.1.3.	Facteurs explicatifs des résultats contradictoires	52
3.1.3.1.	Hypothèses de départ	52
3.1.3.2.	Différences méthodologiques entre ECC et études observationnelles et biais d'information	53
3.1.3.2.1.	Biais d'information	55
3.1.3.3.	Les biais de sélection	57
3.1.3.3.1.	Le biais de prévalence	57
3.1.3.3.2.	Le biais de prévention	58
3.1.3.4.	Le biais d'indication	59
3.2.	Conséquences issues des résultats de WHI	65
3.3.	Sommaire du chapitre	65

4. LA MALADIE D'ALZHEIMER, SES CONSÉQUENCES ET LE RÔLE PRÉVENTIF DES STATINES	68
4.1. Définition et diagnostic clinique	68
4.2. L'épidémiologie de la MA	75
4.2.1. Prévalence et incidence de la démence	75
4.2.2. Prévalence et incidence de la MA	76
4.3. Le fardeau sociétal de la MA	76
4.3.1. Les facteurs de risque	79
4.3.1.1. L'âge et le sexe	79
4.3.1.2. L'histoire familiale de MA	81
4.3.1.3. Facteurs génétiques	81
4.3.1.3.1. Trisomie 21	81
4.3.1.3.2. Polymorphisme $\epsilon 4$ de l'apolipoprotéine E	82
4.4. Thérapies pharmacologiques homologuées pour traiter la MA	83
4.5. Thérapies pharmacologiques pressenties pour traiter et prévenir la MA	86
4.5.1. Les AINS	86
4.5.2. Les hormonothérapies substitutives (HTS)	87
4.5.3. Les statines	89
4.5.3.1. Première vague d'études	90
4.5.3.2. Seconde vague d'études	100
4.6. Sommaire du chapitre	108
5. HYPOTHÈSES DE TRAVAIL ET OBJECTIFS	112
5.1. Hypothèses	113
5.2. Objectifs	118
6. MÉTHODOLOGIE	121
6.1. Source de données	121
6.2. Devis principal de l'étude – Objectif A	123
6.2.1. Critères d'inclusion dans la cohorte d'utilisateurs de statines	125
6.2.2. Définition des cas de MA	126

6.2.3.	Sélection des témoins	128
6.2.4.	Comptabilisation de l'exposition	129
6.2.5.	Analyses statistiques	130
6.2.6.	Sous-analyse concernant l'objectif A - Correction pour le biais de confusion lié à l'observance thérapeutique	133
6.3.	Analyses de sensibilité autour du devis principal (A) – Objectifs (B) et (C)	135
6.3.1.	Objectif (B)	135
6.3.2.	Objectif (C)	136
7.	RÉSULTATS	138
7.1.	Objectif A	138
7.1.1.	Analyses de sous-groupes	144
7.2.	Objectif B	152
7.3.	Objectif C	154
8.	DISCUSSION	160
8.1.	Correction pour le biais d'indication	161
8.2.	Autres corrections	163
8.3.	L'issue clinique	165
8.4.	La mesure d'exposition aux statines	168
9.	CONCLUSION	173
	BIBLIOGRAPHIE	177
	ANNEXE 1	xv
	ANNEXE 2	xvi

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I -	Nomenclature des différents biais en pharmaco-épidémiologie	14
Tableau II -	Sommaire des résultats des ECC sur la relation entre l'exposition aux HTS et la survenue d'événements coronariens	51
Tableau III -	Variance des ratios de risques entre devis observationnel et ECC de l'étude WHI	63
Tableau IV -	Critères diagnostiques de la MA	71
Tableau V -	Caractéristiques à la date de référence des cas et des témoins provenant de la cohorte d'utilisateurs de statines	140
Tableau VI -	Résultats bruts et ajustés de régressions logistiques conditionnelles sur la probabilité de développer la MA au sein d'une cohorte d'utilisateurs de statines	142
Tableau VII -	Caractéristiques à la date de référence des cas et des témoins provenant de la cohorte d'utilisateurs de statines et d'AHNS	146
Tableau VIII -	Résultats bruts et ajustés de régressions logistiques conditionnelles sur la probabilité de développer la MA au sein d'une cohorte d'utilisateurs de statines et d'AHNS	149
Tableau IX -	Résultats de régressions logistiques conditionnelles sur la probabilité de développer la MA au sein d'une cohorte d'utilisateurs de statines et d'AHNS incluant une correction pour le biais de confusion liée à l'observance thérapeutique.....	151
Tableau X -	Résultats de régression logistique conditionnelle sur la probabilité de développer la MA au sein d'une cohorte d'utilisateurs de statines dont l'exposition aux statines au cours de l'année qui précède la date de référence est retranchée du calcul de l'exposition	153
Tableau XI -	Caractéristiques à la date de référence de tous les cas et témoins provenant de la cohorte d'utilisateurs de statines	155
Tableau XII -	Distribution des sujets qui n'utilisaient pas de statines un an avant la date de référence parmi les tertiles d'intensité d'exposition non-tronquée	157
Tableau XIII -	Résultats de régressions logistiques sur la probabilité de développer la MA au sein d'une cohorte d'utilisateurs de statines dont l'exposition aux statines est évalué au cours de l'année qui précède la date de référence.....	158
Tableau XIV -	Résultats de régression logistique sur la probabilité de développer la MA au sein d'une cohorte d'utilisateurs de statines dont l'exposition aux statines est évalué au cours de l'année qui précède la date de référence.....	159

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Biais en pharmaco-épidémiologie.....	13
Figure 2 : Illustration du rôle du facteur de confusion dans la relation entre exposition et issue clinique.....	25
Figure 3 : Progression de la maladie d'Alzheimer	74

ABBREVIATIONS

ADCLT	The Alzheimer's Disease Cholesterol-Lowering Treatment Trial
AHNS	Agents hypolipémiants n'appartenant pas à la classe des statines
AINS	Anti-inflammatoires non-stéroïdiens
AIT	Accidents ischémiques transitoires
CDS	Chronic Disease Score
CSHA	Canadian Study on Health and Aging
ECC	Essai clinique comparatif
é.t.	Écart type
GPRD	The General Practice Research Database
HERS	Heart and Estrogen/progestin Replacement Study
HTS	Hormonothérapie substitutive
IC	Intervalle de confiance
IC_h	Inhibiteurs de la cholinestérase
LDL	Lipoprotéine de basse densité
MA	Maladie d'Alzheimer
MMSE	Mini-Mental State Examination
NMDA	N-méthyl-D-aspartate
RC	Rapport de cote
SRG	Programme de soutien du revenu garanti
SSE	Statut socioéconomique
TSH	Hormone thyroïdienne
VI	Variable instrumentale
WEST	Women's Estrogen for Stroke Trial
WHI	Women's Health Initiative
WHIMS	Women's Health Initiative Memory Study

REMERCIEMENTS

Je tiens à remercier mon épouse Martine et mes deux adorables enfants, Philippe et Roxanne, qui par l'amour qu'ils m'ont prodigué, ont assuré mon équilibre durant ce long et ardu cheminement.

Mon directeur de recherche, Dr Jacques LeLorier, qui ne m'a jamais fait défaut au chapitre des encouragements et qui a toujours su m'offrir des solutions dans les moments d'embûches qui ont eu raison de ma bonne humeur légendaire, mérite toute ma reconnaissance. Ses collaborateurs également m'ont aidé de leurs précieux conseils. Je pense particulièrement à Marc Dorais, Anita Massicotte et Dr Fadi Massoud.

Je désire exprimer ma reconnaissance à mon petit frère, Hugo, qui lui aussi vit des moments éprouvants dans l'achèvement de ses études doctorales. Il a malgré tout accepté de se plonger dans ma thèse pour en assurer une première relecture fort encourageante.

Je lève mon chapeau à mes patrons, chez Pfizer Canada, qui ont, depuis le début, appuyé ma démarche et qui ont fait preuve d'un soutien indéfectible jusqu'au bout. Merci à Theresa Firestone et Dr Bernard Prigent.

Toute ma gratitude va à mes proches qui ont contribué à l'achèvement de cette thèse par leur sollicitude à mon endroit, leurs nombreux services et autres actions collatérales. Je pense particulièrement à Jocelyne Borduas, Raymond Fréreau, Diane Lavoie, Michèle Lavoie, Benoît Lavoie et Claudette Girard.

Je ne peux terminer sans remercier mon père, Jacques Lavoie. Pour avoir finalement accompli cet objectif académique, il a fallu que j'aie hérité

génétiqnement de ton éternel optimisme et de ton idéalisme. De plus, tu m'as beaucoup appris et tu m'auras servi de modèle de réussite professionnelle. Tes précieux conseils m'auront beaucoup manqué cette fois, mais jamais autant que ta présence.

À Marti, Philou et Roxinette

1. INTRODUCTION

La fin du vingtième siècle a vu une industrie pharmaceutique florissante émerger grâce à certaines tendances démographiques et socioéconomiques lourdes telles que le vieillissement de la population, la sédentarité croissante et la passivité face au risque de maladies d'une importante strate d'individus. Ces tendances se sont arrimées à une réalité de carences thérapeutiques majeures impliquant, qu'au cours de cette époque, une multitude de besoins thérapeutiques était à combler.

Parallèlement à cette explosion de productivité, le secteur pharmaceutique est devenu peu à peu l'une des industries dont l'ensemble des activités est le plus réglementé de tous les secteurs industriels. En effet, outre les règles qui régissent les activités de commercialisation des médicaments, les pays industrialisés disposent de mécanismes complexes d'encadrement du développement du produit pharmaceutique qui ont permis une gestion des risques et des bénéfices cliniques et financiers émanant de ces activités.

Le contexte issu de la rencontre des paramètres réglementaires et des incitatifs économiques liés au développement du médicament a engendré une course effrénée vers la commercialisation de nouvelles molécules. Entre 1990 et 2000, 445 nouveaux médicaments ont été mis sur le marché dans le monde,¹ dont plusieurs ont connu des succès commerciaux retentissants.

De nos jours, les sociétés occidentales disposent donc d'un éventail impressionnant de médicaments qui comporte plusieurs générations de traitements innovateurs pour de multiples problèmes de santé. Pour en arriver là, des sommes colossales ont été consacrées à la recherche expérimentale chez l'humain dont le cadre méthodologique repose le plus souvent sur des devis d'essais cliniques comparatifs avec placebo, menés à double insu après répartition aléatoire des sujets (ECC). Les ECC demeurent le paradigme et la norme en ce qui a trait à l'évaluation de l'efficacité et de l'innocuité d'un médicament relativement au placebo ou à la pratique courante dans un champ thérapeutique donné. Ce type d'études est de nature à répondre au questionnement des autorités réglementaires, tel que la Direction des produits thérapeutiques de Santé Canada ou la *Food and Drug Administration* au États-Unis, dans l'exercice de leurs responsabilités de gestionnaires de la relation entre les risques et les bénéfices thérapeutiques des produits pharmaceutiques émergents ou déjà commercialisés.

L'augmentation marquée du nombre de produits pharmaceutiques disponibles a eu pour effet d'entraîner les intervenants du système de santé Canadien, ceux qui par leurs réglementations exercent à la fois des pressions sur l'offre et sur la demande de médicaments, à devenir beaucoup moins tolérants face aux risques liés à la consommation de médicaments, et beaucoup plus exigeants face aux bénéfices thérapeutiques et économiques requis des produits

pharmaceutiques nouveaux et existants. En conséquence, on assiste à l'alourdissement du fardeau de la preuve nécessaire demandé aux développeurs d'innovations pharmaceutiques pour que ces dernières puissent atteindre le stade de la mise en marché et pour qu'au delà de ce stade, ces innovations soient jugées méritoires d'être remboursées par les régimes d'assurances publics et privés. Par extension, le risque de non-commercialisation des médicaments, ou de commercialisation non viable financièrement ou relativement moins viable que par les années antérieures, s'est accru considérablement. Ceci est sans doute l'une des raisons qui expliquent la hausse des coûts et des risques financiers reliés à la recherche et au développement (R&D) de même qu'une partie de la baisse de la cote boursière de la plupart des grandes sociétés pharmaceutiques.

Au même chapitre que diverses percées non-pharmaceutiques dans le domaine des sciences de la vie, la commercialisation de nombreux médicaments a indéniablement contribué à l'amélioration de la santé des populations, tel qu'en fait foi l'accroissement de l'espérance de vie au Canada.² Les Canadiens vivant désormais plus longtemps, leur consommation de ressources dans le système de santé s'est accentuée. Cette tendance a également créé des pressions inflationnistes qui perdurent sur les budgets publics de santé de même que sur les budgets publics et privés consacrés aux médicaments.

Les systèmes d'assurance médicaments publics et privés, dont la viabilité financière n'a cessé de fléchir, ont fait s'installer au fil des années un climat de profond scepticisme relativement à la valeur et à l'abordabilité de ce bien; qu'il soit nouveau et fraîchement sorti des laboratoires de recherche ou qu'il soit déjà disponible mais toujours éligible à une protection par brevet.

Cette quête de valeur et de retour optimal sur l'investissement, d'une part pour l'industrie pharmaceutique qui veut optimiser le rendement de ses investissements en R&D, et d'autre part pour les autorités privées et publiques qui paient pour les médicaments et qui désirent ardemment endiguer la croissance de leur fardeau budgétaire et offrir à leurs bénéficiaires des produits dont le rapport coût-efficacité est acceptable, a donné lieu à une recrudescence de la recherche issue d'un autre courant méthodologique : les études observationnelles de type pharmaco-épidémiologique.

Bien qu'elles soient classées au deuxième rang relativement aux ECC de par la qualité de la preuve scientifique que ce type d'études génère en raison des biais qui les caractérisent, les études observationnelles ont servi et serviront encore à aiguiller les décisions de diverses autorités qui légifèrent en matière de médicaments. Les raisons pour lesquelles ces études subsistent malgré leurs importantes réserves méthodologiques sont les suivantes : relativement aux ECC, elles sont généralement beaucoup moins coûteuses, en particulier lorsqu'elles sont faites à partir de banques de données existantes; elles peuvent

habituellement fournir des résultats très rapidement; elles permettent de contourner certains des problèmes éthiques qui peuvent compromettre la viabilité de certains devis d'études expérimentales. Elles sont aussi habituellement moins intrusives au niveau de la collecte de données et peuvent transmettre un portrait très représentatif et généralisable de la pratique médicale usuelle lorsque ces études sont faites rétrospectivement, par exemple au moyen de bases de données administratives.³ Le concept de validité externe qui caractérise bien les études observationnelles peut, par opposition, constituer l'une des faiblesses les plus importantes du devis des ECC.⁴

Même si le devis expérimental représente une démarche scientifique qui minimise les biais et qui optimise la qualité des conclusions d'efficacité tirées quant à l'effet d'un médicament par rapport à une autre intervention, l'étude observationnelle comporte une panoplie de pièges méthodologiques pouvant faire pression sur la direction des résultats et des tests statistiques.

Ces pièges méthodologiques qui guettent le pharmaco-épidémiologiste sont répertoriés en trois volets, soit : le biais d'information, le biais de sélection, et les problèmes qu'entraîne la présence de facteurs de confusion (*confounding*).^{5,6} En règle générale, ce qui différencie fondamentalement l'étude observationnelle de l'étude expérimentale, c'est l'hétérogénéité entre les sujets que l'on cherche à comparer puisque dans le cadre méthodologique

observationnel, le chercheur se confronte à une sélection non-aléatoire de sujets exposés et non-exposés pour la réalisation de son étude.

À titre d'exemple, dans une étude de cohorte observationnelle, la catégorisation des sujets sur la base d'une exposition à un médicament quelconque observé ou non-observé n'est pas le fruit du hasard. Elle peut résulter de l'état de santé tel qu'observé par le médecin traitant (facteur confondant lié à l'indication) ou de signes précoces de maladie dévoilant un problème de santé sous-jacent (biais protopathique). Cette répartition non-aléatoire est également la tare du devis observationnel de type cas-témoins pour lequel l'observation de l'issue clinique n'est pas non plus seulement le fruit du hasard. La disposition à effectuer une répartition aléatoire des sujets dans une étude constitue la force du devis de type ECC puisque cette démarche protège contre l'erreur systématique qui engendre une mesure erronée de la relation entre l'exposition à un certain médicament et une issue clinique quelconque d'intérêt.

Le chercheur se doit d'essayer de comprendre quels sont les facteurs qui peuvent avoir influencé la décision du sujet étudié et/ou celle de son médecin traitant, de recourir ou non à une thérapie pharmacologique. En particulier si ces facteurs de confusion peuvent également avoir un pouvoir explicatif indépendant sur l'issue clinique. On nomme ces facteurs de confusion variables confondantes. Ces dernières sont définies par Strom comme⁷:

“a variable other than the risk factor and outcome under study which is related independently to both the risk factor and the outcome variable, which may create an apparent association or mask one.”

Sans négliger l'importance de la réflexion qui doit être consacrée à prévenir le biais d'information et de sélection, plusieurs méthodologistes et chercheurs s'entendent pour attribuer aux biais qui émanent de la présence de variables confondantes la palme d'or des difficultés subtiles et complexes à surmonter.⁸⁻¹⁰

La présence de ce type de problème pourrait être contrecarrée par l'ajustement des modèles mathématiques pour ces facteurs de confusion (*confounders*) si ces derniers étaient bel et bien observables et quantifiables de façon directe ou indirecte, et s'ils ne comportaient pas d'erreurs de mesure. Toutefois, la présence de l'effet de confusion est souvent un phénomène que le chercheur ne peut que présumer et anticiper et pour lequel ce dernier n'a pas à sa disposition tous les instruments de correction nécessaires, que ce soit au stade de la conception du devis de l'étude ou au moment de l'analyse des données. D'où l'importance de continuer à innover en matière méthodologique, de façon à offrir aux chercheurs plusieurs outils alternatifs de correction.

Malgré l'importance des réserves méthodologiques que présentent les études observationnelles, les autorités réglementaires ont utilisé à quelques reprises ces sources d'information pharmaco-épidémiologique pour décider de la

viabilité et de la légalité de l'utilisation de certains médicaments pour le traitement de pathologies précises. Au Canada et dans la plupart des pays industrialisés, les résultats d'études pharmaco-épidémiologiques ont fait en sorte que pendant de nombreuses années l'hormonothérapie substitutive (HTS) a connu un essor considérable quant à son utilisation comme thérapie servant à prévenir les maladies cardiovasculaires. Cet essor s'explique par le fait que, jusqu'à tout récemment, les monographies des HTS, tel que l'œstradiol par exemple, comportaient des revendications quant aux effets préventifs potentiels de ces produits contre la coronaropathie. Parmi les autres facteurs ayant contribué à cet essor de popularité des HTS, on peut citer les consensus d'experts et la publication de lignes directrices qui ont longtemps préconisé l'utilisation des HTS chez la femme ménopausée pour prévenir les troubles cardiovasculaires. Ces recommandations d'experts des milieux réglementaires et cliniques ont été en vigueur pendant plusieurs dizaines d'années bien que n'étant pas fondées sur des résultats d'ECC.

Le choc fut donc important lorsqu'au terme d'un ECC de taille impressionnante, les chercheurs ont révélé que l'utilisation d'HTS, plutôt que de comporter les bénéfices cardiovasculaires promus antérieurement par une pléthore d'études pharmaco-épidémiologiques, menait à un accroissement du risque d'événements vasculaires aigus tels que l'infarctus du myocarde et les accidents cérébrovasculaires.

Dans d'autres contextes, les données probantes issues de la pharmaco-épidémiologie servent de signal de départ ou d'interruption de programmes de R&D coûteux, ambitieux et risqués, qui ont des visées d'approbation réglementaire. Il suffit de penser au courant épidémiologique qui a alimenté l'intérêt des chercheurs et des sociétés pharmaceutiques à étudier expérimentalement l'effet des inhibiteurs de la HMG-CoA réductase (statines) pour la prévention de la maladie d'Alzheimer. À ce jour, environ dix études pharmaco-épidémiologiques de type transversal, cas-témoins et cohortes publiées sur ce sujet ont entretenu les spéculations qui ont mené à la réalisation d'au moins deux ECC connus en la matière dont l'objectif principal est de démontrer de façon concluante que l'exposition aux statines peut réduire les déficits cognitifs ou les prévenir. L'un de ces ECC est toujours en cours aujourd'hui.

Par conséquent, l'utilisation des résultats des études pharmaco-épidémiologiques peut avoir d'importantes répercussions sur l'utilisation clinique du médicament et aussi sur les décisions d'allocation financière prises par les subventionnaires privés et publics. Étant donné que divers biais peuvent affecter les conclusions de recherche en pharmaco-épidémiologie, tel que celui lié à la présence de variables confondantes, il est souhaitable de voir leur efficacité et leur validité rehaussées par l'emploi de méthodes de conception de devis et d'analyse des données permettant de minimiser l'impact des biais sur les résultats. Le problème lié aux variables confondantes comporte, à ce

jour, peu de façons d'être corrigé et continue à mettre en doute l'exactitude des conclusions qui proviennent du courant de recherche pharmaco-épidémiologique.

Conséquemment, l'objectif de cette thèse est de revoir l'état des connaissances sur les biais, et plus particulièrement sur celui lié à la présence du facteur de confusion et les démarches de correction offertes à ce jour pour pallier aux différents biais et de cerner un exemple pour en faire une étude de cas, le rôle des HTS en prévention cardiovasculaire, afin que ressorte de cette esquisse l'importance que certains biais ont pu avoir pour expliquer le fossé qui sépare les conclusions issues du monde observationnel de celles du monde expérimental. Par la suite, on se préoccupera de la qualité de la littérature en pharmaco-épidémiologie portant sur l'exposition aux statines comme facteur protecteur contre la maladie d'Alzheimer (MA) pour pouvoir finalement émettre les hypothèses de travail qui permettront de concevoir et d'appliquer une méthodologie simple mais innovatrice de correction du biais d'indication, qui devrait contribuer à améliorer la robustesse des résultats issus des études pharmaco-épidémiologiques sur la relation entre les statines et la MA.

2. LES BIAIS EN PHARMACO-ÉPIDÉMIOLOGIE

Dans ce chapitre, on débutera par revoir la catégorisation des sources de biais en général, puis on fournira une définition pour chacun d'entre eux ainsi qu'un inventaire des moyens proposés pour endiguer ces biais. Les avantages et les inconvénients de chacune des méthodes avancées seront aussi présentés lorsque pertinent.

2.1. Définition et catégorisation du biais

Le biais, de façon générale, a trait à l'absence de validité interne dans une analyse ou, en d'autres termes, à l'évaluation incorrecte de l'association entre l'exposition à un médicament et l'effet considéré chez une population donnée de sujets.¹¹ Bien entendu, l'absence de validité interne dans une recherche implique que l'analyste inférera faussement qu'il y a présence ou absence d'un effet de causalité entre l'exposition à un médicament et la manifestation d'une issue clinique précise. La dextérité de l'analyste à anticiper, à cerner et à corriger son devis d'étude et/ou ses modèles statistiques pour contrôler les formes possibles de biais confèrera une fiabilité à ses conclusions puisque ces dernières tendront vers l'exactitude. D'ailleurs, Rothman écrivait¹² :

“an epidemiologic study is properly viewed as an exercise in measurement, with accuracy as the goal.”

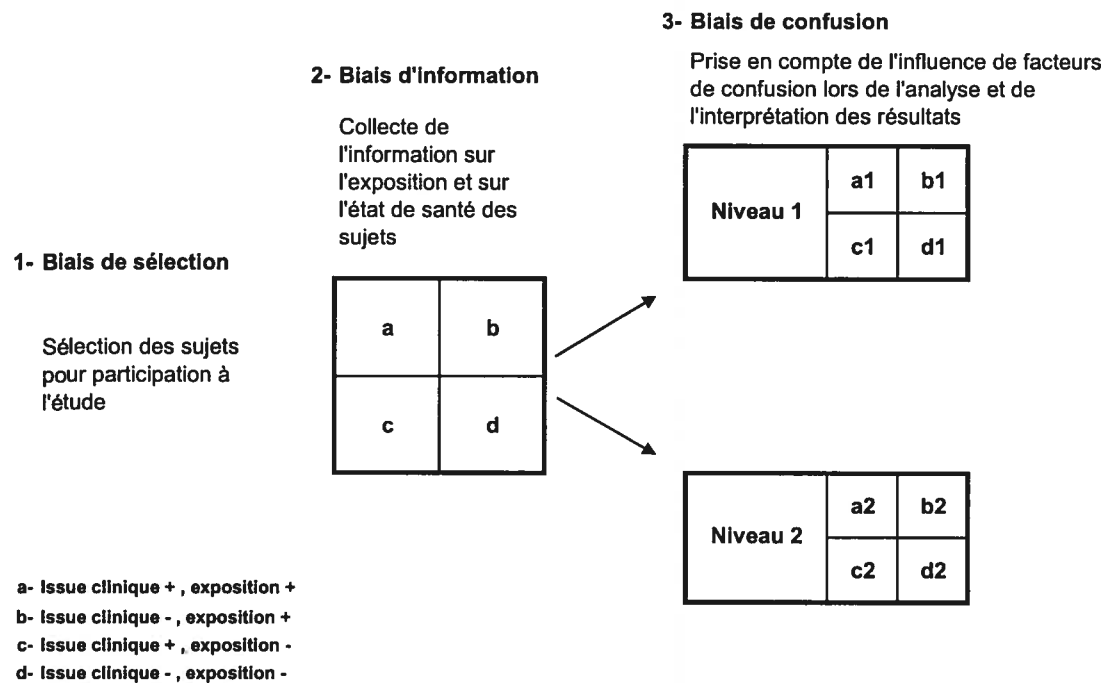
Il est cependant difficile de statuer *a priori* et *a posteriori* sur l'absence complète et le contrôle total des biais, quels qu'ils soient. La conclusion d'une étude expérimentale dans le domaine étudié, au cas où elle serait exempte d'erreurs, permettra de juger de la fiabilité *a posteriori* des travaux observationnels réalisés.

La validité interne est essentielle si, en tant que chercheur intéressé à la dimension publique et populationnelle de la santé, on veut pouvoir généraliser les résultats observés à d'autres populations. Ce concept de généralisation fait référence à la validité externe. Il n'y a donc pas de validité externe sans que la validité interne ne soit établie. Toutefois, la validité interne n'est pas un gage de validité externe puisque la représentativité d'un échantillon peut être imparfaite, et donc elle peut rendre la généralisation des résultats à une population erronée.

Plusieurs pharmaco-épidémiologistes ont inventorié les biais et ont parfois attribué des noms différents à des phénomènes de biais semblables.^{6,13} Conséquemment, il existe une certaine confusion autour de la façon dont les biais sont nommés. On dénote également certains chevauchements dans l'usage qui est fait du terme biais de sélection puisque certains auteurs le considèrent comme une catégorie de biais alors que d'autres comme un biais à part entière appartenant au groupe des facteurs de confusion. Plusieurs ont toutefois adhéré à la catégorisation du biais tel que suggéré par Kleinbaum et collègues.^{5,6} Cette

catégorisation répartit les biais en trois groupes : le biais de sélection, le biais d'information et le biais lié au facteur de confusion (*confounding bias*). Ces biais ont en commun d'être le fait d'erreurs systématiques ayant des conséquences sur la validité des résultats. Dans l'ouvrage de Strom, Collet et collègues représentent graphiquement cette catégorisation en fonction du cycle de réalisation de l'étude pharmaco-épidémiologique tel que la Figure 1 le reproduit.⁶

Figure 1 : Biais en pharmaco-épidémiologie



Tiré de Collet et Boivin 2002: Bias and Confounding in Pharmacoepidemiology.⁶

Dans les sections de ce chapitre, on fera l'inventaire de plusieurs des types de biais communément rencontrés et répertoriés sous les trois rubriques décrites plus tôt. Le Tableau I les identifie précisément, de même que les sections dans lesquelles ces biais sont discutés et le moment du cycle de vie de l'étude pharmaco-épidémiologique au cours duquel il est possible de prévenir ces différents biais.

Tableau I - Nomenclature des différents biais en pharmaco-épidémiologie

Catégorie de biais	Type de biais	Chapitre & section	Stade de prévention du biais
1 – Sélection	Biais de référence	2.1.1.2	Lors de la conception du devis de l'étude
	Auto-sélection	2.1.1.3	
	Biais de prévalence	2.1.1.4	
	Biais protopathique	2.1.1.5	
2 – Information	Biais de détection	2.1.2.2	
	Biais de rappel	2.1.2.3	
3 - Facteur de confusion	Confondant lié à la co-médication	2.1.3.1	Lors de la conception du devis de l'étude et/ou lors de l'analyse statistique
	Confondant lié à l'observance thérapeutique	2.1.3.2	
	Confondant lié à l'indication	2.1.3.3	

2.1.1. Le biais de sélection

2.1.1.1. Caractéristiques du biais de sélection

Le processus de répartition aléatoire des sujets tire sa raison d'être de l'importance de minimiser le biais de sélection. On attribue au biais de sélection une situation où la fréquence d'exposition des cas et des témoins diffère entre les sujets inclus et ceux non-inclus dans l'étude cas-témoins (vraie population). Dans le cas d'une étude de cohorte, c'est le risque de la maladie chez les sujets exposés et non-exposés qui diffère entre ceux inclus et ceux éligibles à être recrutés mais non-inclus. En conséquence de ce type de biais, l'association estimée dans un échantillon devrait différer de celle que l'on observerait dans la population puisque les sujets sélectionnés ne sont pas nécessairement représentatifs de cette population étant donné qu'ils ont été sélectionnés d'une façon systématiquement biaisée.

Le biais de sélection devra être anticipé et circonscrit par l'élaboration d'un devis d'étude adéquat. Généralement, il ne peut être contrôlé au moment de l'analyse statistique des données à moins que l'analyste connaisse, chez tous les sujets participants, les variables qui ont influencé la sélection et que ces dernières soient, ou bien observables *ex ante*ⁱ à la survenue de l'exposition médicamenteuse et de l'issue clinique d'intérêt, ou bien de distribution connue chez la population cible (de même que la distribution de l'exposition et de

ⁱ État de prévision fait au début d'une période, dans ce cas la prévision de l'état d'exposition antérieure au moment du recrutement dans l'étude

l'issue). Détenir cette information permettra d'estimer les probabilités de sélection en fonction des divers niveaux que peuvent avoir les variables de sélection.^{14,15} Toutefois, les conditions précédentes ne sont que très rarement rencontrées dans la pratique.

On peut attribuer la présence du biais de sélection généralement à trois situations, soient: la définition inadéquate de la population éligible à l'étude qui pourrait engendrer un biais de référence ou de prévalence, des problèmes rencontrés au stade de la réalisation de l'étude qui pourraient se manifester sous la forme de la perte de sujets durant le suivi ou de l'auto-sélection des sujets et, dans l'étude cas-témoins, une situation au cours de laquelle les signes précurseurs de l'issue clinique d'intérêt ont une influence sur la probabilité d'exposition comme c'est le cas lorsque le biais est de type protopathique.¹⁶ Dans les sections qui suivent, nous discuterons des biais de sélection les plus importants qui, selon Strom, sont le biais de référence, l'auto sélection, le biais de prévalence et le biais protopathique.⁷

2.1.1.2. Biais de référence

Le biais de référence se manifeste lorsque les raisons pour lesquelles un sujet est dirigé vers des soins administrés en milieu hospitalier par exemple peuvent dépendre de l'exposition. L'exemple classique pour illustrer le biais de référence est celui décrit dans le contexte d'une étude cas-témoins ayant pour objectif d'étudier le lien entre la survenue de douleurs abdominales et

l'exposition aux anti-inflammatoires non-stéroïdiens (AINS). Dans la situation où les sujets d'une telle étude seraient identifiés en se présentant à l'hôpital en raison de douleurs abdominales, on pourrait conclure à la présence du biais de référence. Connaissant d'emblée la toxicité gastro-intestinale que peuvent provoquer les AINS, on pourrait croire qu'un sujet exposé à cette classe de médicaments, présentant des douleurs abdominales, ait des chances plus importantes d'être dirigé vers des tests plus approfondis accomplis en milieu hospitalier. Par conséquent, une étude dont le recrutement des patients se ferait en milieu hospitalier démontrera vraisemblablement une association forte, mais biaisée, entre la survenue de douleurs abdominales et le recours aux AINS.

2.1.1.3. L'auto-sélection

On peut s'inquiéter du problème d'auto-sélection lorsqu'il est vraisemblable que les sujets auxquels la participation à une étude a été proposée ont eu la liberté de décider eux-mêmes de leur participation ou de leur non-participation. Ce phénomène est systématique dans toute étude prospective contemporaine puisque les règles de bonne pratique clinique et les comités d'éthique qui veillent à leur application exigent l'obtention du consentement éclairé du sujet à sa participation dans quelque recherche que ce soit. Ce problème sera manifestement nuisible aux résultats d'une étude dans la situation où une relation particulière existe entre la probabilité de participer à un programme de recherche et la survenue de l'issue clinique d'intérêt et/ou de l'exposition d'intérêt. L'exemple classique de ce problème particulier de sélection se pose

lors de la conduite d'une étude cas-témoins dans le contexte de l'association entre l'exposition à un médicament quelconque et la survenue de malformations congénitales chez le nouveau-né. Dans une telle entreprise, on peut croire plus probable que les génitrices ayant de l'information à divulguer sur une exposition quelconque *ex ante* au problème de malformation congénitale soient plus ou moins consentantes à participer à une telle étude. En principe, ce problème d'auto-sélection devrait être inexistant dans une étude rétrospective utilisant une base de données administrative comme source de cas et de témoins, puisque les sujets à l'étude n'ont pas à consentir directement à leur participation. L'auto-sélection peut être également préoccupante dans les cas où des considérations de style de vie corréleraient étroitement avec la probabilité de participation dans une étude. Par exemple, est ce que les fumeurs participent moins à des programmes de recherche que les non-fumeurs? Ou encore, est ce que ceux et celles qui observent fidèlement une diète alimentaire ou qui font de l'exercice quotidiennement sont plus enclins à contribuer par leur participation à la recherche?

2.1.1.4. Le biais de prévalence

Le biais de prévalence survient, par exemple, lorsque seuls les survivants peuvent être étudiés, lorsque l'exposition d'intérêt est reliée au pronostic de la maladie, ou lorsque cette exposition détermine le pronostic. Dans ces situations, l'échantillon de cas pourrait présenter des distorsions en ce qui concerne la fréquence de son exposition relativement à une population de cas

incidents. Ce biais porte également l'appellation de biais de Neyman, du nom de l'auteur qui fut un des premiers à le relever dans la littérature scientifique.¹⁷ L'exemple qui illustre bien ce problème de sélection est celui d'une étude de type cas-témoins s'attardant à la relation entre le tabagisme et la survenue de l'infarctus aigu du myocarde. Dans ces circonstances, si la probabilité de survivre à un infarctus est plus faible chez les fumeurs que chez les non-fumeurs, les cas vivants présenteront un taux de tabagisme plus faible. Ceci aura pour effet de sous-évaluer la relation entre le fait de fumer et la survenue d'un épisode coronarien aigu tel que l'infarctus.

2.1.1.5. Le biais protopathique

Fournir d'emblée un exemple de manifestation du biais protopathique aide à comprendre sa nature. L'illustration classique de ce biais est celle qui provient d'une étude cas-témoins portant sur l'association possible entre l'utilisation courante de l'aspirine et le cancer du colon. Dans ce genre d'étude, si le fait d'observer du sang dans ses selles a pour conséquence de pousser des cas potentiels à abandonner l'utilisation de l'aspirine, une large proportion de sujets souffrant du cancer du colon ne devrait plus utiliser ce médicament de façon courante. Ce type de biais de sélection est fréquent lorsqu'une issue clinique d'intérêt ne peut être diagnostiquée que longtemps après la manifestation des signes avant-coureurs de ce problème de santé, et que ces signes précurseurs ont des conséquences sur la probabilité d'exposition. Un autre exemple classique est celui du syndrome de Reye chez l'enfant pour

lequel une forte fièvre est l'un des symptômes communément traités par l'aspirine, d'où la fausse idée que l'exposition à l'aspirine était responsable du syndrome de Reye.

2.1.1.6. Contrôler le biais de sélection

La seule méthode fiable pour prévenir le biais de sélection est de recourir à un processus de répartition aléatoire des sujets entre types d'exposition. Par ailleurs, et telles que brièvement énumérées plus tôt, quelques méthodes de correction du biais de sélection au moment de l'analyse statistique sont inventoriées dans la littérature.¹⁸ Toutefois, on ne peut que rarement détenir de l'information satisfaisante pour effectuer les corrections qui s'imposent. Par conséquent, la plupart des chercheurs s'entendent pour dire que le biais de sélection doit être prévenu plutôt que corrigé. Cet effort de prévention doit se faire lors de la construction du devis de l'étude. Tel que Strom en témoigne,⁷ le devis d'une étude doit être construit de sorte que soient prévenues à la fois la sous- et la sur-représentation de sujets dont le rapport entre l'exposition et la survenue de l'issue clinique est anormal relativement à une population cible. On doit donc retenir des méthodes de sélection qui faciliteront l'inclusion de sujets dont la normalité du rapport entre l'exposition et la survenue de l'issue clinique sera assurée relativement à une population cible. Ces méthodes peuvent inclure, entre autres :

- Une méthode d'échantillonnage aléatoire des cas et des témoins ou des patients exposés versus les patients non-exposés;

- La prévention du phénomène d'auto-sélection en forçant le recrutement consécutif de séries de sujets;
- L'établissement d'une procédure solide de comptabilisation des sujets;
- La minimisation de la perte de sujets au suivi dans une étude de cohorte;
- La mise sur pied d'un processus de suivi pour enregistrer les raisons pour lesquelles les sujets abandonnent une étude et même pour mesurer, si possible, leur état de santé au moment où ils quittent l'étude;
- Des modalités prévoyant le recrutement exclusif de cas incidents.

2.1.2. Biais d'information

Le biais d'information survient au recueil de l'information relative à l'issue clinique et/ou à l'exposition au médicament. Cette catégorie de biais implique que l'information assemblée sur l'exposition dans un devis d'étude cas-témoins différera de façon systématique, et non de façon aléatoire, selon que le sujet soit un cas ou un témoin. En ce qui concerne l'étude de cohorte, la présence de biais d'information indiquera que les données sur l'issue clinique seront enregistrées différemment selon que le sujet soit ou non exposé au médicament d'intérêt.

2.1.2.1. Problème de classification

Principalement, le biais d'information réfère à un enjeu de classification des sujets entre cas et témoins ou entre sujets exposés et non-exposés. Si une erreur est commise lors de l'assignation des sujets à l'une de ces catégories, on conclura alors à la présence d'un biais de classification. Le problème de classification est redoutable, surtout si l'erreur qui en découle est commise de façon systématique en ce qui concerne un groupe de sujets plus qu'un autre. C'est alors que l'on qualifiera de différentiel ce problème de classification. Dans une étude de cohorte, l'exemple classique illustrant le phénomène de classification différentielle a trait à une attention particulièrement minutieuse portée à la survenue de l'issue clinique d'intérêt lorsque l'intervieweur connaît le patient exposé au médicament à l'étude. Le même phénomène de biais de classification différentielle serait à craindre lors d'une étude cas-témoins au cours de laquelle un intervieweur examinerait plus scrupuleusement l'historique d'exposition des sujets appartenant au groupe des cas que celui des sujets appartenant au groupe témoin.

Typiquement, la pharmaco-épidémiologie se préoccupe de deux biais de classification différentielle, soient les biais de détection et de rappel.

2.1.2.2. Biais de détection

Dans le paragraphe précédent, les exemples de problèmes de classification impliquant l'intervieweur font référence au biais de détection. Le biais de

détection survient lorsque, dans une étude de cohorte, l'intensité et la profondeur du suivi jusqu'à la survenue de l'événement d'intérêt diffèrent entre les sujets exposés et ceux non-exposés. Dans l'étude cas-témoins, le suivi permettant de détecter l'exposition des sujets diffère entre les cas et les témoins. Par exemple, les patientes traitées au moyen d'une HTS devraient rencontrer leur médecin plus fréquemment puisque ces patientes sont suivies pour leur santé post-ménopause. Dans ce cas, ces dernières devraient faire l'objet d'une détection de problèmes de santé concomitants relativement plus importante que des témoins, ce qui pourrait entraîner une surestimation des risques associés à l'utilisation de l'HTS. Par opposition, des visites assidues chez un médecin pourraient contribuer à prévenir la survenue de nombreux problèmes de santé. Dans cette perspective, le biais de détection aurait l'effet inverse puisque les utilisatrices d'HTS pourraient présenter un meilleur état général de santé, ce qui porterait à conclure de façon erronée que le recours aux HTS protège les utilisatrices contre certains problèmes de santé relativement à un groupe témoin.

2.1.2.3. Biais de rappel

Pour sa part, le biais de rappel est une des tares importantes du devis observationnel. Ce problème de classification nous interpelle dans une étude cas-témoins lorsque, par exemple, les cas ont un souvenir plus juste de leur exposition *ex ante*. La mère d'un enfant présentant des malformations congénitales risque de se remémorer plus précisément les substances

auxquelles elle aurait pu être exposée pendant sa grossesse que la mère de l'enfant parfaitement normal.

2.1.2.4. Prévenir le biais d'information

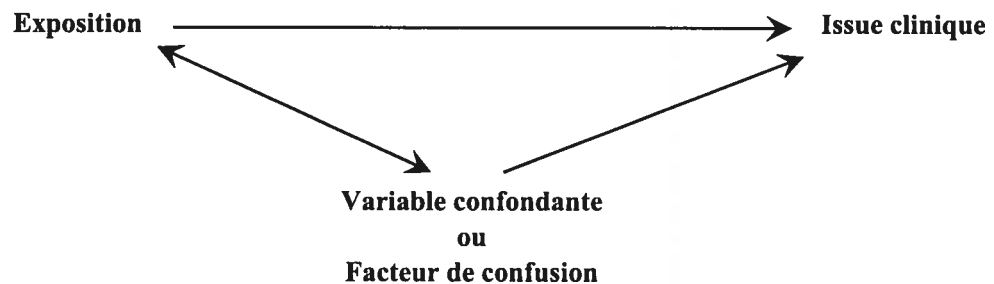
Au même titre que le biais de sélection, c'est au stade de l'élaboration du devis d'une étude que l'on doit s'inquiéter de la survenue d'un problème de classification différentielle quant à l'issue clinique ou à l'exposition. Voici ci-dessous quelques suggestions pouvant bonifier les devis d'étude de cohorte ou d'étude cas-témoins :

- Prévoir des entretiens à l'aveugle pour que ceux qui font la collecte de données ne connaissent pas l'état de l'exposition des sujets dans une étude de cohorte ou la présence de l'issue d'intérêt dans une étude cas-témoins;
- Préparer des outils standard de mesure de sorte que les données ne risquent pas d'être colligées de façon différente selon la relation des sujets avec l'issue d'intérêt ou l'exposition;
- Choisir autant que possible des critères objectifs de définition de l'exposition ou de l'issue d'intérêt pour éviter de faire appel au jugement de l'intervieweur ou de l'analyste au moment de la saisie de données ou de l'interprétation de l'information recueillie.

2.1.3. Le biais lié au facteur de confusion

Le biais lié au facteur de confusion (*confounding variable*) a pour caractéristique d'être associé à la fois à l'exposition et à l'issue clinique d'intérêt. Sa présence crée donc une interaction parasitaire qui déforme la réalité quant à l'association qui existe vraiment entre l'exposition et l'issue clinique tel que présenté visuellement à la Figure 2. La variable confondante doit être un facteur indépendant de la relation entre l'exposition et l'issue clinique d'intérêt. En d'autres termes, une variable ne peut être qualifiée de confondante que si et seulement si elle est associée à l'exposition et elle est associée à la maladie de façon indépendante.

Figure 2 : Illustration du rôle du facteur de confusion dans la relation entre exposition et issue clinique



Tiré de Collet et Boivin 2002: Bias and Confounding in Pharmacoepidemiology.⁶

La distorsion de la réalité quant à l'association qui existe entre l'exposition et l'issue clinique résulte d'une distribution différente et non aléatoire de la

variable confondante entre les groupes étudiés—cas versus témoins et/ou exposés versus non exposés.

Plusieurs types de facteurs de confusion sont relevés dans les ouvrages de référence. Les principaux biais sont revus dans les sections qui suivent.

2.1.3.1. Facteur de confusion lié à la co-médication

La polypharmacie est une réalité dans nos sociétés modernes. Dans un contexte non-expérimental, il est invraisemblable de croire que l'on peut isoler parfaitement l'effet d'un type d'exposition sur une survenue clinique. L'utilisation de traitements concomitants peut donc constituer un facteur confondant important pour lequel on doit assurer un contrôle adéquat.

2.1.3.2. Facteur de confusion lié à l'observance thérapeutique

L'observance thérapeutique varie généralement d'un individu à l'autre selon une multitude de facteurs et en fonction des champs thérapeutiques.¹⁹ Il a été démontré qu'une bonne observance thérapeutique prédisait habituellement un meilleur état de santé général et de meilleures perspectives de morbidité et de mortalité.^{20,21} Une sous-analyse de l'étude *Coronary Drug Project* a démontré que chez le groupe placebo, ceux qui affichaient une observance thérapeutique relativement plus grande présentaient un risque de mortalité inférieur de plus de 10 points de pourcentage.²⁰ Conséquemment, il y a lieu de se préoccuper de la présence du biais lié à l'observance thérapeutique.

2.1.4. Le facteur de confusion lié à l'indication

On considère le facteur de confusion lié à l'indication comme étant un type de biais d'importance. Certains auteurs prétendent qu'il est l'une des principales causes de l'invalidité des études non-expérimentales.⁸⁻¹⁰ Ce biais porte plusieurs dénominations, comme biais d'indication, biais de *channelling*, biais de susceptibilité ou encore facteur de confusion lié à la sévérité. Cet effet se manifeste lorsque les caractéristiques cliniques du sujet qui déterminent le choix, la dose et l'intensité du traitement pharmacologique sont aussi reliées à l'issue d'intérêt.

À titre d'exemple, dans le contexte de l'utilisation des statines et de leur possible rôle préventif quant au développement de la démence de type Alzheimer, on s'attend à la présence du facteur de confusion lié à l'indication (le biais d'indication) de par le fait que le médecin qui traite une personne souffrant de problèmes cognitifs hésitera probablement à entreprendre la gestion d'une hyperlipidémie concomitante chez son patient. Il est légitime de croire qu'un médecin questionnera la valeur des bénéfices escomptés de l'utilisation d'une statine chez un individu qui connaît un déclin rapide et dramatique de ses fonctions cognitives qui statistiquement l'entraîne vers la mort, en moyenne dans les 9 à 11 années suivant le diagnostic de la MA.²²

Le facteur de confusion lié à l'indication pourrait également se manifester en aval de cet épisode qui avoisine le diagnostic ou la suspicion d'une pathologie de l'ordre de la MA, soit lorsqu'un sujet est effectivement rendu admissible à un traitement pharmacologique de l'hyperlipidémie dont il souffre. Si on en croit les travaux de certains à ce sujet,^{23,24} les individus qui développeront la MA pourraient, tôt dans leur existence, présenter des caractéristiques de déficience cognitive insuffisamment grave pour interférer sensiblement dans leurs activités de la vie courante ou pour mener à une investigation dont l'issue sera un diagnostic de MA. Néanmoins, ces caractéristiques pourraient s'inscrire dans une phase de prodrome de la maladie et pourraient faire en sorte qu'un sujet tel s'auto-exclut d'un traitement hypolipémiant, sa mémoire incertaine le menant à sous-optimiser l'utilisation de sa thérapie ou tout simplement à l'interrompre définitivement.

Dans les deux cas mentionnés ci-haut, le problème relié à la présence de facteurs de confusion se manifeste sous la forme de variables liées (1) au jugement du médecin qui doit traiter un sujet hyperlipidémique et (2) aux caractéristiques cognitives des sujets avant qu'un diagnostic de MA n'ait été prononcé. Lorsque l'on confronte ces deux biais hypothétiques à la définition de biais d'indication offerte à la section 2.1.4, ces variables parasites devraient effectivement être associées au fait qu'un sujet soit exposé ou pas à une statine et, indépendamment de l'intensité d'exposition aux statines (variant

de nulle à importante), ces variables devraient être associées à une probabilité plus ou moins importante de développer une pathologie de type MA.

Les conséquences de ce biais d'indication dans l'exemple cité plus haut seront d'attribuer possiblement aux statines un effet protecteur ou surprotecteur contre la MA. Dans ce cas, l'effet de confusion peut être responsable d'une portion ou de l'ensemble de l'effet protecteur observé dans la première vague de publications qui portent sur ce sujet.²⁵⁻³⁰

2.1.5. Représentation mathématique

Le biais lié au facteur de confusion a une implication qui s'apparente à un problème de spécification inadéquate d'un modèle de régression. Si notre modèle ne corrige ou ne contrôle pas pour la présence d'une ou de plusieurs variables confondantes, ce dernier présente une spécification incomplète puisqu'une ou plusieurs variables explicatives d'importance auraient été omises de la régression de l'issue clinique d'intérêt sur l'exposition.³¹

Supposons un modèle de régression dont la spécification exacte est :

$$y = X_1\beta_1 + X_2\beta_2 + \varepsilon$$

Dans le cas où on régresse y (l'issue clinique) sur X_1 (l'exposition) en omettant X_2 (la variable confondante), l'estimateur de β_1 sera :

$$\begin{aligned}
 b_1 &= (X_1'X_1)^{-1} X_1'y \\
 &= \beta_1 + (X_1'X_1)^{-1} X_1'X_2\beta_2 + (X_1'X_1)^{-1} X_1'\varepsilon
 \end{aligned}$$

Il est évident qu'à moins que $X_1'X_2 = 0$, b_1 est un estimateur biaisé de β_1 puisque :

$$E[b_1] = \beta_1 + P_{1,2}\beta_2$$

Dans laquelle équation :

$$P_{1,2} = (X_1'X_1)^{-1} X_1'X_2$$

non seulement l'estimateur de β_1 est biaisé mais la variance de cet estimateur est également incorrecte ce qui compromet la robustesse des tests statistiques.

En effet, dans ce cas, la variance de b_1 s'exprimera par :

$$Var[b_1] = \sigma^2 (X_1'X_1)^{-1}$$

Si la régression avait été spécifiée correctement dès le départ, la variance observée des estimateurs aurait du être :

$$Var[b_{1,2}] = \sigma^2 [X_1'X_1 - X_1'X_2(X_2'X_2)^{-1} X_2'X_1]^{-1}$$

Conséquemment, le fait d'omettre de la régression des variables rend les estimateurs de β_1 et de σ^2 biaisés. Puisqu'il nous est impossible d'estimer correctement σ^2 , il est impossible d'effectuer des tests robustes d'hypothèses sur β_1 .

2.2. Recensement des méthodes de correction des biais liés à la présence de facteurs de confusion.

2.2.1. Prévention du biais au stade de la conception du devis

Plusieurs méthodes théoriques pour corriger les problèmes de biais au stade de l'analyse statistique ont été proposées dans la littérature en pharmaco-épidémiologie^{6,32} et leur application dans divers domaines thérapeutiques a également fait l'objet de publications. Des approches mises de l'avant au stade de la conception du devis de l'étude observationnelle sont également à propos. Parmi ces dernières, on recense :

- La répartition aléatoire – c'est la solution par excellence puisque cette dernière règle le problème fondamental du devis observationnel d'hétérogénéité des groupes comparés. L'aléation devrait créer des conditions d'homogénéité statistiques sur l'ensemble des caractéristiques des sujets étudiés incluant les variables confondantes, et ne permettre de variabilité que sur l'exposition des sujets. Toutefois, l'une des réserves relative à l'aléation est que cette solution implique parfois l'impossibilité, d'un point de vue éthique, de comparer prospectivement certaines stratégies de traitement;
- L'appariement – c'est une solution simple qui vise à rendre les groupes de sujets comparés homogènes autant que possible, en ce qui concerne les facteurs de confusion potentiels. Il faut d'abord identifier les variables confondantes et par la suite effectuer l'appariement entre

sujets exposés et non-exposés sur la base de ces variables. Ce processus devrait forcer les distributions des facteurs de confusion entre groupes de sujets devant être similaires, objectif dont l'atteinte n'aurait pu être possible autrement que par un processus d'aléation des sujets. Cette solution, par contre, empêchera l'analyste d'examiner l'effet sur l'issue clinique d'intérêt des facteurs de confusion utilisés pour conduire l'appariement;

- L'imposition de restrictions au niveau du devis de l'étude – cette solution peut permettre d'isoler le facteur de confusion à un seul niveau de la variable parasitaire. Par exemple, le fait de restreindre une analyse aux sujets qui rencontrent un certain seuil d'observance thérapeutique pourra endiguer l'effet de confusion que peut créer l'observance thérapeutique générale des sujets. Les sujets désormais étudiés auront été rendus similaires quant à leur niveau d'observance thérapeutique. Bien que la restriction soit une approche tout à fait valable, elle comporte toutefois l'inconvénient d'être une solution réductrice puisqu'elle peut sérieusement compromettre la validité externe des résultats.

2.2.2. Correction du biais de confusion au stade de l'analyse statistique

Dans cette section, nous ferons l'inventaire des méthodes statistiques promues pour la correction des biais liés à la présence de facteurs de confusion qui s'appliquent à l'étape de l'analyse statistique.

2.2.2.1. La standardisation

La standardisation consiste en un procédé statistique utilisé pour éliminer, dans la mesure du possible, les effets des différences liées à des variables spécifiques, par exemple à l'âge, au sexe, à la condition sociale, entre les sujets cas et témoins, exposés et non-exposés. Ce procédé permet de présenter des résultats qui reflètent de façon pondérée la moyenne des résultats associés à une strate spécifique de sujets. Cet exercice de pondération sera fait en fonction des suspicions de l'analyste quant à la source de l'hétérogénéité et du facteur de confusion.

Peu de chercheurs utilisent cette pratique puisqu'elle restreint le nombre de facteurs qui peuvent être pris en considération dans un contexte où les interactions multivariées sont monnaie courante. De plus, pour que le processus de standardisation soit valable, il requiert que l'analyste connaisse et soit en mesure d'observer la ou les variables confondantes.

2.2.2.2. La stratification

La stratification est une opération qui consiste à diviser une population donnée en strates, ce qui permet de diriger l'analyse sur les éléments les plus homogènes et pour lesquels les distributions respectives du ou des facteurs de confusion devraient être plutôt harmonieuses. Cette méthode peut s'employer

dans le but d'apprécier la grandeur de l'effet différentiel entre certaines strates. Le groupement de résultats issus d'exercices de stratification peut également permettre l'expression d'un résultat pondéré, comme c'est le cas dans le contexte de la standardisation. Une des techniques de pondération répandues est celle qui fut avancée dans les travaux de Mantel et Haenszel en 1959.³³ Toutefois, l'utilisation de cette opération est peu répandue dans la littérature contemporaine, probablement à cause des contraintes qu'elle impose telle la perte de puissance statistique, de même qu'en raison de l'avancée technologique considérable qui permet aujourd'hui de réaliser rapidement des manipulations statistiques complexes sur d'immenses bases de données.³⁴

Les contraintes associées à la stratification incluent le fait que les résultats qui en découlent deviennent difficiles à interpréter à mesure que l'on accroît le nombre d'analyses stratifiées effectuées. De plus, s'il est nécessaire de conduire de multiples stratifications, le rétrécissement progressif du nombre de sujets par cellule risque de conduire l'analyste inexorablement à une réalité d'absence d'observation dans une des cases du tableau deux par deux traditionnel. Finalement, une des conditions *sine qua non* est que l'analyste dispose, comme c'est le cas dans le contexte de la standardisation, de l'information quant à la variable confondante.

2.2.2.3. L'analyse multivariée

Une autre méthode requérant elle aussi que l'on connaisse la source de l'effet de confusion et que l'on puisse l'observer, est l'analyse multivariée. Cependant, contrairement aux méthodes précédentes, celle-ci permet d'ajuster simultanément pour une multitude de variables confondantes. L'analyse multivariée permet une lecture relativement aisée des résultats puisque son application isolera l'effet de chaque variable explicative dont fait partie l'exposition, sur l'issue d'intérêt, toutes choses étant égales par ailleurs. On doit, ici aussi, détenir l'information sur la variable confondante pour pouvoir l'intégrer à l'analyse multivariée.

2.2.2.4. Indice de propension (*Propensity score*)

L'approche de calcul de l'indice de propension est fondée sur l'utilisation de modèles mathématiques pour prédire l'exposition en fonction de covariables observables. Pour faire ces calculs, on assume que l'on détient toute l'information requise pour prédire la probabilité d'exposition. À l'aide de cet indice, l'analyste pourra désormais regrouper les sujets à l'étude par niveau de probabilité d'exposition médicamenteuse et, par exemple, inclure cette variable dans ses régressions. Revenons à la définition du biais lié au facteur de confusion : cet effet se manifeste lorsque les caractéristiques du sujet qui détermine le choix, la dose et l'intensité du traitement pharmacologique sont aussi reliées à l'issue d'intérêt. Par conséquent, si on peut identifier et mesurer

toutes les variables qui prédisent directement le choix thérapeutique chez un sujet, alors on est dans une situation où il est possible de construire un indice de propension équilibré en fonction de ces variables. Ceci devrait permettre de dégager la relation entre la variable d'exposition et l'issue d'intérêt de tout effet parasite lié au problème de biais de confusion. Cet indice de propension pourra être intégré à l'analyse multivariée, utilisé à des fins de stratification ou d'appariement, ou bien déployé simultanément par l'intermédiaire de ces trois alternatives.

En langage mathématique, les créateurs de l'indice de propension ³⁵ le définissent comme la probabilité conditionnelle pour le sujet i ($i = 1, \dots, N$) d'être exposé à un traitement particulier ($Z_i = 1$) relativement à un sujet témoin non-exposé ($Z_i = 0$) en fonction d'un vecteur de covariables x_i , tel que :

$$e(x_i) = \Pr(Z_i = 1 | X_i = x_i)$$

fonction pour laquelle on fait l'hypothèse qu'étant donné les X , les Z_i sont indépendants, tel que :

$$\Pr(Z_1 = z_1, \dots, Z_N = z_N | X_1 = x_1, \dots, X_N = x_N) = \prod_{i=1}^N e(x_i)^{z_i} \{1 - e(x_i)\}^{1-z_i}$$

L'indice de propension est un indice équilibrant $b(X)$, fonction des covariables X , tel que la distribution conditionnelle de X étant donné $b(X)$ est similaire entre les sujets exposés ($Z = 1$) et les témoins ($Z = 0$). Pour chacune des valeurs prises par l'indice de propension, la relation entre l'issue clinique et la variable d'exposition devrait représenter une estimation non-biaisée de l'effet du traitement pour cet indice de propension. En d'autres mots, on effectue une quasi-aléation puisque pour un indice de propension similaire, on pourrait présumer qu'un sujet exposé et un sujet non-exposé pourraient avoir été répartis aléatoirement entre ces deux groupes et pourraient donc présenter des chances égales d'exposition. Ce constat tient lorsqu'on fait l'hypothèse que, pour arriver à créer l'indice de propension, on a eu recours à l'ensemble de l'information pertinente pour prédire l'exposition.

Par opposition à l'étude observationnelle dans laquelle on utilise un indice de propension, le ECC, quant à lui, permet d'annihiler, par son processus inhérent de répartition aléatoire, les biais liés non seulement aux covariables observables, mais aussi ceux liés aux facteurs non-observables et aux covariables observables comportant des erreurs de mesure. Par conséquent, les biais systématiques résiduels peuvent subsister même après avoir scrupuleusement dérivé un indice de propension et l'avoir adopté dans une démarche de correction.

Bien que certains auteurs font l'apologie de l'indice de propension,³⁶ et que dans les dernières années, un nombre croissant de publications ont mis de l'avant cette technique pour ajuster leurs estimations,^{37,38} il n'en demeure pas moins que cette méthode est fortement critiquée sur la base de son rendement à corriger les biais potentiels. En effet, deux études récentes ont conclu, dont l'une d'entre elles au terme d'une analyse quantitative de 177 études observationnelles publiées dans lesquelles les auteurs ont fait usage de l'indice de propension, à l'absence d'évidence empirique démontrant que l'utilisation de l'indice de propension menait à des résultats substantiellement différents comparativement à ceux produits au moyen d'une analyse de régression multivariée conventionnelle.^{37,38} Pour expliquer cette conclusion, Shah et collègues mettent en cause une construction et une utilisation souvent inadéquates de l'outil.³⁷ On s'entend toutefois pour dire que l'indice de propension n'est pas le remède à toute épreuve pour contrer la présence de facteurs de confusion, surtout en ce qui concerne les facteurs qui sont non-observables, mais que cette technique, lorsque bien utilisée et mise en contraste avec les résultats obtenus par d'autres moyens, génère une information utile et pertinente.

2.2.3. Variable instrumentale

En économétrie, la technique de variables instrumentales fut proposée par les économètres dès les années 20.³⁹ Cette méthode part du principe que notre modèle de régression s'exprime de la façon suivante :

$$y = X^* \beta + \varepsilon$$

Supposons que, dans ce modèle, y est un vecteur de variables dépendantes représentant l'issue clinique, X^* est une matrice de variables indépendantes dont l'exposition est partie intégrante, β est un vecteur composé des paramètres associés à X^* et ε est un vecteur de termes résiduels.

Supposons aussi que la matrice incluant l'ensemble des variables indépendantes nécessaires à l'explication de y est :

$$X = X^* + \mu$$

Équation dans laquelle μ est un autre terme résiduel.

Pour que notre modèle ($y = X^* \beta + \varepsilon$) soit complet, il faudrait que toutes les variables explicatives soient prises en compte dans l'explication de notre variable dépendante. L'équation ci-haut ne représente pas un modèle complet puisque l'ensemble des variables explicatives (X), qui est égal à $X^* + \mu$, ne fait pas partie du modèle de régression.

On peut voir que dans ce cadre théorique, en raison d'information incomplète, X n'est pas observable puisque le terme résiduel μ est inconnu. Cette représentation mathématique est le reflet du problème de biais lié au facteur de confusion, observable ou non-observable, décrit dans les sections précédentes.

En raison de la forme particulière de X^* , l'hypothèse supportant l'absence de biais relativement à b , le vecteur de paramètres d'estimation de β , ne tient plus puisque la matrice des variances entre X^* et ε s'exprime de la façon suivante :

$$\text{Cov}[X^*, \varepsilon] \neq 0$$

Étudions maintenant la probabilité limite (plim) supposant la matrice de variables instrumentales Z tel que :

$$\text{plim} \frac{1}{n} Z' \varepsilon = 0$$

notre estimateur de β devient par conséquent :

$$b_{VI} = [Z'X^*]^{-1} Z'y$$

Notre vecteur de paramètres b_{ν} remplit les conditions nécessaires de sorte que $b_{\nu} = \beta$. Pour être adéquat, l'instrument optimal (Z) devra être créé de sorte que Z soit fortement corrélé avec l'exposition (X), sans toutefois être corrélé avec l'issue (y) (autrement que par le truchement de l'effet de Z sur X) et des facteurs non-observables affectant l'issue.

Encore une fois, les propriétés de cette technique offrent des rapprochements avec ce qui aurait été accompli par un processus de répartition aléatoire et de traitement à l'aveugle prévu dans un devis d'ECC. En effet, le processus de répartition aléatoire des sujets entre bras exposé et non-exposé permet de satisfaire la condition que l'instrument (résultant de la répartition aléatoire) soit hautement corrélé avec la probabilité d'exposition et non-corrélé avec de possibles facteurs non-observables affectant l'issue clinique d'intérêt. Finalement, par l'aveuglement des sujets et des investigateurs à la nature de l'exposition, on accroît les chances que, dans l'ECC, l'instrument (résultant de la répartition aléatoire) ne soit corrélé avec l'issue clinique que par le truchement de la variable d'exposition.

L'avantage de cette méthode appliquée dans le contexte des études observationnelles dans le domaine de la pharmaco-épidémiologie, par opposition à toutes les manœuvres précédemment revues, est qu'elle permet, si le bon instrument est construit, de mettre à l'écart toutes les formes de

variables confondantes incluant celles qui sont non-observables ou observables, mais qui présentent des erreurs de mesure. Il faut insister toutefois sur l'importance de dériver l'instrument optimal. Cet élément est fortement débattu dans la littérature à ce jour.

Par exemple, Brookhart et collègues ont estimé la relation entre l'utilisation des AINS sélectifs (coxibs) et non-sélectifs et la survenue de complications du système gastro-intestinal.⁴⁰ L'instrument conçu en est un qui préconise l'observation des tendances de prescription antérieure du médecin traitant en présumant que l'information observée déterminera en quelque sorte la répartition de son prochain patient vers l'une ou l'autre des molécules d'intérêt. Dans ce cas, les préférences du médecin pour un type ou l'autre des stratégies de traitement, tel que reflété par la dernière prescription du genre écrite par ce médecin, sont, par hypothèse, fortement corrélées avec le traitement qui sera prescrit au sujet à l'étude, sans égard au profil de risque que ce patient présente. Les résultats de l'étude suggèrent que la méthode des variables instrumentales (VI) a permis de rendre les résultats de l'étude observationnelle statistiquement comparables à ceux qui ont été publiés dans les ECC d'envergure portant sur la même question de l'effet gastro-intestinal protecteur différentiel des coxib relativement aux AINS traditionnels, VIGOR et CLASS.^{41,42} Bien qu'intuitivement intéressant, le choix de l'instrument fait par Brookhart a fait l'objet de critiques quant au degré d'observance des critères d'optimalité de la VI choisie.^{43,44}

Dans le domaine des soins aux malades en phase critique, un autre type d'instrument fut proposé dans l'étude publiée par McClellan et collègues qui portait sur l'effet de l'intensité des procédures entreprises suite à un infarctus du myocarde chez une population âgée.⁴⁵ On y assumait que la distance entre le lieu de résidence du patient et l'hôpital le plus proche qui offre des soins intensifs spécialisés en cardiologie influence la probabilité pour un patient victime d'un infarctus de recevoir ces soins intensifs. Encore une fois, l'instrument retenu fut l'objet de critique puisqu'il est probable qu'un clivage socio-économique entre milieu urbain et milieu rural existe. Sachant que le statut socio-économique est aussi un facteur corrélé avec l'état général de santé et les pronostics de maladie,⁴⁶⁻⁴⁹ on est en droit de se questionner quant à la solidité de l'hypothèse d'absence de corrélation entre la VI et l'issue de survie post infarctus étudiée dans les travaux de McClellan.⁴⁵

Dans le même esprit que la critique à l'endroit de l'indice de propension, les chercheurs ayant réfléchi sur l'emploi de la VI en pharmaco-épidémiologie semblent s'accorder pour dire que l'instrument parfait dans le domaine de l'étude non-expérimentale n'existera sans doute jamais. Néanmoins, la quête de vérité dans un univers pharmaco-épidémiologique dont les constats dépendent de plus en plus fréquemment de bases de données dont la principale raison d'être ne relève en rien de la recherche, se doit de pouvoir compter sur

plusieurs moyens statistiques permettant d'éviter d'avoir à émettre l'hypothèse que tous les facteurs de confusion sont mesurés et pris en compte correctement.

2.3. Sommaire du chapitre

Il est difficile de penser que l'on puisse, en tant qu'analyste, ignorer certains biais pour ne se concentrer que sur quelques autres lors de la conception d'une étude. Un recensement exhaustif des types de biais nous permet de constater qu'il en existe au sein des trois catégories décrites précédemment plus de soixante-dix répertoriés.⁵⁰ Il peut donc sembler difficile de tenir compte, dans le cadre d'une étude, de chacun de ces problèmes de façon simultanée.⁵¹ Néanmoins, c'est à cet exercice que le pharmaco-épidémiologiste est tenu de se soumettre. Cela fait de son domaine de recherche l'un des plus palpitants, étant donné son aspect non routinier par opposition au cadre très formel et standardisé de l'ECC.

De tous les biais inventoriés, plusieurs épidémiologistes de renom s'entendent pour dire que le biais de confusion, en particulier celui lié à l'indication, est l'une des principales causes de l'invalidité des études non expérimentales.⁸⁻¹⁰ L'effet de confusion ne se limite pas à celui créé par l'indication et, à la lumière de la revue de la littérature effectuée au chapitre 2, il apparaît très clairement que, sans négliger les biais d'information et de sélection qui se corrigent principalement au stade de la conception du devis de l'étude, le biais de confusion pose un problème grave de façon générale, surtout lorsque ce

dernier découle de l'incapacité d'observer certains facteurs de confusion ou de les mesurer adéquatement.

Ce chapitre a permis de recenser diverses techniques mises de l'avant à ce jour pour limiter l'impact des biais en général. En ce qui concerne le biais de confusion, les techniques avancées et leur application empirique ont été l'objet de débats houleux. Le consensus qui semble se dégager de ces discussions méthodologiques est que le pharmaco-épidémiologiste doit faire preuve de circonspection et de jugement critique face à ses propres interventions correctives puisque tous s'entendent pour dire qu'aucune méthode ne constitue une solution parfaitement adéquate pour corriger le biais de confusion. Il semble donc primordial de faire preuve d'ouverture d'esprit afin de prendre en considération les démarches d'ajustement qui s'imposent, d'autant plus que l'applicabilité des techniques avancées et le degré de susceptibilité aux biais de chaque étude sont intimement corrélés avec le type de problèmes cliniques auxquels le chercheur est confronté.

Somme toute, les pharmaco-épidémiologistes doivent faire preuve de persistance vers la quête de méthodes innovatrices de correction des biais et ils doivent autopsier les études observationnelles et leurs résultats publiés *ex post*ⁱⁱ à la présentation de conclusions issues d'initiatives de type ECC, afin

ⁱⁱ État d'observation réalisé à la fin d'une période. Dans ce cas, on parle de publications qui surviendraient suite à la mise en disponibilité de résultats d'ECC.

d'investiguer les raisons qui expliqueraient des résultats divergents ou congrus entre les deux courants de recherche. Ils doivent aussi, sur une base proactive, se contraindre à une rigueur méthodologique d'importance croissante lors de la réalisation d'études observationnelles *ex ante* à la publication d'ECC.

3. L'HORMONOTHÉRAPIE SUBSTITUTIVE – ÉTUDE DE CAS

Tel que suggéré dans le chapitre précédent, un post mortem portant sur des recherches et des résultats disponibles, à la fois dans le domaine de la pharmaco-épidémiologie et dans l'univers de l'ECC, peut permettre de tirer des leçons utiles pour la conduite d'études observationnelles futures. C'est pourquoi, dans ce chapitre, on présentera les détails d'une revue de l'évidence portant sur les effets bénéfiques coronariens prêtés aux hormonothérapies substitutives (HTS) par une multitude d'études pharmaco-épidémiologiques sur lesquelles ont statué nombre d'acteurs dans nos systèmes de santé occidentaux. On mettra en lumière les biais ayant possiblement joué un rôle dans toutes ces recherches publiées, tout ceci en comparaison avec les conclusions tirées du cadre des ECC.

3.1. Le cas de l'hormonothérapie substitutive (HTS)

La littérature scientifique portant sur les effets bénéfiques ou indésirables de l'HTS est vaste. Cette littérature est composée d'un éventail complet d'études pharmaco-épidémiologiques telles que le rapport de cas, l'analyse des tendances séculaires, les études cas-témoins et les études de cohorte sur diverses issues cliniques désirables et indésirables. Ce n'est que depuis quelques années que des essais cliniques d'ampleur sur les effets de l'HTS ont

été entrepris et jusqu'à tout récemment, leurs résultats nous étaient encore inconnus dans leur entièreté.

Outre les effets bénéfiques des HTS, entre autres sur les symptômes ménopausiques et sur la perte de masse osseuse qui caractérise la femme ménopausée, des effets hypothétiques sur la santé cardiovasculaire ont fait l'objet d'un grand nombre d'études observationnelles et de quelques essais cliniques. À ce jour, les conclusions des deux courants de recherche sont une source de débats persistants.⁵²⁻⁵⁷ Dans l'ensemble, les résultats des études observationnelles tendent à démontrer que l'exposition aux HTS constitue un facteur de protection contre le développement de la maladie cardiovasculaire, et plus spécifiquement de la maladie coronarienne. Ce courant d'évidence issu des études observationnelles a été entretenu par les résultats de plusieurs études cliniques effectuées sur de courtes périodes qui démontrent les effets bénéfiques des HTS sur les paramètres sanguins chez la femme. Ces résultats combinés à ceux issus des études observationnelles ont alimenté l'hypothèse, biologiquement plausible, que l'utilisation des HTS permettrait de prévenir la maladie cardiovasculaire. Toutefois, les résultats d'essais randomisés contrôlés et publiés récemment contredisent cette croyance et remettent à l'ordre du jour la question de la viabilité des HTS à prévenir l'épidémie de la maladie cardiovasculaire.

Dans les sections qui suivent, on tentera d'élucider les raisons qui pourraient potentiellement expliquer les conclusions différentes décrites d'une part dans le cadre d'études observationnelles et d'autre part, celles présentées dans les quelques ECC relatives aux effets de l'HTS sur l'incidence de la maladie coronarienne plus spécifiquement. Cette démarche introspective permettra de faire ressortir certaines problématiques de biais potentiellement présentes dans les études observationnelles. Cet exercice aiguillera notre démarche méthodologique en ce qui concerne l'étude de la relation entre l'exposition aux statines et le développement de la MA.

On s'attardera d'abord sur ce que la vaste majorité des études observationnelles ont présenté comme conclusions pour ensuite discuter de ce que les ECC nous ont appris sur les effets de l'HTS sur l'incidence de la maladie coronarienne. On enchaînera ensuite vers une description des raisons qui pourraient expliquer les constats différents entre les études observationnelles et les ECC portant sur l'association entre HTS et risque de maladie coronarienne.

3.1.1. Résultats des études observationnelles

On dénombre plusieurs études observationnelles analysant l'association entre l'exposition aux HTS et le risque d'une maladie cardiovasculaire et/ou coronarienne incidente. Certaines de ces études ont également évalué le risque de mortalité cardiovasculaire et/ou coronarienne en fonction de l'utilisation d'une HTS tel que rapporté par deux revues de littérature exhaustives.^{58,59} On

répertorie plus de 40 études publiées de types cas-témoins et de cohorte en prévention primaire de la maladie coronarienne ou cardiovasculaire. En général, les conclusions de ces études indiquent que l'exposition aux HTS pourrait réduire le risque de maladie coronarienne de 30 à 50% relativement à la non-exposition.⁵⁹

Pour les fins de cet essai, on travaillera à partir du constat que dans l'ensemble, les études observationnelles s'entendent à démontrer que l'exposition aux HTS protège contre la maladie coronarienne.

Une des études observationnelles d'envergure de par la taille de la population étudiée et de par la qualité de sa construction est sans contredit *The Nurses' Health Study*.⁶⁰ Les résultats de cette étude de cohorte démontrent que le risque de maladie coronarienne est inférieur de 40% chez les sujets que l'on classe comme utilisatrices courantes d'HTS (risque relatif de 0,60; intervalle de confiance à 95% : 0,47 – 0,76) alors que chez celles dont l'exposition à cette classe de médicament est antérieure, l'évaluation de leur risque relatif de maladie coronarienne ne révèle aucune différence statistiquement significative relativement au groupe de référence (risque relatif de 0,85; intervalle de confiance à 95% : 0,71 – 1,01). À noter que cette étude de cohorte n'a identifié aucune association entre l'exposition aux HTS et la mortalité suite à un événement cérébro-vasculaire (risque relatif de 0,81; intervalle de confiance à 95% : 0,54 – 1,22).

3.1.2. Résultats des essais cliniques, comparatifs, randomisés, contrôlés (ECC)

On compte trois ECC ayant comme issue l'incidence de maladie cardiovasculaire faisant l'objet de publications et dans lesquelles ont participé plus de 20 000 sujets.⁶¹⁻⁶³ Deux de ces études, *Heart and Estrogen/progestagen Replacement Study (HERS)*⁶³ et *Women's Estrogen for Stroke Trial (WEST)*⁶², ont recruté des sujets souffrant d'une maladie cardiovasculaire afin d'étudier le rôle des HTS en prévention secondaire. La dernière étude à rendre publique des résultats intérimaires, nommée *Women's Health Initiative (WHI)*⁶¹, a inclus en très forte majorité des femmes ne présentant aucun antécédent de problèmes cardiovasculaires (92% des sujets). L'étude HERS en prévention secondaire et l'étude WHI en prévention primaire ont exposé leurs groupes de traitement à la même combinaison d'œstrogène et de progestérone soit 0,625 mg d'œstrogène équine et 2,5 mg d'acétate de medroxyprogestérone. Par ailleurs, dans l'étude de prévention secondaire WEST, le groupe traité au moyen d'une substance active a été exposé à 1 mg d'œstradiol 17 β .

Le Tableau II ci-dessous présente sommairement les résultats des études HERS, WEST et WHI quant à l'effet de l'exposition aux HTS étudiés sur les risques relatifs d'événements coronariens (le placebo constitue le groupe de référence).

Tableau II - Sommaire des résultats des ECC sur la relation entre l'exposition aux HTS et la survenue d'événements coronariens

	Risque relatif (intervalle de confiance à 95%)					
	HERS		WEST		WHI	
Événements coronariens	0,99	(0,81 - 1,22)	1,20	(0,50 - 2,50)	1,29	(1,02 - 1,63)

HERS: Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study; WEST: Women's Estrogen for Stroke Trial; WHI: Women's Health Initiative

3.1.2.1. Résultats en prévention secondaire

Les études HERS et WEST, toutes deux réalisées en prévention secondaire, n'ont démontré aucun effet protecteur significatif contre les événements coronariens résultant de l'exposition à une HTS. De plus, bien que les résultats ne soient pas tous statistiquement significatifs, la majorité des risques relatifs est supérieure à un, ce qui appuierait plutôt une tendance néfaste relative aux événements coronariens (Tableau II).

3.1.2.2. Résultats en prévention primaire

L'étude WHI en prévention primaire suggère quant à elle une augmentation du risque d'événements coronariens de 29% relativement au groupe placebo, tel qu'illustré dans le Tableau II.

3.1.2.3. Les conclusions générales des ECC

Une compilation publiée dans LANCET des résultats en prévention primaire et secondaire des études HERS, WEST et WHI démontre que sur une période

moyenne de suivi de 4,9 ans, les sujets exposés aux HTS, relativement aux groupes placebo, ont connu statistiquement ni plus ni moins d'événements coronariens (risque relatif de 1,11; intervalle de confiance à 95% : 0,96 – 1,30).⁶⁴ Bien que les femmes ayant participé à ces ECC aient eu à faire face à des critères d'inclusion et d'exclusion différents, les auteurs concluent à l'absence d'hétérogénéité significative entre les résultats de HERS, WEST et WHI, ce qui impliquerait que les risques de maladie coronarienne associés à l'utilisation des HTS ne devraient pas varier en fonction d'un profil individuel de risque différent (entre autre, la présence ou l'absence d'un événement coronarien antérieur) et/ou en fonction du type d'HTS utilisé.

En somme, en cumulant les conclusions des études de prévention secondaire et primaire, les HTS ne devraient pas être utilisés pour réduire le risque d'un événement coronarien. Cette conclusion semble être aux antipodes de ce que les études observationnelles ont démontré.

3.1.3. Facteurs explicatifs des résultats contradictoires

3.1.3.1. Hypothèses de départ

Pour les fins de cet exercice de réflexion, partons de l'hypothèse que les ECC sont exempts de biais puisque, par la voie de la répartition aléatoire, ce type d'études permet habituellement d'équilibrer les caractéristiques observables et non observables entre les groupes comparés. Conséquemment, l'effet de la

substance active, dans ce cas l'HTS, peut être évalué relativement à un groupe témoin sans avoir recours à une quelconque forme d'ajustement statistique qui rendrait toute chose égale par ailleurs (*ceteris paribus*). Prenons également pour acquis que les chances d'une erreur aléatoire de type II (conclure qu'il n'y a pas d'association alors qu'en réalité il en existe une) sont faibles puisque les trois ECC cités dans cet essai fournissent des conclusions similaires malgré des paramètres de construction différents.

De ces faits, la discussion qui suit ne s'attardera qu'aux difficultés et biais potentiels qui auraient pu faussement démontrer, dans le cadre des études observationnelles, l'existence d'une association négative entre exposition aux HTS et incidence de la maladie cardiovasculaire.

3.1.3.2. Différences méthodologiques entre ECC et études observationnelles et biais d'information

De par leur nature, les ECC sont, tel que leur nom l'indique, des expériences faites dans un milieu régi par de multiples contraintes qui ne reflètent guère, en général, la pratique de terrain. Par contre, les études observationnelles, bien qu'impliquant aussi quelques contraintes à la participation des sujets, sont généralement plus souples et permettent d'observer une situation pratique reflétant davantage la vraie vie.

Conséquemment, les différences méthodologiques pourraient sans doute constituer des facteurs valables pouvant influencer l'orientation des résultats et peut-être expliquer la nature contradictoire des conclusions entre milieu expérimental contrôlé et environnement observationnel.

Dans les ECC, on retrouve un régime de traitement fixe qui comprend, dans le cas des études WHI et HERS, 0,625 mg d'œstrogène équine combiné dans la plupart des cas à 2,5 mg d'acétate de médroxyprogestérone. Dans l'étude WEST, le groupe traité au moyen d'une substance active a été exposé à 1 mg d'œstradiol 17 β . Par ailleurs, les traitements étudiés dans les études observationnelles sont de toute sorte et comportent une nature variable en raison, entre autre, de l'évolution de la pratique dans le temps. Ces changements ont engendré l'utilisation d'un plus grand nombre de préparations hormonales, l'ajout de la progestérone chez les femmes n'ayant pas subi d'hystérectomie et le traitement d'un plus grand nombre d'individus, non seulement pour soulager leurs symptômes ménopausiques mais également dans l'espoir de prévenir d'éventuels problèmes de santé (tel les fractures liées à l'ostéoporose et la maladie cardiovasculaire).

De plus, il a été démontré que le degré d'observance au traitement, quoique très élevé dans le cadre d'une ECC, fait face à toute sorte de pressions le rabaisant considérablement en réalité.

3.1.3.2.1. Biais d'information

Tout ceci a pour effet de rendre la catégorisation de l'exposition difficile et imprécise dans les études observationnelles qu'on retrouvera souvent redistribuée dans des groupes d'exposition courante, d'exposition antérieure et d'absence d'exposition. Dans la mesure du possible, les données d'exposition seront enregistrées de sorte que l'intensité de celles-ci puisse être évaluée et classée, par exemple, entre une exposition à dose élevée, à dose intermédiaire ou à faible dose. Les problèmes liés à la classification peuvent entraîner des biais que l'on nomme biais de classification qui appartiennent à la catégorie des biais d'information. La présence de ce type de problématique semble être plausible compte tenu des résultats récemment publiés de deux méta-analyses d'études observationnelles.^{58,59} Ces dernières n'ont sélectionné que des études dont l'évaluation se classait de passable à bonne⁶⁵⁻⁷⁴ et elles ont démontré que seule l'exposition courante aux HTS, par opposition à une exposition antérieure aux HTS, supportait une diminution du risque de maladie coronarienne.

Bien qu'il semble être présent dans plusieurs études observationnelles, surtout chez celles dont l'exposition aux HTS est caractérisée *ex ante*, le biais de classification de l'exposition n'aide pas à répondre à la question puisqu'il aurait dû contribuer à fournir des résultats ne démontrant pas d'association.

Celui-ci devrait intuitivement se manifester sous une forme non différentielle, surtout dans les études où l'exposition courante est documentée.

Toutefois, l'étude observationnelle de WHI démontre que la protection contre les risques de maladie coronarienne augmente à mesure que les utilisatrices courantes d'HTS cumulent une exposition *ex ante* plus importante.⁷⁵ Sans invalider l'analyse précédente, ce résultat, également observé dans les sous-analyses de la partie clinique de WHI, fait surgir le spectre du biais de rappel qui lui aussi appartient à la catégorie des biais d'information. Cependant, dans les études WHI observationnelle et clinique, le rappel de l'exposition *ex ante* ne devrait pas être une fonction de l'issue clinique puisque par construction, les devis excluent des cohortes étudiées les femmes qui auraient développé une affection cardiovasculaire antérieure au recrutement. De plus, l'exposition de ces dernières aux HTS est élucidée au moment du recrutement. Peut-on croire que les sujets ayant un meilleur souvenir de leur exposition antécédente seraient moins susceptibles à développer une maladie coronarienne? Dans ce cas, le biais tiendrait davantage du facteur de confusion que représenterait la capacité d'un sujet à se souvenir de son exposition, variable elle-même probablement corrélée avec l'éducation et le statut socio-économique d'un individu, et par extension, avec la probabilité de développer la maladie coronarienne.

3.1.3.3. Les biais de sélection

3.1.3.3.1. Le biais de prévalence

Néanmoins, la démonstration d'une association seulement lorsque l'exposition courante est considérée tend à supporter la présence d'un type de biais de sélection appelé biais de prévalence. Sa présence dans le contexte des études observationnelles évaluant l'association entre exposition aux HTS et risque de maladie coronarienne prendrait forme du fait que les femmes abandonneraient leur HTS lorsque celles-ci deviendraient atteintes par la maladie coronarienne ou par une autre maladie dont la présence augmente le risque d'événements cardiovasculaires. Cette hypothèse suggère que le risque de maladie coronarienne serait plus faible puisqu'il est moins prévalent dans les cas où l'on étudie l'exposition courante relativement à l'exposition antérieure.

La présence du biais de prévalence semble plausible lorsque l'on sait qu'il a été clairement établi que la prévalence de la maladie coronarienne était plus élevée chez les anciennes utilisatrices d'HTS que chez celles couramment traitées ou non-exposées à cette classe de médicaments.⁷⁶ Par conséquent, les nombreuses études observationnelles ayant vérifié l'association entre l'exposition courante aux HTS et le risque de maladie coronarienne peuvent, en raison du biais de prévalence, avoir indûment attribué aux HTS un effet protecteur contre les problèmes coronariens.

3.1.3.3.2. Le biais de prévention

Un autre biais hypothétique qui se nomme biais de prévention et qui se rapproche du biais de référence appartenant à la catégorie des biais de sélection pourrait aussi être présent dans les études observationnelles. Le biais de prévention caractériserait une situation où le recours à un produit pharmaceutique quelconque signifierait un accès privilégié à un professionnel de la santé. Cet accès privilégié permettrait au sujet traité de recevoir d'autres diagnostics et services médicaux et d'être fort probablement plus méticuleusement suivi quant à la gestion de certains facteurs de risques. Dans le contexte de la ménopause, une femme traitée au moyen d'une HTS pourrait également avoir fait l'objet d'un inventaire lipidique complet et selon le résultat de ce bilan, le médecin aurait pu recommander à cette dernière de modifier son style de vie et/ou d'initier un traitement pharmacologique en vue de diminuer son risque de développer une maladie coronarienne. Par conséquent, si cette intervention est plus fréquente chez celles exposées aux HTS que chez les non-utilisatrices et qu'elle n'est pas observable, elle peut influencer substantiellement le risque de maladie coronarienne en le diminuant chez les utilisatrices d'HTS. Ce biais de prévention a été vérifié dans une étude chez des femmes ménopausées⁷⁷ et il pourrait fort probablement contribuer partiellement à expliquer les conclusions différentes décrites dans le cadre d'études observationnelles d'une part, et celles présentées dans les ECC d'autre part.

3.1.3.4. Le biais d'indication

On doit également discuter de l'importance du biais par lequel les femmes ménopausées traitées au moyen d'HTS, en raison de la présence d'une ou de plusieurs variables confondantes autres que l'utilisation d'HTS, auraient un risque de maladies coronariennes plus faible que les femmes non-exposées. Ce biais d'indication qui relève de la présence de variables confondantes se caractériserait par le fait que les sujets traités au moyen d'une HTS pourraient avoir des facteurs de risque différents des femmes non-exposées et, fait très important, ces différences seraient corrélées négativement avec le risque de développer une maladie coronarienne. L'absence d'information relative à certains de ces facteurs de risque empêche bien souvent les épidémiologistes d'ajuster adéquatement leur probabilité d'association par modélisation et donc, les mène à conclure à une fausse association due à un biais d'indication. Ce point s'avère particulièrement critique dans cet exemple où la patiente joue un rôle de premier plan dans la décision d'exposition à une HTS.

Ainsi, a-t-il été démontré dans une étude longitudinale utilisant *The Framingham Heart Study*, qu'avant la ménopause, les futures utilisatrices d'HTS présentaient des facteurs contribuant à diminuer les probabilités de maladies coronariennes plus fréquemment que celles qui n'utiliseraient jamais cette classe de médicaments.⁷⁸ Parmi ces facteurs qui caractérisent davantage

les utilisatrices d'HTS par rapport aux autres, on compte un statut social plus élevé, une propension supérieure à faire de l'exercice, une meilleure éducation, moins d'obésité et moins de comorbidité en général. Il a été démontré que la présence de ces facteurs protège contre la maladie coronarienne indépendamment de l'exposition à une HTS. Il est clair que la prise en compte de certains de ces facteurs a été négligée dans une pléthore d'études observationnelles, sans doute parce qu'il est souvent difficile, voire impossible, d'observer ou de capturer de l'information sur ces facteurs dans le cadre de telles études.

Un exemple de variable qui pourrait à la fois prédire l'utilisation d'une HTS et protéger contre la maladie coronarienne est l'aversion au risque d'un sujet. Le concept d'aversion au risque est subjectif et il est difficilement quantifiable bien qu'il présente sans doute une corrélation élevée et indépendante entre l'utilisation d'une HTS et le risque de maladie coronarienne.

Cette hypothèse de biais de sélection est tout à fait plausible à la lumière des conclusions de deux méta-analyses récemment publiées.^{58,59} Leurs auteurs démontraient, exception faite de l'étude *The Nurses' Health Study*, que les études d'association entre l'exposition aux HTS et le risque de maladie coronarienne ne concluaient pas à un effet protecteur significatif, et concluaient parfois à un effet indésirable lorsque les modèles de prédiction comportaient un ou plusieurs ajustements pour le statut socio-économique des sujets.

Non seulement ce problème de biais de confusion se révèle au niveau des choix et caractéristiques de la femme ménopausée, mais on peut également penser qu'il se manifeste dans les choix de traitement du médecin. En fait, tout nous porte à croire que le médecin pourrait, dans ses choix thérapeutiques, traiter au moyen d'HTS davantage de femmes dont les risques de maladie coronarienne sont plus faibles. Si, par exemple, un prescripteur d'HTS demeure convaincu que la capacité de payer de ses patientes ou le fait qu'elles bénéficient d'une couverture d'assurance pour l'achat de leurs médicaments sont des gages d'une meilleure observance au traitement—caractéristique essentielle à ses yeux pour que l'HTS livre les bénéfices escomptés—ce dernier pourrait prescrire une HTS en fonction de la présence de ces conditions.

On sait qu'indépendamment de l'exposition à une HTS, la capacité de payer et le privilège d'assurance relèvent du statut socio-économique d'un individu et que ce statut est inversement corrélé avec la probabilité d'un événement coronarien.⁴⁶⁻⁴⁹ Ce phénomène de sélection de la part du médecin, dont les implications ont été démontrées par McClellan et collègues⁴⁵ dans le contexte de la sélection pour une intervention vasculaire, aurait bien pu influencer la direction des résultats des études observationnelles.

Une publication récente lève le voile sur de nombreuses suppositions quant aux raisons expliquant les différences de résultats entre les études observationnelles

et les ECC en matière de HTS et de prévention de la maladie coronarienne.⁷⁵ Sans toutefois permettre de clore le débat sur ce sujet, cette étude tire partie de l'existence d'un bras observationnel en ce qui concerne l'initiative WHI et collige les données issues des deux cadres méthodologiques (observationnel et ECC) pour ensuite ajuster statistiquement celles provenant de la cohorte observationnelle, afin d'identifier les paramètres expliquant la variabilité des résultats entre les deux type de devis.

Les travaux de Prentice et collègues⁷⁵ révèlent au départ, qu'après l'ajustement pour l'âge, le ratio de risque de maladie coronarienne lié à l'exposition aux HTS estimé à partir de l'étude observationnelle est inférieur de 39% à celui observé dans le bras ECC (première rangée de résultats du Tableau III). De ce fait, les auteurs effectuent d'abord des ajustements pour les facteurs de confusion liés aux caractéristiques de base des sujets étudiés dans le cadre observationnel, tel que leurs facteurs de risque de maladie cardiovasculaire ainsi que des paramètres décrivant leurs traits comportementaux, la qualité de leur diète et leur propension à l'activité physique. Ces ajustements initiaux permettront de réduire l'écart entre le ratio de risque du bras observationnel et celui du bras ECC de 39% à 30% en ce qui concerne la maladie coronarienne (deuxième rangée de résultat du Tableau III).

Tableau III - Variance des ratios de risques entre devis observationnel et ECC de l'étude WHI

	Maladie coronarienne
Ajustement pour l'âge	
Cadre	
ECC	Ref
Observationnel	0,61 (0,46 - 0,81)
Ajustement pour variables confondantes	
Cadre	
ECC	Ref
Observationnel	0,70 (0,52 - 0,95)
Ajustement pour la durée d'exposition antérieure au recrutement	
Cadre	
ECC	Ref
Observationnel	0,93 (0,64 - 1,36)

Tiré de Prentice et collègues 1997.⁷⁵

ECC: Essai clinique comparatif

Un ajustement additionnel considérant le temps écoulé depuis le début de la pharmacothérapie d'HTS et le recrutement dans l'initiative WHI a permis de ramener pratiquement à un niveau d'équivalence, du moins du point de vue statistique, les ratios de risque des bras observationnel et ECC (dernière rangée de résultats du Tableau III). Le bras observationnel ne démontrant désormais plus de protection contre la maladie coronarienne chez les utilisatrices d'HTS relativement aux non-utilisatrices lorsque les modèles statistiques sont ajustés, à la fois pour de multiples facteurs de confusion liés aux caractéristiques des sujets, et pour permettre l'expression des ratios-risque en fonction de la durée d'utilisation d'HTS. Ce dernier ajustement propose un rôle explicatif important à cette variable de durée qui a poussé les auteurs de cet ouvrage à mener des

analyses de sous-groupes dans lesquels les fonctions de risque sont contraintes à des intervalles précis de durée antérieure d'exposition aux HTS (<2 ans, 2-5 ans et >5 ans). Ces analyses de régression permettent de constater que plus l'exposition antérieure est courte, plus les ratios de risques sont importants. Pour une durée d'exposition de plus de 5 ans, le ratio de risque pour les maladies coronariennes, quoique non significatif, est en dessous de l'unité.

Conséquemment, on peut spéculer que la présence de facteurs confondants pouvant être liés à la persistance s'exprime probablement à travers l'ajustement pour la durée d'exposition aux HTS antérieure au recrutement dans WHI. Cette hypothèse est appuyée par l'examen des caractéristiques des sujets de l'étude observationnelle qui permet d'observer des disparités importantes entre les sujets exposés et non-exposés à l'égard de plusieurs variables. On remarque en effet que les sujets exposés aux HTS bénéficient en plus forte proportion d'un degré de scolarité élevé, ont un indice de masse corporel plus faible et sont plus souvent des non-fumeurs ou des anciens fumeurs que les témoins. Il a été démontré que ces variables sont négativement corrélées avec la probabilité de développer une maladie coronarienne⁷⁵ et qu'ils sont également corrélés avec des habitudes de vie et une aversion aux risques de maladie qui font de ces sujets des êtres qui persistent dans leurs démarches de prévention, qu'elles impliquent une stratégie pharmacologique ou une stratégie de modification du style de vie.

3.2. Conséquences issues des résultats de WHI

À la lumière de l'évidence expérimentale actuellement disponible, les associations professionnelles regroupant les obstétriciens et les gynécologues ont corrigé leur tir et ont émis de nouvelles recommandations générales d'utilisation des HTS. Celles-ci prévoient que l'utilisation de cette classe de médicaments soit orientée en fonction des bénéfices liés au soulagement des symptômes de la ménopause et des préférences de la patiente. Les considérations de bénéfices coronariens ne devraient pas influencer sur la décision de prescrire une HTS, puisque suffisamment de méthodes ayant fait leurs preuves en clinique existent pour réduire le risque d'événements de cette nature, telles que l'adhésion à des habitudes de vie saines et le contrôle de l'hypertension artérielle et des taux sériques élevés en lipides, par l'usage de médicaments. Ces recommandations devraient tenir le cap puisqu'elles sont fondées sur des ECC exempts, en principe, des biais que l'on croit présents dans les études observationnelles. Ces biais semblent être à l'origine de nombreuses conclusions fallacieuses en ce qui concerne l'HTS.

3.3. Sommaire du chapitre

En définitive, la présence d'importants biais de confusion semble être la principale raison qui expliquerait le fait que la plupart des études observationnelles aient démontré que l'exposition aux HTS protège contre les problèmes d'ordre coronarien. Les conclusions des études cliniques publiées à

ce jour abondent dans une direction opposée. L'étude de Prentice⁷⁵ aide à mettre en lumière cette considération, puisque ce travail a réussi à ramener à un point de quasi-équivalence les résultats du bras observationnel de l'étude WHI et ceux issus du bras expérimental, en ajustant les modèles statistiques pour diverses variables confondantes susceptibles d'interférer dans la relation entre l'exposition aux HTS et les issues cardiovasculaires. Ces observations confèrent une importance primordiale aux ajustements qui doivent être faits pour diverses variables confondantes liées à l'indication, à la persistance et aux caractéristiques socio-économiques et comportementales des sujets dans les études observationnelles.

Il est toutefois intéressant mais troublant de voir qu'une étude observationnelle de l'envergure de *The Nurses' Health Study* puisse conclure à un effet protecteur important de l'exposition courante aux HTS contre la maladie coronarienne chez les femmes, et ce, en dépit des ajustements effectués au niveau des caractéristiques socioéconomiques. L'étude WHI, dont la construction devait assurer l'homogénéité des populations comparées, a plutôt démontré une importante augmentation du risque. Ces contradictions laissent présager, qu'au delà des caractéristiques identifiées pouvant impliquer l'interférence d'un biais de confusion dans l'expression du risque de maladie coronarienne ou cardiovasculaire, des facteurs humains profonds et même des facteurs génétiques pourraient faire en sorte que seules celles qui utilisent leur

HTS de façon persistante sont, de par ces facteurs, moins disposées à la maladie coronarienne.

4. LA MALADIE D'ALZHEIMER, SES CONSÉQUENCES ET LE RÔLE PRÉVENTIF DES STATINES

De l'étude de cas présentée au chapitre précédent sur l'évidence expérimentale et observationnelle des risques et bénéfices des HTS, nous pouvons tirer des leçons intéressantes qui devraient nous permettre de construire un devis observationnel bonifié en ce qui concerne la relation hypothétique entre l'exposition aux statines et le développement de la MA. À travers cette démarche, il est d'abord essentiel de réviser ce que la littérature expérimentale et observationnelle peut nous apprendre quant à la présence d'une association entre l'exposition aux statines et le risque de développer la maladie d'Alzheimer. Avant d'entreprendre cet exercice, on fera un survol de l'épidémiologie de la MA et des conséquences désastreuses de cette affection.

4.1. Définition et diagnostic clinique

L'augmentation de l'espérance de vie au cours des dernières décennies aura eu pour conséquence de métamorphoser en quasi-épidémie une poignée de cas isolés et marginaux. C'est ce que conclurait probablement Dr Alois Alzheimer, un neuropathologiste allemand ayant vécu à la fin du 19^{ième} et au début du 20^{ième} siècle, s'il était encore parmi nous aujourd'hui. Ce dernier rapportait

dans un article intitulé *A New Disease of the Cortex* publié en 1907 la description d'un cas original dont le syndrome allait porter un jour son nom :

"The case had presented such varied symptoms that it defied classification under existing illnesses, and pathological findings were different from any process so far known. The woman, 51 years of age, showed as her first symptom a jealousy towards her husband. Soon she showed a rapidly increasing amnesia; she became lost in her own apartment, carried objects about aimlessly, hid them, sometimes believed she was to be murdered, and had spells of unrestrained screaming. When committed to the institution, her behavior was dominated by total helplessness. She was confused as to time and place. Occasionally she remarked that she did not understand anything and did not know her way about. At times, she was delirious, and carried parts of her bed around, called for her husband and daughter, and had auditory hallucinations. Often she screamed in a frightened voice for hours at a time. Her walk was normal and unhampered, patellar reflexes were present, and the pupils reacted. Mental deterioration progressed and she died 4 ½ years later. The autopsy showed a diffusely atrophied brain. The larger vessels were arteriosclerotic..."⁷⁹

Depuis cette époque, plusieurs experts se sont penchés sur le phénomène de la démence et sur la MA plus particulièrement. La conduite d'étude récente sur la démence en général a permis de déterminer qu'environ deux tiers des démences sont de type Alzheimer et qu'il existe beaucoup de mixité au sein de ce type de démence avec celle d'origine vasculaire par exemple.⁸⁰

Puisque la MA est un type de démence, il est essentiel de fournir d'abord une définition de cette dernière. D'une consultation auprès de sommités mondiales provenant de 40 pays, parrainée par l'Organisation Mondiale de la Santé, fut publié *Clinical Descriptions and Diagnostic Guidelines for Mental and*

Behavioural Disorders.⁸¹ Cet ouvrage identifie les quatre observations qui doivent toutes être présentes pour que l'on puisse conclure à la présence d'une démence:

1. *"A decline in memory to an extent that it interferes with everyday activities, or makes independent living either difficult or impossible.*
2. *A decline in thinking, planning and organizing day-to-day things, again to the above extent.*
3. *Initially, preserved awareness of the environment, including orientation in space and time.*
4. *A decline in emotional control or motivation, or a change in social behaviour, as shown in one or more of the following: emotional lability, irritability, apathy or coarsening of social behaviour, as in eating, dressing and interacting with others."*⁸¹

Une fois que la présence d'une démence se confirme par l'observation des critères ci-haut, un diagnostic différentiel peut être entrepris pour distinguer le type de démence en cause. La MA est diagnostiquée par l'exclusion de diverses autres pathologies. Le tableau suivant, tiré du *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* présente les éléments principaux reliés à un diagnostic de MA.⁸²

Tableau IV - Critères diagnostiques de la MA

Development of multiple cognitive deficits manifested by both:

- *Memory impairment (impaired ability to learn new information or to recall previously learned information)*
- *One or more of aphasia, apraxia, agnosia or disturbance in executive functioning*

Substantial impairment of social or occupational functioning and significant decline from prior level of functioning caused by these cognitive deficits

Gradual onset and continuing cognitive decline, not occurring exclusively during the course of delirium and not better accounted for by a primary psychiatric disorder such as major depression or schizophrenia

Development of cognitive deficits not due to:

- *Other central nervous system conditions that cause progressive deficits in memory and cognition (e.g., stroke, Parkinson's disease, subdural hematoma, normal-pressure hydrocephalus or brain tumour)*
 - *Systemic conditions that can cause dementia (e.g., hypothyroidism, vitamin B12 or folic acid deficiency, neurosyphilis, HIV infection)*
 - *Condition induced by substance abuse (e.g., alcohol or sedatives)*
-

Tiré de: American psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual for mental disorders., 1994.⁸²

Au Canada, plusieurs spécialistes ont forgé les conventions et les normes nationales en ce qui concerne le diagnostic et les stratégies de traitement de la démence et de la MA. Ils nous en apprennent également sur l'évolution de cette terrible maladie. Dans les travaux de Gauthier et collègues par exemple, on définit la MA comme étant une affliction perturbant la mémoire des événements récents de façon progressive, qui mène dans les mois qui suivent le diagnostic à des complications incluant une détérioration des capacités de langage et d'orientation du patient, dans le temps et dans l'espace.⁸³ La MA détruira peu à peu les facultés du patient pour le précipiter inévitablement, sauf si le décès survient entre temps, vers un état où ses capacités de langage sont

sévèrement compromises, où l'incontinence est prévalente et où ses facultés motrices se rigidifient. La mort survient habituellement dans les 9 à 11 ans suivant le diagnostic, dépendamment de la rapidité avec laquelle la maladie progresse chez le sujet atteint.⁸⁴

La majorité des cas de MA au Québec sont traités par les médecins généralistes plutôt que par les spécialistes.⁸⁵ De ce fait, des recommandations ont été formulées par les experts Canadiens afin d'outiller le praticien généraliste⁸⁶ pour que ce dernier gagne en aisance et en dextérité en ce qui a trait au diagnostic de la MA et à son traitement. Ces recommandations prônent l'utilisation du *Mini-Mental State Examination* (MMSE) pour l'évaluation clinique des aptitudes cognitives du patient (voir Annexe 1).⁸⁷

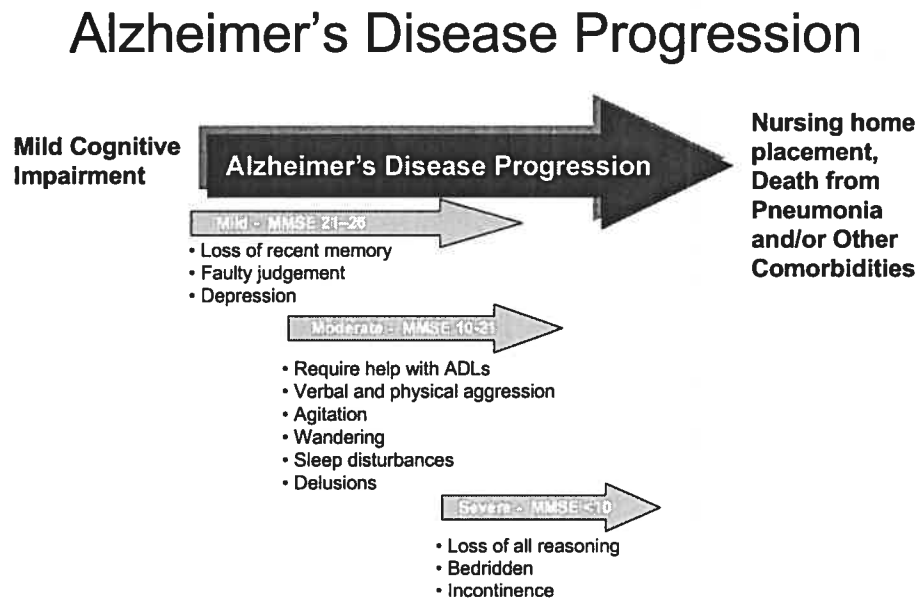
L'utilisation répandue en milieu clinique du MMSE s'explique par le fait que, malgré de piètres performances quant aux niveaux de sensibilité et de spécificité de cette échelle,^{88,89} les résultats obtenus au moyen de cet outil simple d'emploi sont optimisées lorsqu'il est combiné à d'autres observations cliniques telles que l'appréciation des habiletés du patient à réaliser les activités de la vie courante.

De plus, le MMSE constitue l'échelle de gradation utilisée pour définir l'admissibilité des patients à un traitement pharmacologique par un inhibiteur de la cholinestérase (classe de médicaments homologué pour ralentir la

progression de la MA) du point de vue des autorités réglementaires Canadiennes et des autorités provinciales en matière de remboursement (voir Annexe 2).

Le lien généralement établi entre la progression de la MA et la performance des patients au MMSE se résume visuellement par la relation exposée à la Figure 3.⁸³ Folstein établit un lien équivalent entre les stades de la MA et les niveaux de MMSE en ajoutant, qu'en plus de pouvoir compter sur le MMSE comme outil diagnostique, la performance du patient sur cette échelle dans le temps permet au clinicien de jauger la dégradation de la condition du patient sur les plans de l'orientation, de la mémoire, de l'attention, de ses aptitudes de langage et de ses habiletés pour le calcul.⁹⁰ Ordinairement, on s'attend à ce que les sujets qui souffrent de la MA régressent de 3 à 4 points par année sur l'échelle MMSE qui compte 30 points au total.

Figure 3 : Progression de la maladie d'Alzheimer



Tiré de Gauthier, dans "Clinical Diagnosis and Management of Alzheimer's Disease", 1996

En plus de l'utilisation du MMSE et de diverses observations cliniques, les lignes directrices Canadiennes recommandent que soient effectués quelques tests de laboratoire chez les sujets qui présentent les traits de patients souffrant de la MA. Les tests suggérés sont un hémogramme, et la mesure des niveaux sanguins d'hormones thyroïdiennes (TSH), d'électrolytes, de calcium et de glucose.

En ce qui concerne l'utilisation de l'imagerie médicale (CT Scan), on décourage l'emploi de cette technologie sauf dans certains cas où, par exemple, le patient est âgé de moins de 60 ans, connaît un déclin précipité de ses fonctions cognitives sur une période de un à deux mois, a été récemment

victime d'un traumatisme grave à la tête, ou présente des symptômes cognitifs atypiques.

4.2. L'épidémiologie de la MA

De toutes les causes de démence, la MA est de loin la plus prévalente, représentant 64% des cas recensés lors de la conduite du *Canadian Study on Health and Aging* (CSHA).⁹¹

4.2.1. Prévalence et incidence de la démence

À partir du CSHA, on estimait en 1991, qu'au Canada, un syndrome de démence était prévalent chez 8% des gens de plus de 65 ans. Ceci signifie qu'environ 250 000 Canadiens souffraient d'une démence au début des années 90. On a observé que la prévalence de cette maladie croît exponentiellement en fonction de l'âge pour atteindre des taux de 28,5% chez les plus de 85 ans, et de 58% chez les individus dont l'âge excède 95 ans.⁹¹ L'enquête CSHA prévoyait l'estimation de l'incidence de la démence au moyen de la dimension longitudinale qui caractérisait cette entreprise. On a estimé à la suite de ces travaux que l'incidence de la démence au Canada se chiffrait à des taux de 19,1 chez l'homme et de 21,8 chez la femme par 1 000 sujets non-déments, par année.⁹² Au bas mot, ces taux se traduisent par l'émergence d'environ 60 000 nouveaux cas de démence annuellement au Canada.

4.2.2. Prévalence et incidence de la MA

Lorsqu'on différencie des épisodes de démence ceux dont l'étiologie s'apparente à la MA, la prévalence se chiffre à 161 000 cas,⁹¹ et on estime que les taux d'incidence de MA sont d'environ 5,9 chez les hommes et de 7,4 chez les femmes par 1 000 sujets non-déments, par année.⁹²

Compte tenu de l'étendue de la population affligée par la MA au Canada et de la conjoncture démographique qui implique un élargissement graduel de la partie haute de la pyramide des âges, l'objectif de retarder la progression de la MA, à défaut de pouvoir la prévenir, est tout à fait valable. D'ailleurs, Khachaturian ainsi que Brookmeyer et collègues estiment que, puisque la prévalence de la maladie double pour chaque tranche quinquennale qui s'ajoute, et ce à compter de 65 ans, le fait de retarder le commencement de la MA de cinq années permettrait de diminuer la prévalence de cette dernière de 50%, alors qu'un délai de dix ans la réduirait de 75%.^{93,94}

4.3. Le fardeau sociétal de la MA

Les autorités publiques ont démontré leur inquiétude face à la conjoncture qui prédisposera dans l'avenir un nombre exceptionnellement grand de nos aînés à la MA. En effet, le Conseil consultatif national sur le troisième âge, qui est un organisme composé d'experts dans le domaine du vieillissement, et qui a pour mission de conseiller le Ministre Fédéral de la Santé sur les questions du

vieillesse de la population canadienne et de la qualité de vie des aînés, publiait un rapport alarmant sur la maladie d'Alzheimer au Canada en 2004.⁹⁵ Ce rapport décrit le manque de ressources allouées actuellement au traitement et à la prévention de la MA et il se soucie du fardeau grandissant que la maladie imposera à notre société pour les nombreuses années à venir.

Ces inquiétudes sont bel et bien fondées. D'une part, la littérature ayant établi la prévalence de la MA converge pour nous apprendre que des 13,5 million de cas prévalent en l'an 2000, nos sociétés occidentales devraient connaître environ 36,7 million de cas d'ici 2050.⁹⁶ D'autre part, la MA est une problématique de santé très coûteuse. Une analyse canadienne des coûts directs de santé et des coûts indirects reliés à la démence, dont, rappelons-le, 64% des cas sont de type MA, nous apprendait que cette dernière a coûté 3,9 milliards de dollars au Canada en 1991.⁹⁷ Les composantes les plus importantes qui constituent les coûts de santé totaux sont attribuables aux séjours en établissements de soins de longue durée et à l'aide aux activités quotidiennes fournie par des professionnels et par les aidants naturels en milieu ambulatoire. À ce chapitre, la MA représente un fardeau considérable pour la famille et les amis des patients affligés.

En effet, le fardeau de l'aidant naturel s'étale sur sa santé, sa vie sociale et sa situation financière. Les problèmes de santé les plus communément rapportés par les aidants naturels incluent le stress, les troubles du sommeil, la fatigue,

l'anxiété et la dépression.⁹⁸ Un statut d'aidant naturel compromet habituellement la qualité de vie sociale puisqu'il est synonyme de solitude et de rupture de contacts avec parents et amis. Finalement, d'une perspective financière, l'aidant naturel doit souvent assumer une part importante des coûts liés à la MA.

Une étude canadienne suggère que les coûts sociaux annuels des soins par patient augmentent selon la gravité de la MA, variant entre 9 451 \$CAN pour une maladie légère et 36 794 \$CAN pour une maladie grave.⁹⁹ Il n'est pas invraisemblable de penser qu'une portion de ces coûts est assumée par l'aidant naturel, ne serait-ce qu'en termes de temps non payé pour les soins que cet aidant prodigue au malade. D'ailleurs, les estimés de dépenses personnelles que doivent assumer les aidants naturels se chiffrent entre 10,000\$US et 35,000\$US par année aux Etats-Unis.⁹⁸ Le CSHA rapporte que 76% des patients ambulatoires sont à la charge de leurs proches et environ 70% de ces aidants naturels sont des femmes.¹⁰⁰

Il pourrait être possible de mitiger l'alourdissement de tous les fardeaux associés à la démence, incluant le fardeau économique, en retardant et ou en prévenant le développement de cette maladie;⁹³ d'où l'intérêt suscité par l'effet hypothétique des statines et d'autres molécules en matière de prévention et de traitement de la MA.

4.3.1. Les facteurs de risque

Les facteurs de risque, reliés à la MA ou à une autre maladie, se définissent généralement comme étant des caractéristiques observées relativement plus fréquemment chez des cas incidents de l'issue d'intérêt que chez des individus sains. On présumera qu'un lien de causalité existe entre la présence de ces facteurs et la survenue de l'issue d'intérêt qui est dans ce cas-ci, la démence ou la MA. Dans les sections qui suivent, nous décrirons cinq facteurs de risque auxquels la majeure partie des spécialistes attribuent un lien de causalité avec la survenue de la démence ou de la MA.

4.3.1.1. L'âge et le sexe

L'âge est l'un des plus importants facteurs de risque de démence et de MA. Une méta-analyse des études d'incidence faites à travers le monde portant sur la démence révèle qu'une relation exponentielle positive existe entre l'âge et la manifestation clinique de la démence.¹⁰¹ Cette relation a été établie jusqu'à l'âge de 90 ans, et elle est également cohérente avec celle relevée au Canada dans l'étude CSHA où l'on découvre un taux d'incidence de démence de 5,4 par 1 000 sujets non déments par année chez le groupe des 65-69 ans, taux qui double de façon quinquennale.⁹² Pour la MA, l'étude CSHA a identifié une progression similaire en fonction de l'âge.

Sujet controversé, certaines études ont suggéré que les individus de sexe féminin étaient davantage prédisposés à développer une démence toutes causes confondues. En fait, une méta-analyse des études d'incidence de la MA et de la démence concluait que la femme présentait un risque plus grand de survenue de la MA que l'homme, alors que les deux sexes ne présentaient pas de différence notable quant à leur chance de développer une démence.¹⁰² Une autre méta-analyse concluait que les femmes avaient un risque plus grand de souffrir de MA que les hommes lorsqu'elles atteignaient un âge avancé, alors que les probabilités pour l'homme de développer une démence vasculaire relativement tôt dans sa vie étaient plus élevées que chez la femme.¹⁰¹ En ce qui concerne les travaux du CSHA, les auteurs n'ont pas identifié de variabilités importantes de l'incidence en fonction du genre des sujets.⁹² Une revue des études de cohorte conduites en Europe a révélé pour sa part que l'incidence de MA était plus élevée chez la femme.¹⁰³ Les raisons avancées pour expliquer la controverse autour du rôle du sexe en matière de démence et de MA sont principalement d'ordre socioculturel. Elles pointent vers la présomption que la femme se dirige ou est référée plus souvent vers des soins médicaux que l'homme, ce qui peut impliquer une surreprésentation du genre féminin dans les programmes de recherche prospectifs.¹⁰⁴ Également, l'espérance de vie plus longue de la femme offre une probabilité accrue d'observer un diagnostic de démence ou de MA relativement à l'homme.

4.3.1.2. L'histoire familiale de MA

À l'exception de l'âge, l'histoire familiale de MA est probablement le facteur de risque le plus important. Il a été reconnu très tôt que la prévalence de la démence chez un parent au premier degré pouvait contribuer à aggraver de 3,5 fois le risque de survenue de MA chez des sujets préalablement sains.¹⁰⁵ Des résultats assez semblables ont été obtenus lors d'une analyse du CSHA.¹⁰⁶ On y découvre que l'histoire familiale augmente de 2,62 fois le risque de survenue de la MA et que plus le nombre de parents souffrant de démence est grand, plus le risque de survenue de la MA est élevé. Il a été également avancé que dans de rares familles, la MA est associée à un mode de transmission autosomique dominant, ce qui signifie qu'un parent au premier degré d'un sujet dément aura 50% de chance de développer la MA.¹⁰⁷ De ces découvertes, plusieurs facteurs génétiques ont été isolés en tant que précurseurs potentiels de la MA, tel que discuté plus bas.

4.3.1.3. Facteurs génétiques

4.3.1.3.1. Trisomie 21

Cette maladie congénitale due à la présence d'un chromosome surnuméraire sur la 21^e paire de chromosomes, est caractérisée par un handicap mental modéré ou grave, un retard de croissance et une physionomie distincte. Cette anomalie génétique constitue un facteur de risque incontestable de la MA. Le chromosome 21 contient un gène précurseur du peptide β -amyloïde, un

constituant majeur de la substance amyloïde présente sous forme de dépôt dans les plaques séniles. Les plaques séniles et les dégénérescences neurofibrillaires sont les deux types de lésions affectant le tissu nerveux du cerveau dans la maladie d'Alzheimer. Les plaques séniles finissent, au fil des ans, par provoquer la dégénérescence des neurones. Une étude post-mortem a démontré que la quasi-totalité des sujets trisomique de plus de 30 ans présentait des signes pathologiques de MA consistant en la présence de fortes concentrations de plaques séniles et de dégénérescences neurofibrillaires.¹⁰⁸

4.3.1.3.2. Polymorphisme $\epsilon 4$ de l'apolipoprotéine E

La présence sur le chromosome 19 d'une forme particulière du gène d'une apolipoprotéine E, l'*APOE* $\epsilon 4$, est un facteur de susceptibilité majeur des formes sporadique et tardive de la MA.^{109,110} Cet allèle qui consiste en des substitutions des cystéines 112 et 158 par des arginines influe non seulement sur la sévérité de la maladie mais aussi sur la qualité de la réponse à certains médicaments anti-démence de type cholinergique.¹¹¹ L'allèle $\epsilon 4$ est généralement associé à des concentrations plasmatiques de cholestérol total et de LDL plus élevées que la moyenne.¹¹² Les individus qui sont homozygotes pour l'allèle $\epsilon 4$ et qui vivront jusqu'à l'âge de 80 ans développeront presque inévitablement la MA. Environ 10% des hétérozygotes au niveau de l'allèle $\epsilon 4$ ne devraient jamais souffrir de la MA au-delà de leurs 80 ans. L'association d'autres polymorphismes dans les gènes *CYP46A1*, *ABCA1* et *LRP1*, tous

impliqués dans le métabolisme du cholestérol, avec le développement de la MA a aussi été testée sans que des réponses définitives soient disponibles.¹¹²

4.4. Thérapies pharmacologiques homologuées pour traiter la MA

On compte présentement trois pharmacothérapies homologuées au Canada pour le traitement de la MA légère et modérée (MMSE entre 10 et 26 points), le donépézil (Aricept^{MC}), la galantamine (Reminyl^{MC}) et la rivastigmine (Exelon^{MD}). Ces médicaments appartiennent à la classe des inhibiteurs de la cholinestérase (ICh) et ils agissent principalement sur l'activité cérébrale au niveau de l'acétylcholine dont la déplétion devient de plus en plus grave à mesure que la MA progresse. Ce sont des thérapies qui ont toutes démontrées chez les sujets traités, relativement au placebo, une amélioration ou un arrêt de la détérioration des facultés d'orientation et de langage, ainsi que du fonctionnement global tel que l'accomplissement des activités quotidiennes comme le bain, l'habillement et l'alimentation.^{113,114}

Les lignes directrices canadiennes recommandent l'utilisation des ICh pour ralentir les pertes cognitives des patients souffrant de MA.⁸⁶ On recommande que ces traitements soient poursuivis aussi longtemps qu'ils permettront de stabiliser ou de ralentir le progrès de la MA en ce qui concerne les pertes cognitives et fonctionnelles mesurables des patients, d'améliorer leur mémoire, de préserver ou d'améliorer leurs habiletés à prendre en charge leur hygiène

personnelle de façon autonome, de tempérer leurs anomalies comportementales et d'améliorer leur qualité de vie de même que celle de l'aidant naturel. Les lignes directrices ajoutent que ces traitements peuvent être prescrits, en accord avec les recommandations formulées par les autorités réglementaires, chez des patients dont la MA est à un stade jugé de léger à modéré.

Les médecins qui prescrivent ces médicaments à leurs patients devraient, toujours en vertu des recommandations du consensus canadien, recourir aux programmes d'éducation médicale continue en matière de démence et de MA. Ils devraient aussi réévaluer régulièrement l'état de leurs patients à des intervalles de trois mois par exemple et colliger, de façon longitudinale, au dossier de leurs patients traités, les progrès de ces derniers afin d'établir s'il faut poursuivre ou interrompre la pharmacothérapie. Le médecin devrait également être en mesure de communiquer à son patient et à l'aidant naturel toutes les informations pertinentes à l'égard des pronostics de la MA et des risques et bénéfices à anticiper lors du recours aux pharmacothérapies disponibles de manière à gérer les attentes du patient et de sa famille.

La dissémination des conclusions des lignes directrices canadiennes par des canaux de communications traditionnels (presse scientifique écrite, activités d'éducation médicale et représentation pharmaceutique) a contribué à leur assurer une certaine notoriété auprès des médecins généralistes canadiens. De surcroît, l'application de politiques de remboursement des ICh calquées sur les

conclusions des lignes directrices de Patterson et collègues a sans doute rehaussé l'observance des praticiens aux recommandations des experts.

Par exemple, au Québec, pour que la première prescription d'un inhibiteur de la cholinestérase soit remboursée par le régime public d'assurance médicament, le médecin prescripteur doit certifier que son patient a obtenu un pointage entre 10 et 26 sur l'échelle MMSE (atteinte modérée à légère) et il doit communiquer les résultats d'une évaluation des atteintes cognitives du patient selon le domaine intellectuel et les domaines du tempérament, du comportement, de l'autonomie et des interactions sociales. Si le remboursement de la première prescription est autorisé, le médecin doit, pour que les prescriptions subséquentes soient admissibles aux mêmes conditions de couverture des coûts, soumettre son patient à une réévaluation au moyen du MMSE tous les six mois et attester que la performance de ce dernier, si jamais elle s'est détériorée relativement à l'évaluation précédente, n'a connu qu'un déclin d'au plus 2 points sur cette échelle. Le prescripteur doit également réévaluer les domaines cognitifs de son patient et assurer les autorités que ce dernier connaît une stabilisation ou une amélioration au chapitre d'au moins un des cinq domaines décrits précédemment. Depuis avril 2000, date à compter de laquelle le premier ICh fut remboursé au Québec (le donépézil), jusqu'au premier juillet 2002, le corps médical a dû se soumettre à ces contraintes à tous les trois mois pour chaque patient souffrant de MA. C'est à compter du premier juillet 2002

que ce fardeau a été allégé par l'allongement de la période de suivi de 3 à 6 mois.

Une autre molécule, le chlorhydrate de mémantine (Ebixa^{MD}), est également homologuée pour le traitement de la MA mais, pour les stades modéré à sévère. Le mémantine appartient à la classe des antagonistes des récepteurs du N-méthyl-D-aspartate (NMDA). L'action de ce médicament sur les récepteurs NMDA pourrait aider à normaliser la transmission des signaux nerveux dans le cerveau, ce qui pourrait contribuer à ralentir l'aggravation de certains symptômes de la MA. L'avis de conformité émis par Santé Canada qui sanctionne l'utilisation de ce produit au pays est sous condition en attendant les résultats d'études permettant d'attester ses bénéfices cliniques. Cette thérapie peut être prise seule ou en combinaison avec des ICh (le donépézil, la galantamine et la rivastigmine). Lors d'essais cliniques contrôlés, le mémantine a été utilisé de concert avec le donépézil.¹¹⁵

4.5. Thérapies pharmacologiques pressenties pour traiter et prévenir la MA

4.5.1. Les AINS

Depuis plusieurs années, les chercheurs ont établi que les neurotransmetteurs responsables de l'inflammation et les mécanismes immunitaires jouaient possiblement un rôle dans la pathogénie de la MA.¹¹⁶⁻¹¹⁸ Conséquemment, deux revues de la vaste littérature pharmaco-épidémiologique suggérèrent que

l'exposition aux AINS pourrait prévenir la MA.^{119,120} Plus récemment toutefois, quelques ECC, conçues spécifiquement pour étudier l'association entre les AINS et l'évolution des déficits cognitifs, concluaient que, parmi les pharmacothérapies étudiées, aucune n'offrait de résultats permettant de croire que les AINS protégeaient contre l'aggravation de ces déficits chez des sujets souffrant d'atteintes jugées légères ou modérées, et ce comparativement au placebo.^{121,122} Une autre ECC, étudiant cette fois des sujets souffrant de troubles cognitifs légers se rangeait à des conclusions similaires.¹²³

Trois éléments peuvent expliquer l'aboutissement de la recherche sur l'effet des AINS sur le traitement de la démence. Premièrement, les ECC ont pu cibler des sujets dont les stades de démence étaient trop avancés pour espérer que l'exposition aux AINS ait un impact. Deuxièmement, les molécules retenues dans ces ECC n'étaient pas susceptibles de démontrer une efficacité à prévenir la MA. Enfin, les AINS n'ont simplement aucune action sur le développement de la démence.

4.5.2. Les hormonothérapies substitutives (HTS)

Le cas des HTS dans le traitement de la MA est comparable à celui des AINS. D'abord, une quinzaine d'études observationnelles profondément marquées de biais d'information, de sélection et de confusion attribuèrent des vertus de mise en valeur des fonctions cognitives, se manifestant par une diminution du risque

de MA chez les utilisatrices de l'HTS.^{124,125} L'intérêt marqué pour les HTS fut attisé par l'incidence élevée de la démence chez la gent féminine de plus de 50 ans. Sachant que la déplétion en œstrogène, provoquée par la ménopause, se produit à un âge où l'incidence de MA est plus grande chez la femme que chez l'homme,¹⁰³ et que l'œstrogène a un effet bénéfique sur le fonctionnement des neurotransmetteurs, perturbé dans les cas de démences,¹²⁶ les pharmaco-épidémiologistes se mirent à l'ouvrage.

L'étude expérimentale issue du *Women's Health Initiative Memory Study* (WHIMS), révèle que l'exposition aux HTS, en prévention primaire de la démence, semble augmenter le risque d'incidence de démence comparativement au placebo.^{127,128} Toutefois, certains questionnent ces conclusions en raison des lacunes de l'étude WHIMS. La critique fait valoir que l'étude n'a pu différencier entre les différents types de démence, ce qui pourrait impliquer que le risque observé chez les sujets exposés aux HTS soit gonflé par la survenue d'événements d'origine cérébrovasculaire,¹²⁵ que nous savons, grâce à WHI, qu'il est plus fréquent chez les femmes exposées aux HTS.¹²⁹ L'implication des prédispositions vasculaires dans la pathogénie de la démence et de la MA^{130,131} pourrait donc être à l'origine des résultats négatifs tirés de WHIMS. Compte tenu des résultats de WHI présentés au chapitre III et des conclusions décevantes de WHIMS, et puisque les conclusions issues du cadre expérimental priment sur toute autre forme d'évidence scientifique, la communauté médicale et les patientes, incluant celles qui présentent des

troubles ménopausiques dérangeants, préconisent une approche ultraconservatrice vis-à-vis des HTS en estimant que les risques associés à cette pharmacothérapie surpassent les bénéfices généraux.

4.5.3. Les statines

Les preuves d'efficacité des statines en matière de traitement de la dyslipidémie et des complications sérieuses qui lui sont associées tel l'infarctus du myocarde sont probantes.¹³²⁻¹³⁶ Elles ont conduit à une adoption foisonnante de cette pharmacothérapie chez de nombreux types de patients. Les statines comptant désormais à leur compte plusieurs millions de personnes-années d'exposition, l'intérêt de la part des chercheurs et des autorités publiques en ce qui a trait aux bénéfices généraux de cette classe de médicaments est tout à fait naturel. Un des bénéfices pressentis tient à l'efficacité que les statines pourraient avoir à prévenir ou à traiter la MA, propriété qui pourrait être reliée au mécanisme par lequel les statines favorisent le métabolisme du cholestérol¹³⁷ et/ou à leurs vertus anti-inflammatoires.¹³⁸

Plusieurs études *in vitro* et sur des modèles animaux ont démontré que les statines pouvaient réduire les concentrations extracellulaires en peptide β -amyloïde¹³⁹⁻¹⁴¹ et aussi amenuiser la réponse anti-inflammatoire que déclenche ce peptide.^{142,143} Rappelons que le peptide β -amyloïde est le constituant majeur de la substance amyloïde présente sous forme de dépôt dans les plaques séniles

et que ces plaques constituent l'une des lésions affectant le tissu nerveux du cerveau dans la MA. Les plaques séniles provoquent la dégénérescence des neurones. La vraisemblance biologique du lien entre le mécanisme d'action des statines et la pathogénie de la MA eut tôt fait de déclencher une ruée pharmaco-épidémiologique visant à vérifier la présence d'une association entre l'exposition *in vivo* aux statines et la survenue clinique de la démence et/ou de la MA.

4.5.3.1. Première vague d'études

Wolozin et collègues ont ouvert la marche dès 2000 en présentant une première étude de coupe transversale ayant comme objectif primaire d'évaluer la prévalence de la MA chez les utilisateurs de statines relativement à la prévalence observée au sein d'une population provenant de trois centres hospitaliers américains.²⁹ Plus précisément, les auteurs se sont intéressés à la prévalence de la MA chez les utilisateurs de lovastatine ou de pravastatine sodique comparativement à la population totale de patients non-ambulatoires. Dans cette étude, l'identification des cas de MA repose sur l'utilisation des codes ICD-9 relativement à la démence de type Alzheimer qui sont enregistrés suivant l'application d'un processus diagnostique rigoureux réalisé par 3 médecins dont les spécialités sont soit la neurologie ou la gériatrie. Ce processus consiste en une batterie d'examens cohérents avec les recommandations émises par le *National Institute of Neurology*,

*Communicative Disorders, and Stroke-Alzheimer's Disease and Related Disorders Association.*¹⁴⁴ L'exposition a été également colligée sur la base des registres-patient. Cette dernière avait été évaluée en fonction du statut courant d'utilisation au cours de la période d'observation qui s'échelonne entre octobre 1996 et août 1998. Afin de s'assurer de la robustesse de leurs résultats, Wolozin et collègues ont effectué plusieurs autres comparaisons au chapitre de la prévalence de la MA entre groupes traités par diverses molécules homologuées pour le traitement de la maladie cardiovasculaire mais qui n'ont pas d'influence connue sur les taux de cholestérol. Ils ont également mis en comparaison les prévalences relatives de la MA et des accidents ischémiques transitoires (AIT) afin d'évaluer la possibilité, de leur point de vue, que les médecins diagnostiquent moins les problèmes neurologiques chez les patients qui reçoivent des statines.

L'étude de Wolozin suggère une prévalence de la MA statistiquement moins importante chez le groupe traité au moyen de la lovastatine ou de la pravastatine sodique par rapport à la prévalence observée chez la population non-ambulatoire totale. En fait, la prévalence de la MA dans le groupe traité est inférieure de près de 70% à celle de la population totale. L'examen de la présence d'un biais d'indication, fait par l'analyse de la prévalence de la MA au sein de groupes de patients exposés à d'autres pharmacothérapies employées contre la maladie cardiovasculaire, révèle que ces groupes témoins exposés ont statistiquement davantage de chances de souffrir de MA que les utilisateurs de

statines. De plus, la prévalence des AIT n'a pas été établie comme étant plus ou moins fréquente parmi les différents groupes d'exposition, ce qui infirme l'hypothèse que les utilisateurs de statines seraient moins susceptibles d'être soumis à des tests diagnostiques d'ordre neurologique. Il a été possible d'étudier l'exposition à un autre médicament appartenant à la classe des statines, soit la simvastatine. Fait étonnant, la simvastatine n'est pas associée dans l'étude de Wolozin à une prévalence de MA différente de celle observée chez les autres groupes témoins.

L'étude de Jick et collègues publiée en 2000 tente de répondre à des objectifs semblables à ceux de Wolozin mais en utilisant un devis cas-témoins intra-cohorte plus sophistiqué appliqué à une cohorte de patients ambulatoires qui se nomme *The General Practice Research Database (GPRD)*.²⁶ Trois groupes de sujets ont été créés soit, un groupe d'individus exposés aux hypolipémiants toutes classes confondues, un autre groupe dont les sujets ont reçu un diagnostic de dyslipidémie sans toutefois se voir prescrire un hypolipémiant quelconque et finalement, un dernier groupe composé de sujets tirés au hasard ne présentant ni les caractéristiques du premier groupe ni celles du deuxième quant à la dyslipidémie et au recours aux statines. Une multitude de critères d'exclusion ont été appliqués à ces groupes afin de minimiser les possibles distorsions que certains diagnostics pourraient avoir sur une pathologie de type Alzheimer. Par exemple, les sujets ayant présenté avant la date de diagnostic de la MA une atteinte quelconque de type cérébrovasculaire, parkinsonienne, épileptique ou

liée au syndrome de Down ont été exclus de l'analyse. Chaque participant a été suivi entre janvier 1992 et janvier 1998 et les cas ont été retenus lorsque fut observé un premier diagnostic de démence codifié en tant que date de référence. Un maximum de quatre témoins par cas a été sélectionné aléatoirement et apparié en fonction de l'âge, du genre, de la date de référence et de quelques variables relatives à la durée d'observation dans la base de données et au type de pratique auquel les sujets appartenaient. L'historique d'exposition aux statines, ainsi qu'à d'autres agents hypolipémifiants qui n'appartiennent pas à la classe des statines (AHNS), a été enregistrée et catégorisée comme courante ou antérieure. Une analyse de régression logistique conditionnelle a été entreprise pour caractériser le risque de démence chez les utilisateurs de statines et chez les non-utilisateurs souffrant de dyslipidémie, relativement à des sujets n'appartenant à aucune de ces catégories (n'utilisant aucune statine et n'ayant reçu aucun diagnostic de dyslipidémie).

Malgré qu'ils aient isolé plusieurs dizaines de milliers de sujets dans la population de base, Jick et collègues n'ont pu circonscrire que 284 cas pour lesquels 1080 témoins appariés ont été retenus. L'utilisation antérieure de statines s'est révélée très faible chez ces sujets puisqu'uniquement 14 témoins ont connu ce type d'exposition *ex ante* à la date de référence, alors qu'aucun cas n'affichait d'utilisation antérieure de cette pharmacothérapie. Les risques relatifs tirés des analyses de régressions n'ont donc été exprimés qu'en fonction

d'une exposition aux statines cataloguée comme courante (*current exposure*). Le risque relatif à cet égard révèle au lecteur que les sujets exposés aux statines, relativement aux sujets non exposés à cette classe de médicaments et dont les taux sériques de cholestérol sont jugés normaux, ont 70% moins de chance de développer une démence, résultat fort cohérent en termes d'amplitude avec ceux publiés par Wolozin et collègues.²⁹ Toujours par rapport au même groupe de référence, les sujets souffrant d'une dyslipidémie non-traitée ont statistiquement autant de risques de développer une démence, de même que les sujets catalogués comme utilisateurs courants ou antérieurs d'AHNS. Les auteurs croient avoir éliminé, au moyen de ces dernières sous-analyses, le spectre du biais d'indication qui pourrait confondre la relation protectrice mise au jour entre l'utilisation courante de statine et la probabilité de démence. Ils croient néanmoins que leurs résultats peuvent être sous l'influence d'autres variables de confusion, sans doute inobservables à partir de l'information contenue dans GPRD. Notamment, les praticiens de GPRD sont recrutés sur une base volontaire¹⁴⁵ et pourraient bien présenter des caractéristiques inobservables assez différentes de la population générale de médecins.

L'année 2002 a été parmi les plus productives en termes de manuscrits publiés sur le rôle préventif des statines contre la démence. L'étude pharmaco-épidémiologique de Rodriguez et collègues aborde la question sous un angle différent puisque ce groupe a évalué la probabilité que des sujets souffrant de

démence, relativement à des sujets non-déments, soient exposés à une statine ou à un AHNS.²⁸ Cette étude de cohorte comptant 845 participants dans sa cinquième vague, a servi de cadre de recherche pour identifier les patients qui souffraient désormais d'une démence ayant atteint sur le *Clinical Dementia Rating* des notes variant entre 0,5 et 3; ce qui correspond à une atteinte qui peut être qualifiée de possible (0,5) à sévère (3). Les sujets présentant une démence diagnostiquée dans les vagues précédentes étaient également pris en compte dans l'analyse. Sur la base d'entrevues, les données sur l'exposition et sur diverses variables socioéconomiques et médicales ont été colligées en tentant, dans la mesure du possible, de valider l'information fournie par le participant auprès de l'aidant naturel ou d'autres personnes de son entourage. Chez 11% des sujets, une partie ou même l'intégralité de ces informations a été fournie par une personne autre que le sujet.

On découvre dans cette étude que les sujets qui sont déments ont une probabilité inférieure, mais pas significative, d'être exposés aux statines alors qu'en ce qui concerne les hypolipémiants, toutes classes confondues, les sujets souffrant de démence ont environ 60% moins de chance d'en recevoir au moment de l'enquête. Cette étude de Rodriguez, de même que celles revues précédemment, laissent planer des soupçons sur la présence de variables de confusion qui pourraient caractériser une sélection systématique des patients, de la part des médecins, éligibles à recevoir un hypolipémiant sur la base de leur pronostic de démence. Le traitement des sujets souffrant de démence au

moyen de statines, fait probablement l'objet d'un questionnement de la part du clinicien¹⁴⁶ puisqu'on sait que les atteintes d'ordre cognitif sont associées à une observance thérapeutique défailante,^{147,148} à une espérance de vie écourtée,^{84,149} et donc à des bénéfices dérivés des statines qui doivent être escomptés. D'autant que, d'un point de vue éthique, le fait d'augmenter l'espérance de vie d'une personne souffrant de démence pourrait infliger à cette dernière et à ses proches plus de tort que de bien.¹⁵⁰

C'est cette question de biais d'indication qu'ont voulu explorer plus en profondeur Rockwood et collègues.²⁷ Pour ce faire, cette étude a eu recours à deux vagues d'observation effectuées dans le cadre du *Canadian Study on Health and Aging*. Les auteurs ont eu recours à la première vague, celle conduite durant la période 1991-92, pour établir l'absence de démence des sujets pour ensuite révéifier leur état de santé mentale au cours d'une seconde vague de l'enquête, réalisée en 1996. L'exposition antérieure des sujets aux hypolipémiants a été établie selon les données de la première vague. Selon les auteurs, ce processus permet de minimiser le biais d'indication puisqu'en excluant les individus dont la démence est prévalente au cours de la première vague, on devrait, selon toute vraisemblance, contourner le problème voulant que les atteintes cognitives impliquent une réduction des moyens déployés par les médecins pour gérer d'autres comorbidités, telles que les atteintes de nature cardiovasculaire. Pour vérifier la relation entre l'exposition aux hypolipémiants

et la probabilité de la survenue d'une démence, les auteurs ont développé un devis de type cas-témoin intra-cohorte.

Les travaux de Rockwood et collègues parcourent également la question des déterminants de l'exposition aux agents hypolipémiants. L'hypothèse que les utilisateurs d'hypolipémiants devraient présenter davantage de variables corrélées avec de saines habitudes de vie, tel un niveau d'éducation plus important ou une abstention d'usage des produits du tabac, n'a pas été vérifiée dans cet ouvrage. Il a été plutôt constaté que l'usage des hypolipémiants est plus probable chez les sujets qui présentent de multiples facteurs de risque de maladies cardiovasculaires. Les preuves de synergie entre ces facteurs de risque et la survenue de démence sont de plus en plus probantes.^{151,152} L'étude de Yaffe et collègues,³⁰ que nous décrivons ci-après, n'est toutefois pas parvenue aux mêmes conclusions que Rockwood à cet égard. Une population de sujets fort différente de celle utilisée par Rockwood a permis dans cette dernière étude de comprendre que chez des femmes post-ménopausiques souffrant d'atteintes coronariennes, le recours aux statines était significativement corrélé avec le statut de non-fumeur et avec un niveau d'éducation relativement plus élevé.

Il faut préciser que dans l'article de Rockwood, une infime partie de l'échantillon présentait un historique d'exposition aux hypolipémiants, soit 31 patients au total, ce qui compromet considérablement la puissance de l'étude.

Compte tenu de la faible taille de l'échantillon dérivé du CSHA, les résultats statistiquement significatifs se sont limités à ceux provenant de l'expression du risque de démence chez les utilisateurs d'hypolipémiants toutes classes confondues, d'âge inférieur à 80 ans. On trouve une réduction du risque de démence de 74% chez ces sujets relativement aux sujets non exposés.

Pour revenir aux travaux de Yaffe et collègues,³⁰ les auteurs ont voulu approfondir la question d'une possible relation entre l'évolution des taux sériques de cholestérol et les performances cognitives. Ils ont également voulu quantifier la relation entre l'exposition aux statines et la probabilité d'atteintes cognitives. Pour répondre à ces questions, une analyse secondaire d'une étude ECC a été élaborée à partir des données provenant du *Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS)*.¹⁵³ Tel que mentionné ci-haut, les sujets enrôlés dans HERS devaient être des femmes post-ménopausiques de moins de 80 ans présentant une maladie coronarienne confirmée. Pour que leurs données soient retenues dans l'étude qui nous occupe, ces femmes devaient également avoir subi une évaluation cognitive à la fin de l'étude ECC de quatre ans et avoir obtenu un bilan lipidique à la fois lors de leur inclusion dans l'étude ECC et au terme du suivi de quatre ans. Une analyse sur un échantillon de 1037 femmes ne souffrant hypothétiquement d'aucune démence lors de leur recrutement dans HERS a donc été possible.

Les résultats obtenus soutiennent que les sujets présentant des taux élevés de cholestérol et de lipoprotéine de basse densité (LDL) ont de moins bonnes performances cognitives et de plus fortes chances de souffrir de déficits cognitifs. Il a été démontré qu'une réduction du niveau de LDL sur une période de quatre ans réduit d'approximativement 50% les risques d'atteintes cognitives. D'autre part, cette étude montre que l'exposition courante aux statines diminue le risque d'atteintes cognitives d'un peu plus de 30%, et ce, indépendamment des niveaux de cholestérol total des sujets étudiés. Le résultat suggère que si les statines protègent bel et bien contre la dégradation des facultés cognitives, cet effet ne relève pas uniquement du mécanisme d'action de cette classe de médicaments sur la réduction des taux sériques de cholestérol, d'autant plus qu'aucune association semblable n'a pu être mise au jour en ce qui concerne l'exposition aux AHNS, à l'instar de certaines autres études.^{27,28}

La dernière étude du genre publiée en 2002 est celle de Hajjar et collègues²⁵ qui ont mis sur pied un devis cas-témoins réalisé à partir d'une cohorte de patients ambulatoires provenant de milieux de soins communautaires de première ligne. Les patients retenus sont ceux qui présentaient un diagnostic de démence ou d'hypercholestérolémie et les 655 sujets répondant à ces critères ont été par la suite regroupés entre les groupes exposés et les groupes non-exposés aux statines, tel qu'évalués lors de la première visite médicale. Des visites annuelles ont permis de caractériser longitudinalement l'exposition et,

pour une partie de l'échantillon, d'établir l'évolution cognitive du patient entre autre au moyen du MMSE.

Dans un esprit de continuité avec la littérature présentée jusqu'ici, l'étude de Hajjar et collègues suggère elle aussi que l'utilisation courante de statines protège contre la démence et plus particulièrement, contre la MA. Le risque de démence est réduit de 77% chez les sujets exposés aux statines alors qu'il l'est de 63% en ce qui a trait à la MA. De plus, les sujets présentant une exposition aux statines ont démontré, comparativement à leur résultat sur l'échelle MMSE lors de la première visite de l'étude, de plus fortes chances de voir leur état se stabiliser dans le temps ou s'améliorer lors de visites subséquentes relativement aux sujets non-exposés. Tout comme dans l'étude de Yaffe,³⁰ la corrélation négative établie entre la survenue de la démence et l'exposition aux statines est maintenue indépendamment des niveaux de cholestérol des sujets.

4.5.3.2. Seconde vague d'études

À partir de ce point, les études pharmaco-épidémiologiques qui suivent vont construire des devis plus robustes dans l'optique de mieux contrôler les biais pouvant invalider les recherches revues précédemment. Surtout en ce qui concerne le biais de confusion et l'incapacité soupçonnée d'ajuster pour certaines variables confondantes reliées à l'indication. Bien que certains chercheurs aient élaboré de judicieuses stratégies pour minimiser le biais

d'indication,²⁷ on relève néanmoins des lacunes quant à l'attention portée à l'intensité d'exposition aux diverses pharmacothérapies dans le temps.²⁵⁻³⁰ De plus, bien que des analyses de sous-groupes visant à évaluer si certains biais importants pouvaient entacher les résultats se soient avérées non-concluantes, les auteurs n'écartent en rien la possibilité que les résultats de leurs études soient soumis à la présence de facteurs de confusion. Aussi, la faible taille des échantillons laisse espérer que des populations plus imposantes puissent être mises à contribution lors d'explorations ultérieures de la relation entre l'exposition aux statines et la survenue de la MA.

Parmi cette deuxième vague d'études, on compte d'abord les travaux de Li et collègues qui ont utilisé une cohorte élaborée au milieu des années 1990 composée de 2 356 sujets ne présentant aucune atteinte cognitive, suivis prospectivement jusqu'au diagnostic d'une démence ou de la MA.¹⁵⁴ L'exposition des sujets formant cette cohorte a été établie au moyen des données administratives maintenues par les pharmacies participantes. Un modèle de régression de Cox a été spécifié comportant une multitude d'ajustements pour diverses variables explicatives incluant parmi les régresseurs le niveau d'éducation des sujets et même une variable indiquant la présence d'au moins un allèle $\epsilon 4$ du gène de l'apolipoprotéine E prédisposant au développement de la MA.^{109,110} En cohérence avec l'évidence épidémiologique sur le lien entre la présence de cet allèle et le développement

de la MA, la présence de ce gène s'est révélée fortement significative dans les modèles de régression.

À l'instar des résultats revus jusqu'ici, l'étude de Li n'a révélé aucune association significative entre l'exposition aux statines et la survenue de la démence ou de la MA. Même lorsque l'intensité d'utilisation des statines est ajustée, l'association demeure non significative. Il est important de préciser que, bien que quelques milliers de sujets furent suivis dans cette étude de cohorte, seuls 392 d'entre eux ont eu recours à une statine au cours de l'étude. Le devis de Li est l'un des plus robustes parmi ceux recensés à ce jour puisque la caractérisation de l'exposition ne présente aucun biais de rappel et prévoit une période d'observation standardisée à l'ensemble des sujets. En ce qui concerne le biais d'indication, une des mesures appliquées pour vérifier sa présence potentielle a été d'exclure de l'exercice de comptabilisation de l'exposition, l'utilisation de statines survenue dans l'année qui précède le diagnostic de MA ou de démence. La réalisation de cette analyse de sensibilité n'a eu aucun effet notable sur les ratios de risque. Les auteurs soulignent toutefois que, malgré leurs résultats négatifs, les statines pourraient être bénéfiques pour prévenir la démence chez une population pour laquelle les risques d'atteintes cognitives sont plus importants, tel qu'en fait foi une autre analyse de sensibilité restreinte à une population de moins de 80 ans présentant

au moins un allèle $\epsilon 4$ du gène de l'apolipoprotéine E dans leur bagage génétique.

Suivent les travaux de Bernick et collègues.¹⁵⁵ Dans cet essai, une cohorte prospective composée de sujets ne présentant aucune atteinte cognitive fut mise sur pied au début des années 90 et suivie sur une période d'environ 10 ans. Une évaluation cognitive a été réalisée annuellement au cours d'une visite médicale dont le résultat a été exprimé au moyen du MMSE modifié. L'utilisation de statines a également été évaluée annuellement pour que puissent être comparés divers groupes d'exposition incluant ceux qui présentent une utilisation continue ou intermittente de statines par rapport à un groupe dont l'utilisation est nulle et pour lequel une diète ou un médicament a pu être prescrit. Les taux sériques de cholestérol des sujets ainsi que la présence de l'allèle $\epsilon 4$ du gène de l'apolipoprotéine E ont fait partie de l'ensemble des variables pour lesquelles les modèles de régression ont été ajustés.

Les analyses conduites sur les 3 334 sujets ambulatoires retenus pour l'étude ont démontré, ajustements faits, que le déclin de la performance cognitive chez ces individus âgés de plus de 65 ans est plus important chez ceux dont l'exposition aux statines est nulle. En effet, on remarque un déclin de moins de 0,40 points par année chez les sujets traités relativement aux sujets non traités mais pour lesquels une pharmacothérapie avait été prescrite. Ce chiffre

augmente à 0,49 lorsque les sujets traités sont confrontés à ceux non traités mais pour lesquels aucune recommandation n'avait été formulée relativement à un traitement par un hypolipémiant. Bien qu'elles soient significatives au niveau statistique, les différences entre les degrés de déclin peuvent être considérées insignifiantes du point de vue clinique.

Les auteurs soulèvent l'importance de prendre en considération la présence possible du biais d'indication dans les études observationnelles et ils soutiennent l'avoir pris en compte en incluant un groupe de comparaison pour lequel une prescription de traitement du cholestérol a été formulée par le médecin traitant mais n'a pas été observée par le patient. Encore une fois, seul un petit nombre de sujets, correspondant à 14% de ceux retenus pour les fins de l'étude de Bernick, ont connu une exposition quelconque aux statines.

Les deux dernières études observationnelles décrites ci-dessous ne démontrent aucune association entre l'exposition aux statines et le risque de démence et de MA.^{156,157} La première, celle réalisée par Zandi et collègues, est une étude de cohorte prospective réalisée dans un comté entier, celui de Cache en Utah.¹⁵⁷ Cette étude fut réalisée en deux vagues, une première permettant le recrutement des sujets et la détermination de leur faculté cognitive, leur prédisposition génétique (la présence de l'allèle $\epsilon 4$ du gène de l'apolipoprotéine E), ainsi que leur exposition médicamenteuse et d'autres variables d'intérêt, et une seconde

vague permettant de déterminer l'incidence de démence ou de MA chez les sujets sains ainsi que la réévaluation de plusieurs des éléments d'information recensés à la genèse de l'étude. Plusieurs analyses ont été mises en place en utilisant premièrement les données de prévalence de démence obtenues durant la première vague et l'exposition courante aux statines. En cohérence avec les résultats décrits dans l'ensemble des études de coupes transversales disséquées précédemment,^{27-30,156} les conclusions de Zandi et collègues ne font pas exception puisqu'elles établissent au moyen de cette perspective transversale de la première vague que l'exposition aux statines réduit significativement le risque de prévalence de la démence d'environ 56%.

Toutefois, lorsque l'analyse de l'issue d'intérêt se concentre sur l'incidence de la démence ou de la MA au moyen de l'information obtenue au cours de la deuxième vague, ni l'exposition antérieure ni même celle observée à la deuxième vague ne génère de ratios de risque, suggérant un effet protecteur contre la démence. Les auteurs, par le recours à ce devis prospectif et par la comparaison qu'ils ont pu faire avec les résultats de l'analyse de coupe transversale, croient avoir circonscrit le biais d'indication dans une forte mesure. On doit toutefois reconnaître, encore une fois, que le nombre de sujets dans certaines cellules du tableau deux par deux est faible puisqu'il est mentionné dans l'étude de Zandi que, pour l'analyse prospective, on ne disposait que de 66% de probabilité de produire des résultats statistiquement significatifs lorsque l'on considérait un scénario hypothétique dans lequel

l'exposition aux statines réduirait de 50% le risque de développer une démence.

L'étude de Rea et collègues¹⁵⁶ ressemble en plusieurs points à celle de Zandi et collègues.¹⁵⁷ C'est une étude de cohorte, comptant à la base 2 798 participants ne présentant pas les signes et symptômes caractéristiques de la démence, dont le plan d'analyse principal prévoyait un modèle de risque proportionnel de Cox. Les auteurs ont également effectué une analyse de régression logistique sur les données de coupe transversale afin de vérifier la concordance des résultats de cette dernière analyse avec ceux issus des devis d'étude cas-témoins publiés antérieurement. Tout comme Zandi, les résultats de cette étude sont négatifs en ce qui concerne l'analyse principale. Toutefois, ils démontrent que, tout comme les études publiées antérieurement, le devis cas-témoins dans lequel l'exposition est évaluée de façon transversale (exposition courante vs aucune exposition) fournit des conclusions suggérant une relation négative entre l'exposition aux statines et la survenue de la démence. Rea et collègues fustigent les travaux sur le sujet réalisés antérieurement en les soupçonnant d'être biaisés à plusieurs égards surtout par le biais d'indication. Bien que n'ayant pas relevé d'effet en fonction de l'importance de la dose cumulative de statine utilisée, les auteurs reconnaissent qu'une exposition à cette classe de médicaments soutenue et initiée tôt dans la vie adulte pourrait être capitale afin de dégager un effet protecteur. Leur cohorte ne présentait ni une longueur de

suivi adéquate (5 ans), ni des conditions d'inclusion relativement à l'âge des participants convenables (75 ans en moyenne) pour vérifier cette hypothèse.

Les résultats négatifs publiés dans les études pharmaco-épidémiologiques plus récentes^{154,156,157} présentant moins de failles méthodologiques que leur prédécesseurs, ont été appuyés par les résultats de quelques études ECC qui, dans l'ensemble, ont formulé la conclusion que l'exposition aux statines ne dégageait aucun effet de protection contre le déclin des facultés cognitives.¹⁵⁸⁻¹⁶⁰ Toutefois, dans ces ECC, la plus longue période de suivi était de 5 ans¹⁵⁹ et bien qu'une d'entre elles comptaient 20 536 participants,¹⁵⁹ aucune n'avait établi comme objectif principal de démontrer de façon concluante que l'exposition aux statines pouvait réduire les déficits cognitifs ou les prévenir.

Cependant, une étude ECC pilote récente, l'étude ADCLT, analysant la participation de 63 sujets, suggère que le recours à une statine, l'atorvastatine, à raison d'une dose de 80 mg par jour sur une période d'un an, atténue les symptômes cognitifs et comportementaux chez des sujets souffrant d'une démence de type Alzheimer de grade léger à modéré tel que diagnostiquée selon les critères émis par le *National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke—the Alzheimer's Disease and Related Disorders Associations*.¹⁶¹ Les données de l'étude ADCLT ont été examinées davantage pour découvrir qu'un impact plus positif sur la cognition et le comportement est obtenu chez les sujets qui présentent l'allèle ε4 du gène de

l'apolipoprotéine E.¹⁶² Malgré ces pistes encourageantes, on est toujours en attente de la conclusion d'un ECC tel que l'étude LEADe¹⁶³ comptant recruter 600 sujets et devant fournir l'une des clés importantes de l'énigme quant à l'association entre statines et développement de la MA.

En somme, l'évidence est partagée sur la question de l'effet des statines sur l'incidence de la MA ou de la démence et sur l'habileté de cette classe de médicaments à prévenir les déficits cognitifs. Les études pharmaco-épidémiologiques plus récentes, et aussi de meilleure qualité, fournissent une image neutre de l'association entre l'exposition aux statines et la survenue de la démence. Toutes ces études présentent tout de même de nombreux défauts qui ouvrent la porte à d'autres explorations de nature pharmaco-épidémiologique pour alimenter le débat en cours, d'ici à ce que nous assistions à la conclusion d'importantes études ECC.

4.6. Sommaire du chapitre

La MA est une démence dégénérative dont les fardeaux clinique, socio-économique et émotif sont d'une ampleur considérable. Bien que les gens semblent préférer être ouvertement informés s'ils devaient souffrir de la MA,¹⁶⁴ il demeure qu'un tel diagnostic a de lourdes conséquences pour celui qui en souffre et pour l'aidant naturel qui veillera sur le bien-être relatif de ce patient. Bien que l'on n'étiquette pas à la légère ceux qui souffrent de la MA, le

nombre de patients atteints de cette maladie progresse constamment puisque, compte tenu de l'augmentation de l'espérance de vie, on dénombre sûrement de plus en plus de cas prévalents et incidents au Canada depuis la réalisation du CSHA au début des années 90.

Malheureusement, les seules pharmacothérapies homologuées pour le traitement de la MA ne permettent pas de guérir cette maladie. Ils ne font que ralentir la vitesse à laquelle les dispositions cognitives des sujets se détériorent. D'où l'intérêt pour la découverte de traitements qui réussiraient à prévenir la démence, ou même à ralentir davantage la détérioration de l'état qu'elle engendre chez le patient.

Plusieurs études observationnelles ont contribué à alimenter les espoirs de découvrir ces traitements curatifs. Les AINS et l'HTS ont été longtemps pressentis à ce rôle. Toutefois, à la lumière des plus récentes ECC publiées, la plupart des experts s'entendent pour dire que les preuves sont insuffisantes pour permettre de croire à l'efficacité de ces classes de médicaments en prévention et en traitement de la MA.

Les statines ont fait l'objet d'une dizaine d'études observationnelles à ce jour sur le rôle qu'elles pourraient jouer pour prévenir la MA. En plus de nombreux courants spéculatifs démontrant la plausibilité biologique du mécanisme d'action par lequel les statines interviendraient pour prévenir la MA, la

majorité des études observationnelles ont fourni une évidence positive quant à cet enjeu. On a établi toutefois, au cours de ce chapitre, que cette littérature pharmaco-épidémiologique comportait de multiples failles et que les études plus récentes, et aussi plus robustes, bien qu'elles doivent être interprétées elles aussi avec réserve, concluaient à l'absence d'association entre l'exposition aux statines et la survenue de la démence ou de la MA. On remarque dans ces études que, en contraste avec les études positives, l'exposition aux statines varie en fonction du temps et que dans certaines d'entre elles, lorsque les auteurs ramènent la catégorisation de l'exposition sur un plan transversal (exposition courante), les résultats deviennent alors cohérents avec la génération des études suggérant que les statines protègent contre la démence et la MA. Ceci nous porte à soupçonner que le biais d'indication a exercé des effets non négligeables sur la plupart des études cas-témoins rendant leurs conclusions discutables.

Toutefois, les études négatives, présentant des devis de type cohorte, ne jouissent malheureusement pas de tailles d'échantillons très importantes et elles sont également contraintes à des périodes d'observation de l'exposition qui ne dépassent pas un maximum absolu de dix années. Compte tenu des conclusions tirées des résultats négatifs des analyses secondaires des ECC, ces études observationnelles partagent avec cette littérature expérimentale embryonnaire une incapacité d'évaluer l'effet de l'exposition précoce aux statines.

Cette thèse proposera donc, à la lumière des apprentissages faits au fil des chapitres précédents, des hypothèses de travail ainsi qu'une méthodologie et l'application de cette dernière de façon à suppléer aux failles et à ajouter un complément d'information à ce débat sur le rôle des statines en MA, information jugée nécessaire d'ici à ce que les résultats des ECC, édifiés principalement pour répondre à cette fin, deviennent disponibles.

5. HYPOTHÈSES DE TRAVAIL ET OBJECTIFS

À la lecture de la littérature pharmaco-épidémiologique cumulée dans divers champs thérapeutiques, en comparaison avec les ECC édifiés pour répondre à des questions similaires à ces études observationnelles, de nombreux chercheurs, cliniciens et décideurs en matière de politiques de santé ont exprimé d'importantes réserves relativement à la validité interne des études observationnelles. Bien que plusieurs catégories de biais puissent être pointées du doigt par ceux qui critiquent les conclusions des études observationnelles, il demeure que celui lié à la présence de variables de confusion, non-observables ou pauvrement observées, est l'une des failles principales de ces devis de recherche. La littérature sur les effets cardiovasculaires de l'HTS est un cas d'exemple persuasif à cet effet.

Bien que de multiples méthodes aient été proposées pour corriger les défaillances liées à la présence du biais de confusion, l'évaluation de ces méthodes semble suggérer qu'aucune d'entre elles n'a su ni ajuster statistiquement avec fiabilité ce problème, ni mitiger par extension les failles qui en découlent et qui influencent les résultats. Le courant littéraire nous informant sur la relation hypothétique entre l'exposition aux statines et la survenue de la MA ne semble pas exempt de ces problèmes méthodologiques tel qu'en fait foi la revue, dans le chapitre précédent, des études publiées sur le

sujet. De multiples pistes laissent croire qu'il faut faire preuve de plus d'ardeur afin de circonscrire le biais de confusion lié à l'indication.

5.1. Hypothèses

Dans le contexte de l'utilisation des statines et de leur possible rôle préventif dans le développement de la démence de type Alzheimer, **on formule les hypothèses suivantes :**

1. **Que le biais d'indication est un problème majeur dans les études observationnelles concernant la MA :**

a. Il émane d'une part de la présomption que le médecin qui traite une personne souffrant de problèmes cognitifs, même légers, hésitera probablement à entreprendre, ou songera peut-être même à suspendre, la gestion d'une hyperlipidémie concomitante chez son patient. Cette hypothèse est construite sur la base de plusieurs observations qui se résument comme suit :

i. Les sujets souffrant de plusieurs comorbidités encourent un risque plus important que ne soit déployée aucune stratégie pharmacologique de redressement contre certaines de leurs maladies. Il a été démontré chez des sujets de plus de 65 ans souffrant d'une maladie chronique, qu'il était plus probable d'être sous-traité

d'un point de vue pharmacologique pour une affliction co-existante non directement reliée à cette maladie chronique.¹⁶⁵

- ii. Spécifiquement en matière de traitement des taux sériques de cholestérol par des statines, à mesure que l'âge augmente et que le risque de survenue d'événements cardiovasculaires et la probabilité de décès s'accroissent, la probabilité de traitement fléchit considérablement.¹⁶⁶ Cette dernière peut être caractérisée de sous-optimale chez les gens âgés, compte tenu de l'évidence incontestable des bénéfices cardiovasculaires dérivés de l'utilisation des statines.¹³²⁻

¹³⁶ La sous-optimalité croît à mesure que les sujets gagnent en âge.

- iii. Par extension, le traitement des sujets souffrant de démence par des statines fait probablement l'objet d'un questionnement de la part du clinicien,¹⁴⁶ puisqu'on sait que les atteintes cognitives sont associées à une observance thérapeutique défailante,^{147,148} à une espérance de vie écourtée,^{84,149} et donc à des bénéfices dérivés des statines qui doivent être escomptés. D'autant que d'un point de vue éthique, le fait d'augmenter l'espérance de vie d'une personne souffrant de démence

pourrait infliger à cette dernière plus de tort que de bien.¹⁵⁰

b. Il provient aussi de la présomption que l'individu qui souffrira de démence dans le futur pourrait présenter, bien en aval du diagnostic de la MA, des déficiences cognitives insuffisamment graves pour qu'elles interfèrent sensiblement dans ses activités de la vie courante ou pour qu'elles mènent à une investigation dont l'issue sera un diagnostic de la MA, mais suffisamment importantes pour qu'au cours de cette phase de prodrome de la maladie, un sujet tel s'auto-exclut d'un traitement hypolipémiant, sa mémoire incertaine le menant à sous-optimiser l'utilisation de sa thérapie ou, tout simplement à l'interrompre définitivement. Cette hypothèse est construite sur la base de plusieurs observations qui se résument comme suit :

i. Certaines études tendent à démontrer que de pauvres aptitudes linguistiques et mentales tôt dans l'existence d'un individu, influenceront positivement ses chances de développer une démence.^{23,24}

ii. Il a été établi que des sujets de plus de 65 ans ne souffrant pas de démence et dont le niveau littéraire était plus faible, tout en comptant sur un degré relativement élevé de scolarisation, présentaient des déficits cognitifs plus importants.¹⁶⁷ Puisque les déficits cognitifs sont

associés à des degrés d'observance thérapeutique sous-optimaux,^{147,148} on peut supposer un déficit d'exposition aux statines chez un tel groupe de sujets âgés.

2. Que les études observationnelles publiées à ce jour comportent d'importantes lacunes :

a. Elles sont engendrées par des devis où l'ajustement est inadéquat pour contrer le biais d'indication. Cette hypothèse est construite sur la base de plusieurs observations qui se résument comme suit :

i. La majeure partie des études qui ont évalué l'exposition aux statines de façon transversale ont démontré une association négative entre l'usage courant de statines et la survenue de la MA.²⁶⁻³⁰ Compte tenu des résultats présentés en guise de support à l'hypothèse 1-a, il y a fort à parier que la proximité du diagnostic d'une démence influence négativement la probabilité que soit prescrite une statine ou un autre type d'hypolipémiants. Conséquemment, les cas devraient exhiber une exposition courante aux hypolipémiants systématiquement moins importante que les témoins, ce qui pourrait avoir biaisé les résultats de ces études vers

des conclusions amplifiant l'effet protecteur potentiel des statines.

- b. Ces lacunes sont manifestes pour certains devis où l'ajustement jugé adéquat pour le phénomène de biais d'indication, a malencontreusement engendré des faiblesses à d'autres égards. En fait, la plupart des études de cohorte ont démontré l'absence d'association entre l'utilisation de statines et la survenue de la MA,^{154,156,157} mais bien que leurs cadres méthodologiques semblent avoir été parmi les plus robustes, ces études :
- i. comportent des périodes d'observation de l'exposition relativement courtes, qui font appel à la mémoire des sujets ou à celle de leur entourage. Conséquemment, l'effet de l'exposition cumulative aux statines qui se serait manifesté tôt dans la vie des sujets n'aurait pu être évalué et l'exposition pourrait avoir été mal classée dans certains cas.
 - ii. observent des sujets relativement âgés à l'entrée dans la cohorte, ce qui peut également impliquer une sous-représentation de sujets plutôt jeunes ayant recours à une statine.
 - iii. présentent potentiellement un biais de sélection lors du recrutement prospectif des individus qui seront ultérieurement suivis. Une participation volontaire dans

les cohortes pourrait favoriser le recrutement de sujets relativement sains et autonomes, ou dont l'encadrement familial est avantageux. Ces facteurs peuvent être corrélés avec de plus fortes probabilités d'exposition tardive chez les cas. Sinon, l'exposition aux statines à un âge tardif peut être un indice de maladie cardiovasculaire avancée et un tel stade de maladie peut amplifier les facteurs de risque, tel la survenue d'événements cérébrovasculaires, qui prédisposent à la démence.^{130,168}

- iv. Finalement, la complexité et les coûts exorbitants qu'implique le suivi d'une cohorte expliquent sûrement le caractère anémique que présentent les tailles des échantillons des études. Surtout à l'étude des cas combinant à la fois la survenue clinique de MA et l'exposition aux statines.

5.2. Objectifs

Conséquemment, cette thèse propose l'étude de la relation entre l'exposition aux statines et la survenue de la démence de type Alzheimer au moyen d'un devis cas-témoins intra-cohorte qui, pour répondre aux impératifs de prudence à l'égard du biais d'indication, utilise une cohorte de sujets dont tous les participants sont exposés aux statines. Ainsi, au lieu d'exprimer le risque de

MA relativement à des sujets qui ne font aucun usage de statine comme dans la plupart des études, (objectif **A**) des degrés d'intensité d'exposition variables seront exprimés pour différents groupes de sujets et seront mis en comparaison avec des sujets dont l'utilisation de statines se répertorie comme étant la plus faible. Cette démarche augmente les chances que tous les sujets souffrent d'hyperlipidémie et donc devrait minimiser le problème de biais d'indication.

De plus, pour réaliser cette étude, on compte sur l'utilisation de bases de données administratives dans lesquelles figure, sur des périodes pouvant aller jusqu'à 20 ans, une forte proportion des médicaments dont la population fait usage. Donc, ce devis permettra de combler les lacunes proposées dans les études publiées à ce jour, et liées au manque de profondeur dans l'évaluation de l'exposition dans le temps, à la faible durée du suivi des sujets, à l'âge tardif de ces derniers au moment de leur inclusion dans la cohorte et à la petitesse de la taille de l'échantillon.

Pour mettre le devis principal en perspective quant aux rôles que peuvent jouer le biais d'indication et la richesse de l'horizon desquels on extrait l'information sur l'exposition aux statines, on conduira, suite à la réalisation de l'objectif **(A)**, deux autres analyses. La première, l'objectif **(B)**, consistera en une analyse cas-témoins au sein de la même cohorte d'utilisateurs de statines mais en calculant cette fois l'exposition cumulative totale sans comptabiliser l'utilisation de statines faite au cours de l'année qui précède la date de référence. La seconde,

l'objectif (C), répliquera au sein de la cohorte d'utilisateurs de statines un devis cas-témoins dont l'exposition des sujets sera de nature plus contemporaine puisqu'elle sera inférée sur la base de l'information disponible pour l'année qui précède la date de référence. Ainsi, on devrait reproduire, à peu de chose près, les conclusions qu'une étude cas-témoins prévoyant l'évaluation de l'exposition de façon transversale aurait obtenues.

On croit que les risques relatifs dérivés de (A) seront inférieurs à l'unité indiquant qu'une exposition plus importante aux statines protège contre la survenue de la MA. On croit toutefois que le degré de protection observé à partir de (A) sera supérieur à celui qu'on dérivera de (B). Par contre, on suspecte que les risques relatifs exprimés en (B) et en (A) seront de loin supérieurs à ceux exprimés en (C). En somme, on s'attend à ce que l'effet protecteur lié à l'intensité d'exposition aux statines soit maximal en (C) et minimal en (B) de sorte que, de façon générale, les rapports de cotes en (C) devraient être inférieurs à ceux en (A), qui eux-mêmes devraient être inférieurs à ceux en (B).

6. MÉTHODOLOGIE

6.1. Source de données

L'analyse de l'association entre l'exposition aux statines et le risque de survenue de la MA est entreprise au moyen des bases de données administratives assemblées par la Régie de l'assurance-maladie du Québec (RAMQ). Les bases de données de la RAMQ incluent des fichiers sur les bénéficiaires du régime d'assurance publique de médicaments et de soins médicaux, sur les prescriptions assurables de pharmacothérapies remises en pharmacie, et sur les services médicaux rendus aux bénéficiaires par les médecins de première ligne et les spécialistes. Tous ces fichiers contiennent une clé d'identification unique à chacun des bénéficiaires qui permet de lier l'information entre les trois sources de données décrites ci-haut. Par conséquent, on est en mesure d'apprécier, pour chaque bénéficiaire du régime, son utilisation de services médicaux et pharmaceutiques dans le temps. Cette information individuelle peut remonter à aussi tôt que 1983 et elle est disponible tant et aussi longtemps que l'utilisation des ressources capturées dans les bases de données survient à un moment où l'individu est admissible aux bénéfices qu'offre le programme public d'assurance.

L'admissibilité au programme public de soins médicaux est universelle, et depuis le 1^{er} novembre 1970, toute personne établie au Québec est couverte

par le régime d'assurance maladie qui prévoit la gratuité de la majeure partie des soins médicaux disponibles sur le territoire.

En ce qui concerne le régime d'assurance médicaments, le Ministère de la santé et des services sociaux du Québec l'a conçu afin que tous les citoyens québécois bénéficient d'un accès raisonnable et équitable aux médicaments requis par leur état de santé, et ce, peu importe leur situation financière. En fait, depuis 1997, tous les Québécois doivent être couverts par un régime d'assurance médicaments, que celui-ci prenne la forme d'un régime privé d'assurance collective ou qu'il soit public. Ceux qui, généralement, bénéficieront du régime public depuis 1997, et donc pour lesquels de l'information sera disponible quant à leur utilisation de médicaments pour les fins de cette étude, sont les personnes de 65 ans et plus, les prestataires de l'assistance-emploi (aide sociale), les personnes qui n'ont pas accès à un régime privé et les enfants des personnes assurées par le régime public. Avant 1997, seuls les individus ne disposant pas d'un programme privé d'assurance collective et ne répondant à aucun des autres critères d'inclusion énumérés précédemment pouvaient participer au régime public d'assurance médicaments.

De façon générale, les personnes couvertes par le régime public doivent payer une prime, qu'elles achètent ou non des médicaments. À titre d'exemple, le

montant de la prime annuelle calculée pour la période du 1er juillet 2006 au 30 juin 2007 varie de 0 \$ à 538 \$ par adulte selon le revenu familial net. Certaines personnes assurées par le régime public sont exemptées du paiement de la prime. Il s'agit des enfants des personnes assurées, des prestataires de l'aide sociale et des personnes de 65 ans et plus qui reçoivent le montant maximal du Supplément de revenu garanti (SRG) pendant toute l'année d'imposition. Certains frais de coassurance doivent être assumés par le bénéficiaire. À ce jour, ces frais varient entre 25% et 29% du coût des médicaments dispensés en fonction du statut du bénéficiaire et ils sont assujettis à un maximum mensuel qui lui aussi varie selon la condition socio-économique du prestataire.

Les statines font partie intégrante de la liste des médicaments remboursés par le régime public d'assurance médicaments du Québec depuis l'inscription d'une première molécule, la lovastatine, en janvier 1989.

6.2. Devis principal de l'étude – Objectif A

C'est une étude rétrospective, cas-témoins, intra-cohorte. La cohorte établie pour conduire l'analyse cas-témoins en est une qui n'est composée que d'utilisateurs de statines, indépendamment de l'intensité d'emploi recensée pour cette classe de médicaments.

Les sujets présentant un degré faible d'exposition aux statines constituent le groupe de référence auquel on compare, afin d'estimer le risque relatif de survenue de la MA, les sujets dont le degré d'exposition à ce type d'hypolipémiant se qualifie de modéré et d'élevé. Nous croyons que l'application de cette restriction lors de l'inclusion des sujets dans la cohorte, par opposition à l'utilisation d'une autre méthode de correction pour le biais de confusion telle la technique des variables instrumentales ou l'indice de propensité, permet d'atténuer de façon efficiente le biais d'indication. Nous croyons que tous les sujets de la cohorte étudiée ont en commun une pathologie de dyslipidémie puisque l'intention de traitement au moyen d'une statine est relevée au moins une fois au cours de la période d'observation des participants de la cohorte. Sachant que les statines sont toutes homologuées et majoritairement prescrites pour le contrôle de la dyslipidémie, les sujets de la cohorte devraient tous présenter des caractéristiques relativement homogènes quant à leur état cognitif et de santé cardiovasculaire au moment de leur inclusion dans la cohorte. D'autant que pour l'analyse cas-témoins, un processus d'appariement rigoureux, décrit plus en détail dans les sections qui suivent, est appliqué pour accroître l'homogénéité des groupes comparés. On formule le postulat que tous les participants à la cohorte ont été sélectionnés par leur médecin, à un certain moment, pour dériver les bienfaits d'une statine en terme de prévention d'événements cardiovasculaires par le contrôle de leur dyslipidémie.

6.2.1. Critères d'inclusion dans la cohorte d'utilisateurs de statines

La population à partir de laquelle la cohorte d'utilisateurs de statines a été assemblée est composée d'un échantillon aléatoire constitué de 10% des bénéficiaires du régime public d'assurance médicaments du Québec, tel qu'admissibles en date du 1^{er} juillet 2000.

De cet échantillon étudié rétrospectivement, on a retenu les sujets auxquels un pharmacien a remis, pendant la période qui s'étale du 1^{er} janvier 1983 au 30 juin 2003, au moins un médicament appartenant à la classe des statines préalablement prescrit par un médecin. La date de la première remise d'une statine constitue la date d'entrée du sujet dans la cohorte.

Plus précisément, on compte parmi les statines accessibles aux bénéficiaires du régime d'assurance médicament, la lovastatine, la pravastatine, la simvastatine, la fluvastatine et l'atorvastatine. La première statine à faire son entrée sur le formulaire publique a été la lovastatine accessible dès janvier 1989. L'échantillon à la source de l'assemblage de la cohorte d'utilisateurs de statines prit forme en 1983, ceci permet d'observer la remise de toutes les statines énumérées ci-haut dès le premier moment de leur inscription sur la liste des médicaments remboursés. Il est à noter que les bénéficiaires du régime d'assurance médicaments du Québec ont toujours profité d'un accès sans condition à toutes les statines.

6.2.2. Définition des cas de MA

La démarche employée pour définir les cas qui souffrent de la MA a été de tirer parti du signal que donne la remise en pharmacie d'un médicament homologué et utilisé pour le traitement de l'Alzheimer, soit un des ICh qui figurent sur la liste des médicaments remboursés au formulaire public. Pour être considéré comme un cas, les sujets présents dans la cohorte d'utilisateurs de statines doivent compter au moins un épisode de remise en pharmacie d'un ICh. La date à laquelle cet ICh est remis est qualifiée de date de début de la pharmacothérapie contre l'Alzheimer pour chacun des cas et représente un repère de la survenue ou de l'incidence de la démence de type Alzheimer. Cette date constitue la date de référence des sujets à l'étude.

On formule le postulat qu'au sein de la population de bénéficiaires du régime d'assurance médicaments du Québec, les ICh sont utilisés chez des individus souffrant de déficits cognitifs reliés à un diagnostic de MA dont la performance sur l'échelle MMSE se situe entre 10 et 26 points. On croit que le signal de remise en pharmacie d'un médicament appartenant à la classe des ICh dénote un effort suffisamment important d'évaluation et de diagnostic de la part du médecin traitant pour que la prescription s'y rapportant corresponde, dans la majeure partie des cas, aux critères de remboursement et d'approbation réglementaires des ICh énoncés par les autorités compétentes. Rappelons d'ailleurs qu'au Québec, pour que la première prescription d'un ICh soit

remboursée par le régime public d'assurance médicaments, le médecin prescripteur doit certifier que son patient a obtenu un pointage entre 10 et 26 sur l'échelle MMSE (atteinte modérée à légère) et il doit communiquer les résultats d'une évaluation des atteintes cognitives du patient selon le domaine intellectuel, les domaines du tempérament, du comportement, de l'autonomie et des interactions sociales. Ces conditions de remboursement sont en vigueur depuis le 1^{er} avril 2000, date à compter de laquelle le premier ICh, le donépézil (Aricept^{MC}), fut inscrit au formulaire provincial en tant que médicament d'exception.

Les cas de MA ont été reconnus au cours d'une période s'échelonnant entre le 1^{er} avril 2000 et le 30 juin 2003. Au cours de cet intervalle, suite à l'inscription du donépézil, se sont ajoutées à la liste de médicaments remboursés d'autres préparations appartenant à la classe des ICh, telles que la galantamine (Réminyl^{MC}) et la rivastigmine (Exelon^{MD}). Les mêmes critères de remboursement énoncés précédemment s'appliquent à l'ensemble des ICh.

Pour être inclus dans l'analyse cas-témoins, les sujets de la cohorte auxquels a été remis un ICh doivent également, au moment de la date de remise, être âgés de 40 ans ou plus et avoir bénéficié d'une période de couverture d'assurance médicaments d'au moins une année au sein du régime public immédiatement avant la date de remise du premier ICh. Pour être en mesure d'appliquer ce dernier critère de sélection, on a effectué pour chaque cas potentiel le calcul de

leur période d'admissibilité ininterrompue au programme d'assurance médicaments parrainé par le gouvernement du Québec. C'est au cours de cette période ininterrompue qu'ont été dérivées certaines variables telles que l'exposition aux statines, dont la valeur est fonction du temps puisqu'elle est catégorisée en fonction de la somme des jours de traitement enregistrés au cours de la période d'observation.

6.2.3. Sélection des témoins

On a assigné à chacun des cas retenus un maximum de quatre sujets témoins. Ces témoins ont été choisis aléatoirement et ils ont été appariés au cas en fonction de la durée de leur période d'éligibilité ininterrompue au programme d'assurance médicaments en permettant une marge de grâce de plus ou moins 30 jours, et en fonction de la date à laquelle ils ont été inclus dans la cohorte d'utilisateurs de statines en permettant cette fois une marge de grâce de plus ou moins 60 jours. Les témoins ont été retenus si, et seulement si, ils ne présentaient aucun code de diagnostic ICD-9 se rapportant à la démence (290.x, 331.0, 331.2ⁱⁱⁱ) auquel serait associée l'obtention d'un service médical, peu importe la nature de ce service. Ils ne devaient également jamais avoir reçu de médicaments appartenant à la classe des ICh avant la date de référence imputée. Les conditions d'inclusion s'appliquant aux cas reliées à l'âge et à la

ⁱⁱⁱ Codes ICD-9 290.0 - *senile dementia*, 290.1 - *pre-senile dementia*, 290.2 - *senile dementia with delusional or depressive features*, 290.3 - *senile dementia with delirium*, 290.4 - *arteriosclerotic dementia*, 290.8 - *other specified senile psychotic conditions*, 290.9 -

période d'admissibilité s'appliquent dans la même mesure aux témoins. Dans une situation où aucun témoin ne répond aux critères d'inclusion spécifiés ci-haut, le cas est exclu de l'analyse.

6.2.4. Comptabilisation de l'exposition

L'historique d'exposition des cas et des témoins aux statines est évalué au cours de la période *ex ante* à la date de référence et pendant laquelle l'admissibilité du sujet au programme d'assurance médicaments parrainé par le secteur public québécois est ininterrompue. Chez certains sujets, cette période ininterrompue d'admissibilité peut conférer à leur période d'observation une durée pouvant atteindre 20 ans.

L'exposition totale des cas et des témoins est comptabilisée en effectuant la somme des durées prévues de chaque prescription de statines tel qu'enregistré à chaque prescription faite par le médecin et reçue en pharmacie. La somme des jours d'exposition ainsi obtenue est par la suite catégorisée en tertile. Le tertile inférieur dénote une exposition aux statines relativement faible alors que l'intensité d'exposition associée au tertile supérieur est jugée relativement élevée. Le groupe se situant entre les tertiles inférieur et supérieur compte une intensité d'exposition aux statines que l'on qualifie de moyenne.

Un processus similaire de comptabilisation de l'exposition est entrepris pour l'usage enregistré d'agents hypolipémiants n'appartenant pas à la classe des statines, les AHNS. Cette classe de médicaments compte dans ses rangs des molécules telles que le fénofibrate, le besafibrate, le gemfibrozil, le clofibrate, la niacine, la cholestyramine et le colestipol. Des variables d'intensité d'exposition aux AHNS sont utilisées entre autre comme covariables dans les modèles de régression spécifiées pour évaluer la relation entre l'exposition aux statines et la survenue de la MA.

6.2.5. Analyses statistiques

Avant d'être prêt à entreprendre des analyses statistiques poussées des données administratives maintenues par la RAMQ, un travail colossal de nettoyage et d'encodage des données et des variables doit être réalisé. C'est au moyen du progiciel statistique Stata version 8.0 (StataCorp, College Station, TX) que ces travaux ont été réalisés, de même que la conduite de toutes les analyses statistiques décrites plus bas et dont les résultats sont rapportés dans cette thèse. Tous les coefficients estimés sont rapportés accompagnés de leurs intervalles de confiance dont le seuil est fixé à 95%. Les résultats sont donc jugés statistiquement significatifs au seuil de signification de 5% ($P < 0,05$) selon une probabilité critique bilatérale.

Au chapitre de l'objectif principal poursuivi par ce travail, des modèles de régressions logistiques conditionnelles sont mis à contribution afin de comparer les probabilités de survenue de la MA chez les sujets dont l'intensité d'exposition aux statines est relativement faible par rapport aux sujets dont cette même intensité d'exposition est qualifiée de moyenne et d'élevée. Pour tous les modèles, les résultats bruts sont présentés de même que les résultats ajustés pour tenir compte de la présence de divers facteurs de confusion potentiels et d'autres régresseurs tels que l'âge, le sexe, le statut socioéconomique et un indice de la qualité de l'état général de santé estimé au moyen du *Chronic Disease Score (CDS)*.¹⁶⁹ Le processus de calcul du CDS prévoit l'utilisation des données sur la médication remise durant l'année qui précède la date de référence de chacun des sujets. Cet indice a été développé et soumis à un processus de validation pour être utilisé dans le contexte d'étude dont la source d'information provient de bases de données administratives concernant la remise de médicaments. Le CDS peut prendre des valeurs s'échelonnant entre 0 et 35. Une valeur d'indice CDS élevé signifie un état général de santé relativement pauvre en comparaison des cotes inférieures.

Sur la base des enseignements tirés de l'épopée des HTS en prévention de la maladie coronarienne, une variable indiciaire sur le statut socioéconomique des sujets est également prise en compte dans les modèles de régression. Cette variable a été créée au moyen de la catégorie à laquelle souscrit le bénéficiaire au sein du programme d'assurance médicaments. Cette catégorie détermine

l'importance de la prime annuelle versée par le bénéficiaire de même que l'ampleur de la coassurance mensuelle imposée. Par exemple, on ne demandera à un bénéficiaire retirant le maximum d'argent du programme de soutien du revenu garanti (SRG) aucune contribution en termes de prime annuelle et de coassurance mensuelle. Une telle situation laisse présager l'appartenance à un statut socioéconomique peu avantageux. On a donc pu définir quatre groupes de statut socioéconomique (SSE) pour les sujets à l'étude en tirant partie, au moment le plus rapproché de leur date de référence, de la catégorisation à laquelle ils appartenaient en vertu du programme d'assurance médicaments. Ces groupes de SSE se définissent comme suit :

- SSE très faible correspondant à la gratuité de leur participation au régime d'assurance (par exemple sujet de plus de 65 ans recevant le SRG maximal ou personne souscrivant à l'assistance sociale et présentant des contraintes sérieuses à l'emploi)
- SSE faible correspondant à un niveau de contribution financière personnelle faible de la part du bénéficiaire (par exemple sujet de plus de 65 ans recevant le SRG presque maximal)
- SSE moyen correspondant à un niveau de contribution financière personnelle moyen de la part du bénéficiaire (par exemple sujet de plus de 65 ans recevant le SRG partiel)

- SSE élevé correspondant à un niveau de contribution financière personnelle élevé de la part du bénéficiaire (par exemple sujet de plus de 65 ans n'ayant pas droit au SRG)

6.2.6. Sous-analyse concernant l'objectif A - Correction pour le biais de confusion lié à l'observance thérapeutique

L'analyse de sous-groupe décrite dans cette section puise sa justification de la présomption que la méthode déployée pour minimiser le biais d'indication dans l'analyse principale pourrait être la source d'un biais de confusion lié à l'observance thérapeutique. En fait, le degré d'observance thérapeutique pourrait présenter une relation inversement proportionnelle avec la probabilité de survenue de la MA. L'observance thérapeutique élevée étant un indice de bonnes habitudes de vie, on peut en déduire que les sujets prenant assidûment leurs statines, qui appartiennent probablement au tertile d'intensité d'exposition élevée, peuvent manifester une probabilité relativement plus faible de survenue de la MA.

La présence potentielle du biais de confusion lié à l'observance thérapeutique a été minimisée en créant une nouvelle cohorte de sujets qui, cette fois, présentent non seulement un historique d'utilisation de statines mais également des données à l'effet qu'ils auraient fait usage d'AHNS. Cette analyse de sous-groupe utilise la même population source que l'analyse principale mais elle

prévoit cette fois que la date d'entrée dans la cohorte corresponde à une première prescription survenue entre le 1^{er} janvier 1983 et le 30 juin 2003 pour une statine ou une AHNS, l'événement de prescription le plus éloigné dans le temps prévaut comme date d'entrée dans la cohorte.

Cette nouvelle cohorte constitue le nid d'une étude cas-témoins semblable à celle réalisée dans le segment principal de la thèse, exception faite de la présence d'une variable indicielle d'observance thérapeutique parmi les régresseurs. Cet indice d'observance thérapeutique est dérivé de l'historique d'utilisation des AHNS que nous assumons être un excellent repère quant à ce que serait l'observance thérapeutique d'un sujet en général, sans toutefois présenter de corrélation directe avec la probabilité de survenue de la MA.

Dans cet esprit, l'observance thérapeutique a été estimée en faisant le postulat qu'un problème de dyslipidémie requiert une stratégie de traitement ininterrompue la vie durant, à partir du moment où une première prescription pour une AHNS ou pour une statine est formulée. L'indice d'observance thérapeutique a été dérivé en faisant la somme des jours prévus d'utilisation d'AHNS du moment où le sujet fut inclus dans la cohorte jusqu'à sa date de référence. La somme des jours de pharmacothérapie ainsi obtenue a été divisée par le nombre total de jours qui séparent la date d'entrée dans la cohorte de la date de référence, duquel on a retranché le nombre de jours d'utilisation de statines. Cette dernière démarche permet de considérer les changements de

thérapies visant un objectif similaire de contrôle de la dyslipidémie, sans que soit biaisé négativement l'estimateur du degré d'observance pour autant. L'indice d'observance thérapeutique prend donc une valeur entre 0 et 1. Sa valeur est normalisée à 1 dans le cas où l'indice excède l'unité.

6.3. Analyses de sensibilité autour du devis principal (A) – Objectifs (B) et (C)

D'autres analyses secondaires sont prévues afin de tester le postulat que le biais d'indication est bel et bien un problème qui mérite que l'on s'y attarde.

6.3.1. Objectif (B)

À partir de la cohorte principale, une analyse de sensibilité a été réalisée en tronquant du calcul de l'exposition aux statines, l'exposition qui serait survenue dans l'année qui précède la date de référence. L'exposition ainsi diminuée pourrait éviter la comptabilisation d'une exposition qui pourrait être négativement influencée par la survenue imminente de la MA chez les cas. Si le biais d'indication n'est pas un phénomène fortuit, on devrait constater au terme de cette analyse de sensibilité une augmentation des rapports de cotes liés aux tertiles d'exposition aux statines intermédiaire et supérieure comparativement à ceux issus de l'analyse principale.

Cette analyse de sensibilité obéira à un protocole d'analyse statistique cohérent avec celui décrit pour le devis principal et intégrera au sein de la régression logistique conditionnelle les mêmes régresseurs.

6.3.2. Objectif (C)

Par opposition à l'analyse de sensibilité précédemment décrite, une autre analyse est conduite en ne considérant cette fois que l'exposition aux statines survenue dans l'année qui précède la date de référence.

En ce qui concerne l'appariement, celui entrepris pour réaliser l'objectif (A) consistait à harmoniser les témoins et les cas en fonction de leurs dates d'entrée dans la cohorte d'utilisateurs de statines et de la longueur de leur période d'éligibilité ininterrompue au sein du régime d'assurance médicaments. Pour réaliser l'objectif (C), il n'est plus souhaitable d'apparier les témoins aux cas en fonction de ces critères puisque l'on désire répliquer le plus fidèlement possible ce qui aurait été réalisé dans une étude cas-témoins disposant d'une information longitudinale très restreinte (presque transversale) sur l'exposition. On attribue donc aléatoirement aux témoins potentiels des dates de référence qui coïncident avec celles des cas en fonction d'une distribution proportionnelle.

Dans ce devis cas-témoins, on compare ceux qui utilisaient les statines dans l'année antérieure à la date de référence à ceux qui ne faisaient plus usage de cette classe de médicaments. On intègre comme régresseur une variable dichotomique prenant la valeur 1 chez les sujets dont l'exposition aux statines est non-nulle dans l'année avant la date de référence, et zéro pour les autres. Une telle codification de l'exposition rappelle une méthode où la mémoire du sujet est mise à contribution pour l'évaluation transversale de l'exposition aux statines, tel que déployé dans plusieurs devis observationnels dont les conclusions publiées ont été positives.^{25-27,29,30,170}

Une analyse de régression logistique conventionnelle suffira, à laquelle on intégrera des variables explicatives similaires à celles décrites précédemment mais qui seront déterminées, pour celles dont l'évaluation fut longitudinale, au cours de l'horizon de 365 jours qui précèdent la date de référence.

On s'attend à ce que le rapport de cote lié à la variable d'exposition aux statines fournisse le plus fort degré de protection contre la MA dégagé parmi toutes les analyses et sous-analyses entreprises. Un tel résultat supporterait l'hypothèse qu'il y a présence du biais d'indication.

7. RÉSULTATS

7.1. Objectif A

La cohorte composée d'utilisateurs de statines compte 59 053 sujets inclus en fonction de leur première remise de statine tel qu'établi entre le 1^{er} janvier 1983 et le 30 juin 2003. Au cours de la période s'échelonnant du 1^{er} avril 2000 au 30 juin 2003, 4 881 cas de survenue de MA ont été identifiés. Une fois le critère d'exclusion se rapportant à l'impératif de compter au moins une année d'admissibilité continue précédant la date de référence est appliqué, l'échantillon de cas est réduit à 4 848 sujets. Aucun sujet n'est exclu en raison de son âge.

Au cours du processus d'appariement des témoins au cas, 418 (9%) d'entre eux n'ont pu être appariés ce qui réduit finalement la taille de l'échantillon de cas à un total de 4 430 sujets. Ces cas ont été appariés à 14 058 témoins ; 60% des cas ont pu être appariés au maximum prévu de témoins qui est de 4, alors que 12% des cas ont été appariés à 3 témoins, 14% à 2 témoins et enfin, 14% à un seul témoin.

Tel que le Tableau V le présente, relativement aux témoins, les cas ont en moyenne cinq ans de plus, ont des indices CDS plutôt similaires et des périodes d'admissibilité ininterrompue au programme public d'assurance médicaments plus longues d'une centaine de jours. Il est à noter que la moyenne de la durée

d'admissibilité ininterrompue au programme d'assurance médicaments diffère entre les cas et les témoins malgré le fait que ces sujets ont été appariés en fonction de cette variable. Ce résultat s'explique par le fait que les cas n'ont pas tous été appariés à un même nombre de témoins, tel que décrit au paragraphe précédent. La majorité des sujets sont des femmes, comptant pour 66% des cas et pour 60% des témoins. Une plus forte proportion de cas se retrouve dans les couches supérieures de statut socioéconomique relativement aux témoins puisque 94% des cas appartiennent aux niveaux de SSE caractérisés de moyen ou d'élevé, alors que ce ne sont que 82% des témoins qui occupent ces statuts.

Tableau V - Caractéristiques à la date de référence des cas et des témoins provenant de la cohorte d'utilisateurs de statines

	Cas N=4430		Témoins N=14 058	
Âge (ans)				
Moyenne (é.t.)	77,83	(6,17)	72,64	(10,33)
Médiane	77,76		74,64	
Sexe, N (%)				
Homme	1495	(33,7)	5565	(39,6)
Admissibilité continue (jours)				
Moyenne (é.t.)	4746	(1806)	4647	(1916)
CDS				
Moyenne (é.t.)	4,09	(3,17)	4,32	(3,40)
Statut socioéconomique, N (%)				
Très faible	35	(0,8)	1291	(9,2)
Faible	235	(5,3)	1276	(9,1)
Moyen	1897	(43,1)	5256	(37,6)
Élevé	2219	(50,5)	6166	(44,1)
Exposition				
Statine, N (%)	4430	(100)	14 058	(100)
AHNS, N (%)	1035	(23,4)	3558	(25,3)
Observance AHNS, % (é.t.)	39,0	(35,2)	45,9	(36,7)
Nombre de jours moyens d'exposition aux statines (% de jours d'exposition)				
Tertile d'exposition faible	221	(6,5)	228	(7,1)
Tertile d'exposition moyenne	1032	(29,6)	1044	(31,9)
Tertile d'exposition élevée	2545	(56,9)	2577	(58,7)

AHNS: agents hypolipémiants n'appartenant pas à la classe des statines ; CDS: chronic disease score ; é.t.: écart type

On remarque également dans le Tableau V que la durée de traitement par des statines varie en moyenne au sein de la cohorte entre 0,6 (221 jours) et 7,1 ans (2577 jours). Pour tous les degrés d'exposition ordonnés en tertiles, on constate que la durée moyenne d'exposition aux statines est légèrement plus courte chez les cas que chez les témoins. En ce qui concerne l'exposition aux AHNS, environ le quart des sujets a été exposé à ces agents et une proportion inférieure de deux points de pourcentage chez les cas que chez les témoins a été exposée

à cette pharmacothérapie au cours de leur période d'observation. Parmi les cas et les témoins qui ont été exposés aux AHNS, le degré d'observance thérapeutique des témoins semble être plus élevé de 18% que celui des cas.

Au chapitre de la probabilité de survenue de la MA, le Tableau VI présente les résultats bruts et ajustés. On découvre dans la colonne de résultats bruts (première colonne) que, relativement aux sujets qui présentent un degré d'exposition aux statines correspondant au tertile inférieur, le rapport de cote (RC) associé à la survenue de la MA chez les sujets moyennement exposés aux statines se situe en-deçà de l'unité, en présentant toutefois un intervalle de confiance qui mène à conclure que ce coefficient n'est pas statistiquement significatif (RC brut 0,92 [IC à 95%; 0,83 – 1,01]). Par ailleurs, les chances de survenue de la MA sont réduites de 22% chez les sujets dont le degré d'exposition aux statines est catégorisé comme élevé, toujours relativement au tertile inférieur d'exposition (RC brut 0,78 [IC 95%; 0,70 – 0,87]).

Tableau VI - Résultats bruts et ajustés de régressions logistiques conditionnelles sur la probabilité de développer la MA au sein d'une cohorte d'utilisateurs de statines

	Rapports de cotes bruts N = 18 488	[IC à 95%]	Rapports de cotes N = 18 284	[IC à 95%]
Âge				
40 - 69			Ref.	
70 - 79			6.53	[5,20 ; 8,20]
80 - 89			16.16	[12,45 ; 20,97]
90+			15.16	[10,55 ; 21,77]
Sexe				
Femme			Ref.	
Homme			0.81	[0,75 ; 0,88]
CDS				
			0.98	[0,97 ; 0,99]
Statut socioéconomique				
Très faible			Ref.	
Faible			1.28	[0,89 ; 1,85]
Moyen			1.39	[0,98 ; 1,99]
Élevé			1.43	[1,00 ; 2,04]
Tertiles de jours cumulatifs D'exposition aux statines				
Exposition faible	Ref.		Ref.	
Exposition moyenne	0,92	[0,83 ; 1,01]	0,94	[0,85 ; 1,05]
Exposition élevée	0,78	[0,70 ; 0,87]	0,84	[0,75 ; 0,94]
Tertiles de jours cumulatifs D'exposition aux AHNS				
Exposition nulle			Ref.	
Exposition faible			0,95	[0,83 ; 1,09]
Exposition moyenne			0,98	[0,85 ; 1,12]
Exposition élevée			0,88	[0,76 ; 1,01]

AHNS: agents hypolipémiants n'appartenant pas à la classe des statines; CDS: chronic disease score; IC: intervalle de confiance

Lorsque le modèle de régression logistique conditionnelle est ajusté pour la présence de multiples covariables, l'effet brut relevé précédemment qui caractérise le tertile supérieur d'exposition aux statines diminue à 16% les chances de survenue de la MA comparativement aux sujets dont l'exposition aux statines se situe à la hauteur du tertile inférieur (RC ajusté 0,84 [IC 95%; 0,75 – 0,94]). Tout comme dans le modèle brut, le tertile d'exposition moyenne demeure non significatif dans la régression qui comporte des ajustements (RC ajusté 0,94 [IC 95%; 0,85 – 1,05]). Parmi les régresseurs introduits dans l'analyse, on remarque, en cohérence avec certains des facteurs de risque de MA revus au chapitre 4, que l'âge influence positivement les chances de survenue de la démence et que le fait d'appartenir au genre masculin protège contre la MA (RC ajusté 0,81 [IC 95%; 0,75 – 0,88]). En ce qui concerne l'état général de santé tel qu'apprécié au moyen du CDS, on constate que pour chaque point de pourcentage incrémental que prend le CDS, marquant un état de santé qui en apparence se détériore, la probabilité de survenue de la MA décroît de 2% (RC ajusté 0,98 [IC 95%; 0,97 – 0,99]). Parmi les divers degrés socioéconomiques étudiés, seule l'appartenance à un statut socioéconomique élevé est associée positivement et significativement aux chances de survenue de la MA relativement à la couche la plus défavorisée (RC ajusté 1,43 [IC 95%; 1,00 – 2,04]). En référence à l'exposition aux AHNS, une utilisation répertoriée semble n'avoir aucune influence significative sur le risque de survenue de la MA relativement aux sujets n'ayant pas fait emploi de cette classe de médicaments au cours de leur période d'observation.

7.1.1. Analyses de sous-groupes

Tel que signalé dans le chapitre portant sur la méthodologie (Chapitre 6), le devis spécifié pour atteindre l'objectif A laisse présager l'émergence d'un autre biais, celui ayant trait à la présence du facteur de confusion lié à l'observance thérapeutique. D'où l'intérêt pour répliquer l'analyse principale sur une population plus restreinte que compose une cohorte d'utilisateurs à la fois de statines et d'AHNS. Au sein de cette cohorte, il est possible d'estimer le degré d'observance thérapeutique des sujets aux AHNS et d'inclure dans notre régression cette variable que nous croyons non directement corrélée au risque de survenue de la MA et que l'on présume être un excellent repère de l'observance thérapeutique générale des sujets.

Le processus d'appariement des témoins aux cas nécessaires à cette analyse de sous-groupes a eu comme conséquence d'abroger considérablement le nombre de cas ultimement disponibles pour les analyses de régressions. En effet, des 1 167 sujets souffrant de MA qui répondaient aux critères d'utilisation de statines et d'AHNS, 447 (38%) d'entre eux n'ont pu être appariés, ce qui réduit finalement la taille de l'échantillon de cas à un total de 720 sujets. Ces cas ont été appariés à 1 738 témoins ; 29% des cas ont été appariés au maximum prévu de témoins qui est de 4, alors que 19% des cas ont été appariés à 3 témoins, 16% à 2 témoins et enfin, 36% à un seul témoin.

Les caractéristiques des cas et des témoins de cette nouvelle cohorte sont présentées au Tableau VII. Bien entendu, on remarque que 100% des sujets de la cohorte ont un historique d'exposition aux statines et aux AHNS. Tel que discuté précédemment, on note que le nombre de cas est lourdement réduit pour ne compter désormais que 720 sujets ayant développé la MA. On remarque chez les 1 738 témoins appariés à ces cas qu'ils sont plus jeunes d'en moyenne 5 ans, qu'ils présentent une proportion d'hommes plus forte de 4,3 points de pourcentage, et qu'ils comptent des périodes d'admissibilité continue au programme public d'assurance médicaments plus soutenue, en moyenne 276 jours de plus que les cas de MA.

Tableau VII - Caractéristiques à la date de référence des cas et des témoins provenant de la cohorte d'utilisateurs de statines et d'AHNS

	Cas N=720		Témoins N=1738	
Âge (ans)				
Moyenne (é.t.)	79,58	(6,26)	74,96	(11,41)
Médiane	79,45		76,98	
Sexe				
Homme, N (%)	200	(27,8)	558	(32,1)
Éligibilité continue (jours)				
Moyenne (é.t.)	5343	(686)	5619	(1783)
CDS				
Moyenne (é.t.)	4,23	(3,12)	4,62	(3,48)
Statut socioéconomique, N (%)				
Très faible	9	(1,3)	173	(11,8)
Faible	52	(7,3)	182	(12,4)
Moyen	331	(46,4)	648	(44,3)
Élevé	321	(45,0)	460	(31,4)
Exposition				
Statine, N (%)	720	(100)	1738	(100)
AHNS, N (%)	720	(100)	1738	(100)
Observance AHNS, % (é.t.)	39,4	(35,2)	47,5	(36,8)
Nombre de jours moyens d'exposition aux statines (% de jours d'exposition)				
Tertile d'exposition faible	291	(6,7)	305	(6,9)
Tertile d'exposition moyenne	1294	(31,0)	1356	(31,0)
Tertile d'exposition élevée	2978	(55,4)	3061	(55,2)

AHNS: agents hypolipémiants n'appartenant pas à la classe des statines ; CDS: chronic disease score; é.t.: écart type

Les témoins présentent un indice CDS laissant présager une condition de santé générale assez semblable à celle des cas quoiqu'un peu moins bonne. De plus, les témoins ont une situation socioéconomique moins reluisante que celle des cas, comptant 24% d'entre eux parmi les statuts qualifiés de très faible ou de faible. En comparaison, un peu moins de 9% des cas se retrouve dans les statuts socioéconomiques très faible et faible.

En ce qui concerne la dimension exposition médicamenteuse, celle-ci est caractérisée par une forte concordance des pourcentages de jours d'exposition aux statines entre les cas et les témoins et par un nombre de jours moyens d'exposition plus grand de quelques dizaines chez les témoins relativement aux cas. Le degré estimé d'observance thérapeutique aux AHNS signale une propension à l'utilisation assidue de ce type d'hypolipémiants plus prononcée chez les témoins que chez les cas. Cet indice d'observance thérapeutique dérivé de l'historique d'utilisation des AHNS que nous présumons être un excellent repère quant à ce que serait l'observance thérapeutique d'un sujet en général, est plus élevé de 20% chez les témoins relativement aux cas. En règle générale, l'ordre d'importance des valeurs reliées aux caractéristiques des cas relativement aux témoins est en cohérence totale à travers nos deux cohortes, soit celle composée d'utilisateurs de statines et celle composée d'utilisateurs de statines et d'AHNS (Tableau VI vs Tableau VII).

Les résultats bruts et ajustés de cette étude cas-témoins intra-cohorte sont présentés au Tableau VIII. On dénote que les ratios de cote brut et ajusté pour les tertiles supérieurs d'exposition aux statines sont significatifs, et qu'une importante intensité d'utilisation de statines protège davantage au sein de la cohorte qui combine l'utilisation d'AHNS à l'usage de statines (RC ajusté-cohorte statines 0,84 [IC 95%; 0,75 – 0,94] vs RC ajusté-cohorte statines et AHNS 0,73 [IC 95%; 0,55 – 0,99]). Dans l'analyse ajustée, les coefficients associés aux variables d'âge, de sexe, de CDS et de statut socioéconomique sont similaires à ceux observés lors de l'analyse de la cohorte d'utilisateurs de statines, bien que certains des rapports de cotes ne contribuent désormais plus de façon significative à l'explication de la survenue de la MA (le CDS et la variable de statut socioéconomique élevé).

Tableau VIII - Résultats bruts et ajustés de régressions logistiques conditionnelles sur la probabilité de développer la MA au sein d'une cohorte d'utilisateurs de statines et d'AHNS

	Rapports de cotes bruts N = 2 458	[IC à 95%]	Rapports de cotes N = 2 158	[IC à 95%]
Âge				
40 – 69			Ref.	
70 – 79			6,14	[2,95 ; 12,77]
80 – 89			19,00	[8,70 ; 41,48]
90+			13,31	[5,19 ; 34,16]
Sexe				
Femme			Ref.	
Homme			0,65	[0,52 ; 0,83]
CDS				
			0,98	[0,95 ; 1,01]
Statut socioéconomique				
Très faible			Ref.	
Faible			0,89	[0,35 ; 2,23]
Moyen			1,01	[0,41 ; 2,52]
Élevé			1,29	[0,51 ; 3,21]
Tertiles de jours cumulatifs d'exposition aux statines				
Exposition faible	Ref.		Ref.	
Exposition moyenne	0,80	[0,63 ; 1,00]	0,77	[0,59 ; 1,01]
Exposition élevée	0,72	[0,55 ; 0,93]	0,73	[0,55 ; 0,99]
Tertiles de jours cumulatifs d'exposition aux AHNS				
Exposition faible			Ref.	
Exposition moyenne			0,95	[0,74 ; 1,21]
Exposition élevée			0,76	[0,59 ; 0,97]

AHNS: agents hypolipémiants n'appartenant pas à la classe des statines ; CDS: chronic disease score; IC: intervalle de confiance

L'exposition aux AHNS, à l'instar de l'effet relevé dans l'analyse de la cohorte d'utilisateurs de statines, constitue un facteur de protection contre la survenue de la MA lorsque cette dernière se situe au niveau supérieur des tertiles d'intensité (RC ajusté 0,76 [IC 95%; 0,59 – 0,97]).

L'inclusion parmi les régresseurs de l'indice d'observance thérapeutique, telle que présentée au Tableau IX, n'altère pas de façon substantive la relation entre la survenue de la MA et les variables d'âge, de sexe, de CDS ou de statut socioéconomique. Toutefois, lorsque l'observance thérapeutique est présente parmi les régresseurs, aucun des degrés élevés d'exposition aux statines (RC ajusté 0,85 [IC 95%; 0,62 – 1,15]) et aux AHNS (RC ajusté 1,08 [IC 95%; 0,77 – 1,52]) ne protège dorénavant de façon significative contre la survenue de la MA. On remarque que, pour chaque incrément d'un point de pourcentage de l'indice d'observance thérapeutique, la probabilité de survenue de la MA diminue de 46% (RC ajusté 0,54 [IC 95% ; 0,35 – 0,82]).

Tableau IX - Résultats de régressions logistiques conditionnelles sur la probabilité de développer la MA au sein d'une cohorte d'utilisateurs de statines et d'AHNS incluant une correction pour le biais de confusion liée à l'observance thérapeutique

	Rapports de cotes N = 2158	[IC à 95%]
Âge		
40 - 69	Ref.	
70 - 79	6,05	[2,90 ; 12,61]
80 - 89	18,29	[8,34 ; 40,09]
90+	11,96	[4,64 ; 30,86]
Sexe		
Femme	Ref.	
Homme	0,66	[0,52 ; 0,84]
CDS	0,98	[0,95 ; 1,02]
Statut socioéconomique		
Très faible	Ref.	
Faible	0,90	[0,36 ; 2,25]
Moyen	1,01	[0,40 ; 2,52]
Élevé	1,28	[0,51 ; 3,21]
Tertiles de jours cumulatifs d'exposition aux statines		
Exposition faible	Ref.	
Exposition moyenne	0,81	[0,62 ; 1,06]
Exposition élevée	0,85	[0,62 ; 1,15]
Tertiles de jours cumulatifs d'exposition aux AHNS		
Exposition faible	Ref.	
Exposition moyenne	1,12	[0,85 ; 1,46]
Exposition élevée	1,08	[0,77 ; 1,52]
Indice d'observance thérapeutique aux AHNS	0,54	[0,35 ; 0,82]

AHNS: agents hypolipémiants n'appartenant pas à la classe des statines ; CDS: chronic disease score; IC: intervalle de confiance

7.2. Objectif B

L'intérêt que suscite la conception du devis décrit en début de chapitre tient à la présomption qu'il y a présence de biais d'indication. L'objectif B vise à tester la sensibilité des résultats au biais d'indication en retranchant du nombre de jours d'exposition aux statines tel que cumulé au cours de la période d'observation des sujets, l'utilisation enregistrée dans l'année qui précède la date de survenue de la MA ou date de référence.

Tel qu'en fait foi le Tableau X, on remarque que la sensibilité des rapports de cote au changement du calcul de l'exposition est très faible. Entre autre, le coefficient de risques associé au tertile supérieure d'exposition aux statines, le seul coefficient d'exposition significativement différent de l'unité, passe de 0,84 (RC ajusté 0,84 [IC 95%; 0,75 – 0,94]) à 0,86 (RC ajusté 0,86 [IC 95%; 0,77 – 0,97]) lorsque l'on tronque l'année d'exposition qui précède la date de référence dans un modèle comportant plusieurs variables explicatives.

Tableau X - Résultats de régression logistique conditionnelle sur la probabilité de développer la MA au sein d'une cohorte d'utilisateurs de statines dont l'exposition aux statines au cours de l'année qui précède la date de référence est retranchée du calcul de l'exposition

	Rapports de cotes N = 18 284	[IC à 95%]
Âge		
40 - 69	Ref.	
70 - 79	6,53	[5,20 ; 8,20]
80 - 89	16,24	[12,51 ; 21,09]
90+	15,31	[10,66 ; 21,99]
Sexe		
Femme	Ref.	
Homme	0,81	[0,75 ; 0,88]
CDS	0,98	[0,97 ; 0,99]
Statut socioéconomique		
Très faible	Ref.	
Faible	1,28	[0,89 ; 1,86]
Moyen	1,39	[0,98 ; 1,99]
Élevé	1,43	[1,00 ; 2,04]
Tertiles de jours cumulatifs d'exposition aux statines		
Exposition faible	Ref.	
Exposition moyenne	0,91	[0,81 ; 1,02]
Exposition élevée	0,86	[0,77 ; 0,97]
Tertiles de jours cumulatifs d'exposition aux AHNS		
Exposition nulle	Ref.	
Exposition faible	0,95	[0,83 ; 1,09]
Exposition moyenne	0,97	[0,85 ; 1,12]
Exposition élevée	0,88	[0,77 ; 1,01]

AHNS: agents hypolipémiants n'appartenant pas à la classe des statines CDS : chronic disease score ; IC: intervalle de confiance; é.t.: écart type

7.3. Objectif C

L'objectif C se présente également comme une démarche de validation de notre approche de correction pour le biais d'indication. On teste l'hypothèse que notre correction en vaut la peine en introduisant à nos analyses ce qu'on estime être la faille des études positives ayant exploré la relation entre la survenue de la MA et l'exposition aux statines, soit l'exposition aux hypolipémiants évaluée de façon transversale. On convient que cette approche peut apporter une mesure indirecte de la robustesse de notre devis principal à circonscrire le problème de biais de confusion lié à l'indication.

Tel que mentionné précédemment, n'ayant pas eu recours à l'appariement pour la réalisation de l'objectif C, on a eu la chance de compter sur un échantillon n'excluant aucun des 4 848 cas identifiés préalablement, la comparaison à un groupe témoin a pu être réalisée en incluant tous les témoins potentiels, soit un total de 31 211 sujets. Leurs caractéristiques sont présentées au Tableau XI. On y remarque une hétérogénéité plus marquée entre les caractéristiques des cas et des témoins relativement aux autres groupes comparés au cours des analyses antérieures. Les témoins sont plus jeunes de 10 ans en moyenne et ils disposent d'une période d'admissibilité ininterrompue au programme d'assurance médicaments plus restreinte que les cas, soit 1 500 jours de moins en moyenne.

Tableau XI - Caractéristiques à la date de référence de tous les cas et témoins provenant de la cohorte d'utilisateurs de statines

	Cas N=4 848		Témoins N=31 211	
Âge (ans)				
Moyenne (é.t.)	78,01	(6,01)	68,38	(10,12)
Médiane	78,13		69,87	
Sexe, N (%)				
Homme	1 620	(33,4)	13 929	(44,6)
Admissibilité continue (jours)				
Moyenne (é.t.)	4 812	(1 774)	3 311	(1 891)
Statut socioéconomique, N (%)				
Très faible	35	(0,7)	1 738	(5,7)
Faible	257	(5,3)	2 247	(7,4)
Moyen	2 071	(43,0)	8 543	(28,0)
Élevé	2 436	(50,6)	18 000	(59,0)
Exposition dans l'année qui précède la date de référence				
Statine, N (%)	3 619	(75)	26 288	(84)
AHNS, N (%)	176	(3,6)	1 895	(6,1)
Nombre de jours moyens d'exposition aux statines au cours de l'année qui précède la date de référence (durant la période complète d'observation)				
Tertile d'exposition faible	150	(881)	143	(562)
Tertile d'exposition moyenne	310	(1 636)	313	(1 332)
Tertile d'exposition élevée	382	(1 871)	360	(1 583)

AHNS: agents hypolipémiants n'appartenant pas à la classe des statines ; é.t.: écart type

Au chapitre de l'exposition, toute nature confondue, les cas sont moins exposés que les témoins dans l'année qui précède la date de référence. On rappelle que tous ces sujets proviennent d'une cohorte d'utilisateurs de statines. Les tertiles d'exposition aux statines ont été composés en excluant les sujets ne présentant aucune utilisation de ce type de pharmacothérapie dans l'année qui précède la date de référence. On remarque une intensité d'utilisation assez harmonieuse en termes de jours moyens d'exposition aux statines dans l'année qui précède la date de référence entre les cas et les témoins. Toutefois, les jours effectifs d'exposition tels que recensés sur la période complète d'observation révèlent que l'intensité d'exposition moyenne des tertiles témoins est inférieure à celle des tertiles cas de plusieurs centaines de jours.

En s'attardant davantage sur l'exposition aux statines, l'analyse du groupe non-exposé un an avant la date de référence nous apprend qu'il y a 61% plus de cas que de témoins qui n'affichent plus aucune exposition aux statines dans l'année qui précède la date de référence. Parmi ces sujets non-exposés dans l'année qui précède la date de référence, il est plus fréquent de retrouver les cas dans les tertiles supérieurs d'exposition non tronquée que de retrouver les témoins tel qu'en fait foi le Tableau XII. De plus, le nombre de jours moyen d'exposition aux statines est supérieur chez les cas pour tous les tertiles.

Tableau XII - Distribution des sujets qui n'utilisaient pas de statines un an avant la date de référence parmi les tertiles d'intensité d'exposition non-tronquée

Pourcentage de sujets non exposés un an avant la date de référence*	Cas		Témoins	
Tertile d'exposition faible	60,7%	(165)	72,4%	(163)
Tertile d'exposition moyenne	25,3%	(830)	19,9%	(773)
Tertile d'exposition élevée	14,0%	(1996)	7,8%	(1903)

* Pourcentage de sujets non exposés un an avant la date de référence appartenant aux différents tertiles de jours moyens d'exposition aux statines, telle que définie au cours de la période complète d'observation (nombre de jours d'exposition moyen)

L'analyse de régression logistique produit des rapports de cotes bruts suggérant que l'exposition aux statines durant l'année précédant la date de référence diminue de 45% le risque de survenue de la MA (RC 0,55 [IC 95% ; 0,51 – 0,59]). Lorsqu'exprimé en tertiles d'intensité, les rapports de cotes indiquent que, relativement au groupe non-exposé, l'intensité moyenne protège davantage contre la survenue de la MA (RC brut 0,49 [IC 95%; 0,44 – 0,53]) que l'intensité associée au tertile inférieur d'exposition (RC ajusté 0,52 [IC 95%; 0,48 – 0,57]) et au tertile supérieur (RC ajusté 0,65 [IC 95%; 0,60 – 0,70]).

Tableau XIII - Résultats de régressions logistiques sur la probabilité de développer la MA au sein d'une cohorte d'utilisateurs de statines dont l'exposition aux statines est évalué au cours de l'année qui précède la date de référence

	Rapports de cotes	[IC à 95%]
N=35 340		
Exposition aux statines dans l'année qui précède la date de référence		
Non	Ref.	
Oui	0,55	[0,51 ; 0,59]
Tertiles de jours cumulatifs d'exposition aux statines dans l'année qui précède la date de référence		
Exposition nulle	Ref.	
Exposition faible	0,52	[0,48 ; 0,57]
Exposition moyenne	0,49	[0,44 ; 0,53]
Exposition élevée	0,65	[0,60 ; 0,70]

IC: intervalle de confiance

L'analyse de régression ajustée est présentée au Tableau XIV. On y remarque que l'influence des variables d'âge et de sexe est comparable à celle relevée dans les modèles antérieurs. Toutefois, aucune des variables dichotomiques de statut socioéconomique n'explique significativement le risque de survenue de la MA. L'utilisation des statines, à tous les degrés d'intensité, protège toujours contre la survenue de la MA, bien que plus faiblement que dans le modèle non-ajusté. Dans cette régression, les sujets exposés aux AHNS dans l'année qui précède la date de référence connaissent un risque de MA réduit par rapport à ceux n'ayant pas utilisé cette classe d'hypolipémiants.

Tableau XIV - Résultats de régression logistique sur la probabilité de développer la MA au sein d'une cohorte d'utilisateurs de statines dont l'exposition aux statines est évalué au cours de l'année qui précède la date de référence

	Rapports de cote	[IC à 95%]
	N=35 340	
Âge		
40 - 69	Ref.	
70 - 79	7,14	[6,39 ; 7,97]
80 - 89	17,10	[15,18 ; 19,25]
90+	18,55	[13,93 ; 24,69]
Sexe		
Femme	Ref.	
Homme	0,76	[0,71 ; 0,82]
Statut socioéconomique		
Très faible	Ref.	
Faible	0,87	[0,63 ; 1,22]
Moyen	1,24	[0,91 ; 1,69]
Élevé	1,15	[0,84 ; 1,56]
Tertiles de jours cumulatifs d'exposition aux statines		
Exposition nulle	Ref.	
Exposition faible	0,73	[0,66 ; 0,80]
Exposition moyenne	0,59	[0,54 ; 0,65]
Exposition élevée	0,74	[0,68 ; 0,82]
Tertiles de jours cumulatifs d'exposition aux AHNS		
Exposition nulle	Ref.	
Exposition faible	0,62	[0,46 ; 0,84]
Exposition moyenne	0,78	[0,59 ; 1,03]
Exposition élevée	0,54	[0,40 ; 0,71]

CDS: Chronic disease score; IC: intervalle de confiance; AHNS: agents hypolipémifiants n'appartenant pas à la classe des statines

8. DISCUSSION

Les résultats de cette étude supportent l'hypothèse que l'exposition aux statines pourrait protéger contre la survenue de la MA. La relation observée entre l'exposition et la survenue de la MA semble augmenter en importance à mesure que l'intensité de l'exposition augmente, avec une réduction du risque de survenue de la MA de l'ordre de 16% chez le groupe dont le degré d'intensité d'exposition aux statines appartient au tertile supérieur (minimum de 1 591 jours d'exposition et maximum de 6 350 jours). D'autres analyses catégorisant l'exposition en déciles et en quintiles supportent cette relation entre l'augmentation de la dose et l'effet étudié (résultats non montrés).

Les forces de cette étude, dans le contexte de l'évaluation de l'effet des statines sur la survenue de la MA, incluent une taille d'échantillon inégalée et une période d'observation d'une longueur sans précédent au cours de laquelle l'exposition fut évaluée. De plus, l'utilisation de données administratives permet d'éviter le problème du biais de rappel, autant lors de l'évaluation de l'exposition que de l'issue d'intérêt. Notre étude est l'une des premières à recourir à une comparaison entre groupes présentant tous un historique d'utilisation de statines, mais à des degrés divers. Ce type de comparaison cas-témoins imbriquée dans une cohorte d'utilisateurs de statines augmente la probabilité que tous les sujets étudiés souffrent de dyslipidémie, et ce devis

minimise donc l'influence que le problème de biais d'indication pourrait avoir sur les résultats.

8.1. Correction pour le biais d'indication

Les résultats de cette thèse évalués globalement semblent confirmer la justesse du devis déployé afin de minimiser le biais d'indication. Plus spécifiquement, tel qu'exprimé dans nos hypothèses de départ, le fait d'avoir retranché du calcul de l'exposition les jours qui sont survenus dans l'année qui précède la date de référence (objectif **B**) a quelque peu réduit les bénéfices de l'exposition aux statines tel que dérivés dans l'analyse principale.

Toujours en cohérence avec les hypothèses avancées au Chapitre 5, lorsque l'exposition fut ramenée à une évaluation quasi-transversale lors de la réalisation de l'objectif **C**, les rapports de cote ont considérablement augmenté la valeur de l'effet protecteur de l'exposition aux statines contre la survenue de la MA. Dans cette sous-analyse, le fait d'avoir connu une exposition quelconque aux statines dans l'année qui précède la date de référence diminue de 45% la probabilité de survenue de la MA relativement aux sujets n'ayant pas connu de telles conditions d'exposition.

Les analyses qui sous-tendent l'objectif **C** sont l'exemple d'une classification erronée de l'exposition puisqu'on sait pertinemment que tous les sujets de la

cohorte ont à un moment ou à un autre été exposés aux statines. En se fiant à ces résultats qui semblent surpondérer les bénéfices de l'exposition courante aux statines, on peut conclure que plusieurs des études positives de la première vague de publications^{25-27,29,30,170} ont sous-estimé l'importance de l'effet du biais d'indication et proposé des résultats trop optimistes sur la relation entre l'exposition aux statines et la survenue de la MA.

Pour des fins de comparaisons entre les résultats de cette thèse et ceux issus de la première vague de publications, établissons d'abord que les études issues de la première vague rapportent des diminutions significatives du risque de survenue de la MA chez les utilisateurs courants de statines qui varient entre 61% et 77% environ. La réduction du risque de survenue de la MA, telle qu'estimée lors de l'analyse principale présentée dans cette thèse, est de l'ordre de 16% chez le groupe dont le degré d'intensité d'exposition aux statines appartient au tertile supérieur. En évaluant l'exposition aux hypolipémiants de façon transversale, tel que décrit à l'objectif C, les rapports de cotes ainsi obtenus nous rapproche de ceux présentés dans le cadre de la première vague puisqu'on estime que la diminution du risque de survenue de MA dans ce modèle se situe entre 25% et 41%. Il faut rappeler qu'il existe des différences importantes entre les caractéristiques des analyses présentées dans cette thèse et celles de la première vague de recherches qui rendent hasardeuse la comparaison des résultats. D'une part, même lorsque nous ramenons le calcul de l'exposition sur un plan transversal, les sujets à l'étude dans l'objectif C ont

tout de même tous été exposés aux statines. Si on peut réellement attribuer aux statines des vertus préventives contre la survenue de la MA, les rapports de cotes présentés dans le cadre de l'objectif C devraient tendre vers un puisque les sujets témoins devraient eux aussi être catégorisés en tant qu'exposés.

Mis à part la robustesse relative des devis qui émanèrent de la seconde vague de publications,¹⁵⁴⁻¹⁵⁷ plusieurs faiblesses ont probablement conféré à leurs résultats négatifs une interprétation qui appelle à la réserve. Notamment, la faible taille de leurs échantillons et de la période d'observation au cours de laquelle l'exposition a été recensée laissent présager, à la lumière des résultats issus de la présente thèse, que ces dimensions peuvent être déterminantes quant à l'orientation et à la significativité des résultats. Ce point sera discuté dans les paragraphes qui suivent.

8.2. Autres corrections

En ce qui concerne les autres régresseurs utilisés dans les modèles statistiques, qu'ils aient des rôles purement explicatifs de la variable dépendante ou qu'ils soient facteurs de confusion dans la relation entre l'exposition aux statines et la survenue de la MA, ils semblent tous intuitivement et objectivement rencontrer les attentes de l'analyste. Par exemple, les variables liées à l'âge et au sexe jouent un rôle explicatif cohérent avec ce que l'épidémiologie de la MA nous apprend sur les facteurs de risque liés à cette maladie. L'effet non concluant

qui se dégage de l'analyse principale relativement à l'utilisation antérieure des AHNS nous révèle aussi sensiblement les mêmes observations que celles véhiculées dans la littérature disponible à ce jour.

Un des résultats qui tranche avec nos anticipations est celui qui caractérise l'effet du statut socioéconomique des sujets sur la probabilité de survenue de la MA. On remarque en effet qu'une plus forte probabilité de survenue de la MA s'associe à un statut plus aisé. On réussit à nuancer cette conclusion lorsqu'on se rapporte à la définition du cas incident de MA qui est en fait un événement de remise en pharmacie d'un ICh. Quelques études ont déjà relevé l'existence, chez les médecins québécois, d'un processus de sélection à la prescription d'innovations pharmacothérapeutiques récentes qui est inversement proportionnel au niveau socioéconomique des sujets. On pourrait donc croire observer à nouveau ce phénomène dans cette thèse. Ceci pourrait impliquer que certains de nos témoins pourraient souffrir de la MA sans qu'un ICh leur ait été prescrit. On remarque d'ailleurs que la cohorte utilisée pour conduire l'analyse principale comporte davantage de témoins que de cas dans les plus faibles strates socioéconomiques. Parmi ces témoins, on devrait aussi remarquer une sous-exposition aux statines, ce qui devrait en réalité faire tendre vers un l'effet bénéfique de l'exposition aux statines.

De l'effort de correction déployé pour minimiser le biais d'indication, on est en droit de se préoccuper de l'émergence du biais lié à l'observance thérapeutique.

Est-ce que le degré de protection contre la survenue de la MA qui se dégage chez les sujets affichant une exposition aux statines de forte intensité est bien réel, ou peut-il être le fait d'une observance thérapeutique supérieure, elle-même gage indirecte de meilleures perspectives de santé ? L'analyse de sous-groupes qui inclut une variable d'observance thérapeutique calculée à partir de l'utilisation enregistrée d'AHNS se veut un moyen d'estimer la vraisemblance de la présence du biais lié à l'observance thérapeutique dans notre analyse principale. Dans le modèle de régression ajusté, on a remarqué l'importance statistique du rôle explicatif de l'observance thérapeutique sur la probabilité de survenue de la MA. À l'intérieur de ce modèle, les coefficients d'intensité d'exposition aux statines n'ont plus d'importance significative bien qu'ils soient toujours inférieurs à un. À la lumière de ces résultats, on peut supposer qu'il y a présence d'un biais lié à l'observance thérapeutique dans notre devis principal de recherche. Cependant, la petitesse de l'échantillon de l'analyse qui nous aiguille quant à l'effet de l'observance thérapeutique rend impératif que ce phénomène soit exploré plus en profondeur au moyen d'une cohorte de plus grande taille, ce qui nous aidera à apprécier l'effet de l'exposition aux statines sur le risque de survenue de la MA à sa juste mesure.

8.3. L'issue clinique

Bien que les études recensées à ce jour comportent diverses faiblesses, la majeure partie d'entre elles ont évalué la présence de la démence et/ou de la

MA au moyen d'outils diagnostiques reconnus. Notre étude a utilisé une première remise en pharmacie d'un médicament de la classe des ICh comme repère du développement d'une pathologie de type MA. Le processus de remboursement des ICh au Québec est si contraignant qu'il devrait faire en sorte que seuls les vrais cas de MA aient le privilège d'accès aux médicaments appartenant à la classe des ICh. De plus, les contraintes liées au remboursement de cette classe de médicaments sont cohérentes avec les critères de prescription émis par les autorités réglementaires canadiennes. Tel que décrit précédemment, le médecin prescripteur doit certifier que son patient a obtenu un pointage entre 10 et 26 sur l'échelle MMSE (atteinte modérée à légère) et il doit communiquer les résultats d'une évaluation des atteintes cognitives du patient selon les domaines intellectuel, du tempérament, du comportement, de l'autonomie et des interactions sociales pour que son patient puisse obtenir le remboursement de sa première prescription d'ICh. Par conséquent, on croit que le potentiel d'une utilisation inadéquate des ICh, et donc le fait d'avoir faussement inféré dans notre étude qu'il y a survenue de la MA, est très faible.

Toutefois, ce qui peut susciter davantage d'inquiétude, c'est que certains des témoins souffrent de MA mais ne sont jamais repérés dans notre étude en tant que cas parce qu'ils n'ont pas reçu de prescription pour un ICh. Par exemple, les sujets dont la performance au MMSE est inférieure à 10 points, et donc qui souffrent d'une atteinte cognitive sévère (ou supérieure à 26 points et qui souffrent d'une atteinte très légère), pourraient avoir été intégrés de façon

erronée parmi les témoins puisque, selon les critères d'utilisation des ICh, ces derniers sont inadmissibles à une telle pharmacothérapie. On peut présumer que ces sujets présentent moins de chance d'être exposés aux statines de par leur condition de démence avancée ou très légère, et donc devraient avoir cumulé moins de jours d'exposition que les autres sujets. Ces phénomènes combinés devraient ramener vers un les rapports de cotes caractérisant la relation entre l'exposition aux statines et la survenue de la MA. Ceci représenterait un biais en défaveur de la relation observée dans l'analyse principale. En conséquence, la présence de ce biais renforce les conclusions de cette thèse.

Cette étude peut présenter un autre problème de mauvaise classification de l'issue étant donné qu'il y a potentiellement des prescriptions de ICh rédigées pour traiter des maladies autre que la MA. Par exemple, cette classe de médicaments peut occasionnellement avoir été prescrite pour traiter des sujets souffrant de démence vasculaire. De surcroît, les statines et les AHNS sont des classes de médicament qui ont démontré des résultats d'efficacité cliniquement et statistiquement significatifs contre la démence vasculaire.^{171,172} Ce phénomène peut hypothétiquement exercer une pression à la baisse sur les rapports de cotes décrivant la relation entre l'exposition aux statines et la survenue de la MA, en les ramenant en dessous de un. Une analyse de sensibilité a donc été entreprise pour vérifier la robustesse de notre modèle à cet égard. On a exclu les cas ayant reçu pour une première fois un ICh à partir

de la deuxième année de couverture d'assurance publique de cette classe de médicaments. Cette démarche s'articule à partir de la présomption que l'utilisation inappropriée des médicaments s'accroît à mesure que l'expérience de traitement des prescripteurs augmente. Puisque les ICh ne sont pas homologués pour être utilisés contre les manifestations de la démence de type vasculaire, mais que la plupart des pharmacothérapies appartenant à cette classe ont fait l'objet d'études dans ce champ thérapeutique dont les résultats sont probants, on présuppose qu'il est vraisemblable qu'une partie de l'utilisation recensée soit destinée au traitement de la démence vasculaire. D'autant qu'on puisse penser qu'effectuer un diagnostic différentiel selon l'étiologie de la démence n'est pas chose facile. Les résultats de cette analyse de sensibilité n'altèrent en rien les conclusions tirées du devis principal qui soutiennent qu'il y a présence d'un effet bénéfique quant à l'exposition aux statines et la survenue de la MA (résultats non montrés).

8.4. La mesure d'exposition aux statines

Comme l'ensemble des études réalisées au moyen de banques de données mises sur pied pour des fins administratives, cette thèse comporte la réserve d'observer la réception en pharmacie d'une quantité de traitement pharmacologique appartenant à la classe des statines plutôt que d'observer l'ingestion confirmée de la pharmacothérapie d'intérêt. Toutefois, il est rassurant de penser que l'action récurrente de se présenter en pharmacie pour

recevoir sa médication dont font davantage preuve les sujets appartenant aux tertiles intermédiaires et supérieurs d'exposition, émet un signal fort laissant présager l'ingestion de la médication reçue. Il demeure que pour que les sujets se présentent en pharmacie, quel que soit leur degré d'exposition aux statines, il faut qu'ils aient tous vraisemblablement subi un dépistage qui a conduit un médecin à leur prescrire une pharmacothérapie de type hypolipémiant pour enrayer une anomalie quant à leurs taux sériques de cholestérol. La manifestation observée de remise en pharmacie d'une statine représente donc l'aboutissement d'un effort de consultation et de dépistage non observé dans cette étude mais non négligeable, qui exige des sujets et des praticiens une énergie relativement importante. Nous considérons donc que la façon dont l'exposition aux statines est mesurée constitue une des forces de notre étude qui est optimisée par le déploiement d'un devis principal qui stipule que les faibles utilisateurs de statines sont comparés aux plus forts utilisateurs, relativement.

De plus, l'évaluation de l'exposition aux statines n'est aucunement soumise au problème de biais de rappel. Ce problème peut être particulièrement préoccupant dans le contexte où l'atteinte qui est étudiée, la MA, en est une qui affecte la mémoire des sujets. Bien que plusieurs des études publiées ayant recouru à des questionnaires pour élucider la prise antérieure de statines aient encouragé la participation du tuteur à cet exercice, on est en droit de questionner la qualité et la rigueur de l'information recueillie sur l'exposition,

et même la sélection qui a pu s'opérer au niveau de la décision de participation des sujets approchés.

On a limité l'observation de l'exposition aux statines aux remises en pharmacie enregistrées au cours des périodes continues d'admissibilité des sujets au programme d'assurance médicaments offert par le gouvernement du Québec. Cette démarche a eu pour conséquence potentielle de sous-évaluer le nombre de jours total d'exposition aux statines pour certains sujets. Elle a même sûrement été une cause d'exclusion pour une minorité de sujets potentiels qui ont encouru la remise de statines uniquement au cours de périodes d'admissibilité intermittentes. Toutefois, il n'y a aucune raison de croire que l'exclusion d'un nombre de jours d'exposition liée à la condition d'éligibilité continue, ou même l'exclusion de certains sujets, soit plus ou moins fréquente chez les cas comparativement aux témoins. On a néanmoins solidifié le devis principal en assurant l'appariement des témoins aux cas en fonction de la durée continue de couverture d'assurance médicaments et en fonction de la date de la première remise d'une statine au cours de cette période.

Tel que décrit précédemment, on formule le postulat que tous les participants à la cohorte ont été sélectionnés par leur médecin, à un certain moment, pour dériver les bienfaits d'une statine en termes de prévention d'événements cardiovasculaires par le contrôle de la dyslipidémie. On n'a nullement vérifié le degré de risque d'événements cardiovasculaires de chacun des sujets de

l'étude. Si on en croit certaines recherches qui indiquent une prédisposition plus importante de MA chez les sujets qui souffrent de maladies cardiovasculaires et/ou qui présentent de forts risques de développer une telle affection,^{173,174} on pourrait croire que les cas étudiés auront été plus souvent exposés aux statines en prévention secondaire de la maladie cardiovasculaire par rapport aux témoins. Pour un risque de maladie cardiovasculaire élevé, on peut s'attendre à un historique plus important d'exposition aux statines. Les cas de MA devraient cumuler plus de jours d'exposition aux statines que les témoins, ce qui devrait représenter un biais en défaveur de la relation observée dans l'analyse principale. Toutefois, on remarque une homogénéité relative entre les cas et les témoins en ce qui concerne leur degré d'utilisation de statines et d'AHNS, probablement en raison du processus d'appariement suivi. On peut donc penser que le risque de maladie cardiovasculaire des cas et des témoins serait semblable si on avait l'opportunité de l'estimer.

Contrairement à la plupart des études antérieurement publiées sur la relation entre l'exposition aux statines et la survenue de la MA, on bénéficie pour cette thèse d'une période d'observation au cours de laquelle le gain des statines en popularité fut l'un des plus prononcé. Ceci a permis de dériver une cohorte de taille plutôt impressionnante. Cet avantage peut aussi apporter son lot d'inconvénients. L'un des inconvénients les plus préoccupants porte sur le phénomène de biais d'indication bien décrit dans cette thèse, qui pourrait faire en sorte que relativement moins de sujets qui recevront un ICh se verront

prescrire une statine ou en recevront en pharmacie, à mesure que l'on se rapproche de leur date de référence. Au-delà de l'analyse principale, on croit avoir bien circonscrit ce phénomène par la réalisation de l'objectif **B** au cours duquel on a exclu de la comptabilisation de l'exposition les statines prises dans l'année qui précède la date de référence des cas et des témoins. Cette démarche n'a que très faiblement diminué les bénéfices estimés de l'exposition aux statines sur la survenue de la MA. Ceci peut nous porter à penser que notre correction pour le biais d'indication par la comparaison de sujets qui présentent tous une certaine utilisation de statines est adéquate, et/ou que la longueur sans précédent de la période d'observation au cours de laquelle l'exposition fut évaluée joue un rôle prépondérant sur les rapports de cotes dérivés dans l'analyse principale. Cette dernière possibilité semble vraisemblable compte tenu d'une sous-analyse effectuée par Zandi et collègues démontrant des réductions notoires du risque de survenue de la MA parmi les sujets présentant des durées importantes d'exposition aux statines.¹⁵⁷ Dans notre étude, les tertiles d'intensité d'exposition aux statines sont positivement corrélés avec l'importance de la durée d'exposition. Par exemple, les sujets appartenant au tertile supérieur d'exposition aux statines présentent généralement une durée d'exposition plus importante au cours de laquelle leurs jours de pharmacothérapie active se sont accumulés.

En bref, on croit avoir conçu un devis d'étude éclairé par l'expérience d'une multitude de chercheurs dont les découvertes et les apprentissages ont ponctué

les débats houleux dans divers champs thérapeutiques tels l'HTS en prévention de la maladie cardiovasculaire. On croit avoir fait des efforts importants pour optimiser les forces et minimiser les faiblesses de notre étude sous contrainte des limites inhérentes aux sources de données auxquelles nous avons eu recours. On croit également avoir réalisé des sous-analyses et des analyses de sensibilité pertinentes à la quête de réassurance quant à la robustesse de notre devis principal.

9. CONCLUSION

En conclusion, nous avons trouvé un effet protecteur contre la survenue de la MA lié à l'intensité d'exposition aux statines. Cet effet est moindre que celui présenté par les études observationnelles issues de la première vague de recherche sur ce sujet. Ces études présentaient fort possiblement un biais d'indication important que nous croyons avoir corrigé efficacement au moyen d'une méthode simple de comparaison entre sujets présentant tous une exposition aux statines, mais comportant des intensités d'utilisation cumulative totale variables. De plus, les objectifs secondaires poursuivis par cette thèse tendent à démontrer hors de tout doute que le biais d'indication est un phénomène réel qui mérite d'être pris en compte lors de l'étude de l'effet de l'exposition aux statines en prévention de la MA.

Cette thèse a également mis en question les résultats négatifs des recherches issues de la seconde vague de publications concernant l'effet protecteur des statines quant au développement de la MA. On croit que la flexibilité de notre devis à observer une exposition aux statines cumulative de longue durée a pu mettre en lumière un effet protecteur non apparent dans les études issues de la seconde vague. L'une de ces études¹⁵⁶ affirmait qu'il est possible qu'un historique d'exposition élevée pourrait conduire à des bénéfices en ce qui concerne la prévention de la MA. Malheureusement, aucune ne disposait de

suffisamment de puissance pour mettre sérieusement en contexte les résultats principaux discréditant le rôle des statines en prévention de la MA.

Bien que les résultats de notre étude principale soient positifs, une préoccupation demeure quant au rôle de l'observance thérapeutique sur la survenue de la MA. La sous analyse de la cohorte d'utilisateurs de statines et d'AHNS incluant un indice d'observance thérapeutique, décrit un impact hautement significatif de l'observance sur la probabilité de développer la MA et dont l'amplitude du rapport de cote surpasse celle liée au degré d'exposition relevé parmi les divers modèles spécifiés dans cette thèse. Comme la faible taille de l'échantillon ayant servi à cette sous-analyse porte atteinte à notre degré de certitude quant au niveau de significativité des interactions exposition/observance thérapeutique et survenue de la MA, il serait sage que l'extension de cette thèse mène à l'exploration de ce phénomène d'une façon plus poussée. Cette opération pourrait être menée à bien par la conception d'un indice d'observance thérapeutique exploitant une multiplicité de champs thérapeutiques pour lesquels les pharmacothérapies n'ont pas de rôle attendu ni en prévention ni en traitement de la MA. Par exemple, en plus des AHNS en prévention de la maladie cardiovasculaire, on pourrait construire un indice d'observance tirant partie de l'utilisation des gouttes oculaires pour le traitement du glaucome, et des biphosphonates et des modulateurs sélectifs des récepteurs oestrogéniques utilisés chez les femmes qui souffrent d'ostéoporose.

La construction d'un tel indice d'observance thérapeutique nous permettrait de surpasser la puissance atteinte dans la sous-analyse présentée au Chapitre 7.

Il est néanmoins critique que soient complétés des ECC planifiés spécialement pour élucider la relation entre exposition aux statines et survenue de la MA. Malgré tous les efforts et les ruses que l'on déploiera pour corriger le biais d'indication, la présence de ce dernier ne sera sûrement jamais exclue complètement. Sans compter la présence résiduelle de divers autres biais dont les effets pourront probablement n'être qu'effacés par un processus de répartition aléatoire des sujets entre traitement actif au moyen de statines ou placebo.

À ce chapitre, il serait idéal que soit structurée, parallèlement et en convergence, une étude clinique et une étude pharmaco-épidémiologique qui étudieraient toutes deux la relation entre exposition aux statines et survenue de la MA. L'analyse de ces deux modèles nous permettrait d'explorer davantage les sources de biais et peut être de fournir des directions plus concluantes quant aux meilleurs moyens méthodologiques en matière de pharmaco-épidémiologie.

Si les conclusions de cette thèse s'avèrent fondées, nous aurons repoussé le paradigme de valeur thérapeutique et de valeur économique des statines au-delà des conventions qui en font l'une des pharmacothérapies les plus utilisées

dans nos sociétés modernes pour la prévention et le traitement des maladies cardiovasculaires. Même au chapitre du cancer, les statines semblent présenter des avantages possibles dont la valeur demeure non comptabilisée à ce jour.¹⁷⁵

Il sera donc important, si un jour il y a consensus quant aux effets positifs des statines en prévention de la MA, que soient actualisés les calculs de la valeur économique concernant cette innovation thérapeutique dans une perspective sociétale. Ces révisions pourraient raffermir la confiance des preneurs de décision en matière de politique du médicament, quant à la justesse de leurs actions passées en ce qui concerne le large accès aux statines qu'ils ont accordé aux patients canadiens. Non seulement ces politiques d'accès aux statines auraient contribué à diminuer la mortalité et la morbidité cardiovasculaire, mais elles pourraient hypothétiquement avoir amenuisé les conséquences désastreuses de la maladie d'Alzheimer.

BIBLIOGRAPHIE

- 1 Market Access for New Medicines: Are Companies Changing their Strategies? 2006;33United Kingdom, CMR International and Office of Health Economics.
- 2 Cremieux P, Meilleur M, Ouellette P, Petit P, Zelder M, Potvin K. Public and private pharmaceutical spending as determinants of health outcomes in Canada. *Health economics*. 2005;14(2):107-16.
- 3 Concato J, Shah N, Horwitz RI. Randomized, controlled trials, observational studies, and the hierarchy of research designs. *N Engl J Med*. 2000;342(25):1887-92.
- 4 Rothwell PM. External validity of randomised controlled trials: "To whom do the results of this trial apply?". *The Lancet*. 2005;365(9453):82-93.
- 5 Kleinbaum DG, Kupper LL, Morgenstern H. *Epidemiologic Research*. Belmont, California: Lifetime Learning Publications; 1982.
- 6 Collet J-P, Boivin J-F. Bias and Confounding in Pharmacoepidemiology. In: Strom BL, editor. *Pharmacoepidemiology*. Third ed. Chichester: John Wiley & Sons Ltd.; 2002. p. 765-84.
- 7 Strom BL. *Pharmacoepidemiology*. Vol. 43. Third ed. Chichester: John Wiley & Sons Ltd.; 2002.
- 8 Strom BL, Melmon KL, Miettinen OS. Post-marketing studies of drug efficacy: Why? *The American Journal of Medicine*. 1985;78(3):475-80.
- 9 Strom BL, Miettinen OS, Melmon KL. Post-marketing studies of drug efficacy: How? *The American Journal of Medicine*. 1984;77(4):703-8.
- 10 Strom BL, Miettinen OS, Melmon KL. Postmarketing studies of drug efficacy: when must they be randomized? *Clinical pharmacology and therapeutics*. 1983;34(1):1-7.
- 11 Delgado-Rodriguez M, Llorca J. Bias. *J Epidemiol Community Health*. 2004;58(8):635-41.
- 12 Rothman K.G. *Modern Epidemiology*. Boston, MA: Little, Brown; 1986.
- 13 Delgado-Rodriguez M, Llorca J. Bias. *J Epidemiol Community Health*. 2004;58(8):635-41.

- 14 Delgado-Rodriguez M, Llorca J. Bias. *J Epidemiol Community Health*. 2004;58(8):635-41.
- 15 Greenland S. Basic methods for sensitivity analysis of biases. *Int J Epidemiol*. 1996;25(6):1107-16.
- 16 Feinstein AR. *Clinical epidemiology: The architecture of clinical research*. Philadelphia: PA: Saunders; 1985.
- 17 Neyman J. Statistics; servant of all sciences. *Science*. 1955;122(3166):401-6.
- 18 Delgado-Rodriguez M, Llorca J. Bias. *J Epidemiol Community Health*. 2004;58(8):635-41.
- 19 Osterberg L, Blaschke T. Adherence to Medication. *N Engl J Med*. 2005;353(5):487-97.
- 20 Influence of adherence to treatment and response of cholesterol on mortality in the coronary drug project. *N Engl J Med*. 1980;303(18):1038-41.
- 21 Ho PM, Rumsfeld JS, Masoudi FA, McClure DL, Plomondon ME, Steiner JF, et al. Effect of Medication Nonadherence on Hospitalization and Mortality Among Patients With Diabetes Mellitus. *Arch Intern Med*. 2006;166(17):1836-41.
- 22 Bhargava D, Weiner MF, Hynan LS, az-Arrastia R, Lipton AM. Vascular Disease and Risk Factors, Rate of Progression, and Survival in Alzheimer's Disease. *J Geriatr Psychiatry Neurol*. 2006;19(2):78-82.
- 23 Snowden DA, Kemper SJ, Mortimer JA, Greiner LH, Wekstein DR, Markesbery WR. Linguistic ability in early life and cognitive function and Alzheimer's disease in late life. Findings from the Nun Study. *JAMA*. 1996;275(7):528-32.
- 24 Whalley LJ, Starr JM, Athawes R, Hunter D, Pattie A, Deary IJ. Childhood mental ability and dementia. *Neurology*. 2000;55(10):1455-9.
- 25 Hajjar I, Schumpert J, Hirth V, Wieland D, Eleazer GP. The impact of the use of statins on the prevalence of dementia and the progression of cognitive impairment. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2002;57A(7):M414-M418.
- 26 Jick H, Zornberg GL, Jick SS, Seshadri S, Drachman DA. Statins and the risk of dementia. *Lancet*. 2000;356(9242):1627-31.

- 27 Rockwood K, Kirkland S, Hogan DB, MacKnight C, Merry H, Verreault R, et al. Use of lipid-lowering agents, indication bias, and the risk of dementia in community-dwelling elderly people. *Arch Neurol.* 2002;59(2):223-7.
- 28 Rodriguez EG, Dodge HH, Birzescu MA, Stoehr GP, Ganguli M. Use of lipid-lowering drugs in older adults with and without dementia: a community-based epidemiological study. *J Am Geriatr Soc.* 2002;50(11):1852-6.
- 29 Wolozin B, Kellman W, Ruosseau P, Celesia GG, Siegel G. Decreased prevalence of Alzheimer disease associated with 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors. *Arch Neurol.* 2000;57(10):1439-43.
- 30 Yaffe K, Barrett-Connor E, Lin F, Grady D. Serum lipoprotein levels, statin use, and cognitive function in older women. *Arch Neurol.* 2002;59(3):378-84.
- 31 Greene WH. *Econometric Analysis*. 2nd ed. New York: Macmillan; 1993.
- 32 McMahon AD. Approaches to combat with confounding by indication in observational studies of intended drug effects. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2003;12(7):551-8.
- 33 Mantel N, Haenszel W. Statistical aspects of the analysis of data from retrospective studies of disease. *J Natl Cancer Inst.* 1959;22(4):719-48.
- 34 Gefeller O, Pfahlberg A, Brenner H, Windeler J. An empirical investigation on matching in published case-control studies. *Eur J Epidemiol.* 1998;14(4):321-5.
- 35 Rosenbaum PR, Rubin DB. The central role of the propensity score in observational studies for causal effects. *Biometrika.* 1983;70(1):41-55.
- 36 D'Agostino RB, Jr. Propensity score methods for bias reduction in the comparison of a treatment to a non-randomized control group. *Stat Med.* 1998;17(19):2265-81.
- 37 Shah BR, Laupacis A, Hux JE, Austin PC. Propensity score methods gave similar results to traditional regression modeling in observational studies: a systematic review. *J Clin Epidemiol.* 2005;58(6):550-9.
- 38 Sturmer T, Joshi M, Glynn RJ, Avorn J, Rothman KJ, Schneeweiss S. A review of the application of propensity score methods yielded increasing use, advantages in specific settings, but not substantially different

- estimates compared with conventional multivariable methods. *J Clin Epidemiol.* 2006;59(5):437-47.
- 39 Greenland S. An Introduction To Instrumental Variables For epidemiologists. *Int J Epidemiol.* 2000;29(6):1102.
 - 40 Brookhart MA, Wang PS, Solomon DH, Schneeweiss S. Evaluating short-term drug effects using a physician-specific prescribing preference as an instrumental variable. *Epidemiology.* 2006;17(3):268-75.
 - 41 Bombardier C, Laine L, Reicin A, Shapiro D, Burgos-Vargas R, Davis B, et al. Comparison of Upper Gastrointestinal Toxicity of Rofecoxib and Naproxen in Patients with Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med.* 2000;343(21):1520-8.
 - 42 Silverstein FE, Faich G, Goldstein JL, Simon LS, Pincus T, Whelton A, et al. Gastrointestinal Toxicity With Celecoxib vs Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs for Osteoarthritis and Rheumatoid Arthritis: The CLASS Study: A Randomized Controlled Trial. *JAMA.* 2000;284(10):1247-55.
 - 43 Hernan MA, Robins JM. Instruments for causal inference: an epidemiologist's dream? *Epidemiology.* 2006;17(4):360-72.
 - 44 Brookhart MA, Wang PS, Solomon DH, Schneeweiss S. Instrumental variable analysis of secondary pharmacoepidemiologic data. *Epidemiology.* 2006;17(4):373-4.
 - 45 McClellan M, McNeil BJ, Newhouse JP. Does more intensive treatment of acute myocardial infarction in the elderly reduce mortality? Analysis using instrumental variables. *JAMA.* 1994;272(11):859-66.
 - 46 Marmot MG, Shipley MJ, Rose G. Inequalities in death - Specific explanations of a general pattern? *The Lancet.* 1984;323(8384):1003-6.
 - 47 Marmot M, Theorell T. Social class and cardiovascular disease: the contribution of work. *International Journal Of Health Services: Planning, Administration, Evaluation.* 1988;18(4):659-74.
 - 48 Marmot MG, Bosma H, Hemingway H, Brunner E, Stansfeld S. Contribution of job control and other risk factors to social variations in coronary heart disease incidence. *The Lancet.* 1997;350(9073):235-9.
 - 49 Adler NE, Boyce T, Chesney MA, Cohen S, Folkman S, Kahn RL, et al. Socioeconomic Status and Health: The Challenge of the Gradient. *American Psychologist.* 1994;49(1):15-24.

- 50 Delgado-Rodriguez M, Llorca J. Bias. *J Epidemiol Community Health*. 2004;58(8):635-41.
- 51 Maclure M, Schneeweiss S. Causation of Bias: The Episcopos. [Article]. *Epidemiology*. 2001;12(1):114-22.
- 52 Stampfer M. Commentary: Hormones and heart disease: do trials and observational studies address different questions? *Int J Epidemiol*. 2004;33(3):454-5.
- 53 Vandembroucke JP. Commentary: The HRT story: vindication of old epidemiological theory. *Int J Epidemiol*. 2004;33(3):456-7.
- 54 Barrett-Connor E. Commentary: Observation versus intervention--what's different? *Int J Epidemiol*. 2004;33(3):457-9.
- 55 Lawlor DA, Vey Smith G, Ebrahim S. Commentary: The hormone replacement-coronary heart disease conundrum: is this the death of observational epidemiology? *Int J Epidemiol*. 2004;33(3):464-7.
- 56 Kuller LH. Commentary: Hazards of studying women: the oestrogen oestrogen/progesterone dilemma. *Int J Epidemiol*. 2004;33(3):459-60.
- 57 Petitti D. Commentary: Hormone replacement therapy and coronary heart disease: four lessons. *Int J Epidemiol*. 2004;33(3):461-3.
- 58 Nelson HD, Humphrey LL, Nygren P, Teutsch SM, Allan JD. Postmenopausal Hormone Replacement Therapy: Scientific Review. *JAMA*. 2002;288(7):872-81.
- 59 Humphrey LL, Chan BKS, Sox HC. Postmenopausal Hormone Replacement Therapy and the Primary Prevention of Cardiovascular Disease. *Ann Intern Med*. 2002;137(4):273-84.
- 60 Stampfer MJ, Colditz GA, Willett WC, Manson JE, Rosner B, Speizer FE, et al. Postmenopausal estrogen therapy and cardiovascular disease. Ten-year follow-up from the nurses' health study. *N Engl J Med*. 1991;325(11):756-62.
- 61 Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and Benefits of Estrogen Plus Progestin in Healthy Postmenopausal Women: Principal Results From the Women's Health Initiative Randomized Controlled Trial. *JAMA*. 2002;288(3):321-33.

- 62 Viscoli CM, Brass LM, Kernan WN, Sarrel PM, Suissa S, Horwitz RI. A Clinical Trial of Estrogen-Replacement Therapy after Ischemic Stroke. *N Engl J Med.* 2001;345(17):1243-9.
- 63 Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C, Herrington D, Riggs B, et al. Randomized Trial of Estrogen Plus Progestin for Secondary Prevention of Coronary Heart Disease in Postmenopausal Women. *JAMA.* 1998;280(7):605-13.
- 64 Beral V, Banks E, Reeves G. Evidence from randomised trials on the long-term effects of hormone replacement therapy. *The Lancet.* 2002;360(9337):942-4.
- 65 Sourander L, Rajala T, Raiha I, Makinen J, Erkkola R, Helenius H. Cardiovascular and cancer morbidity and mortality and sudden cardiac death in postmenopausal women on oestrogen replacement therapy (ERT). *The Lancet.* 352(9145):1965-9.
- 66 Sidney S, Petitti DB, Quesenberry CP, Jr. Myocardial Infarction and the Use of Estrogen and Estrogen-Progestogen in Postmenopausal Women. *Ann Intern Med.* 1997;127(7):501-8.
- 67 Rosenberg L, Palmer JR, Shapiro S. A case-control study of myocardial infarction in relation to use of estrogen supplements. *Am J Epidemiol.* 1993;137(1):54-63.
- 68 Nachtigall LE, Nachtigall RH, Nachtigall RD, Beckman EM. Estrogen replacement therapy II: a prospective study in the relationship to carcinoma and cardiovascular and metabolic problems. *Obstet Gynecol.* 1979;54(1):74-9.
- 69 Mann RD, Lis Y, Chukwujindu J, Chanter DO. A study of the association between hormone replacement therapy, smoking and the occurrence of myocardial infarction in women. *J Clin Epidemiol.* 1994;47(3):307-12.
- 70 Hernandez AM, Walker AM, Jick H. Use of replacement estrogens and the risk of myocardial infarction. *Epidemiology.* 1990;1(2):128-33.
- 71 Heckbert SR, Weiss NS, Koepsell TD, Lemaitre RN, Smith NL, Siscovick DS, et al. Duration of estrogen replacement therapy in relation to the risk of incident myocardial infarction in postmenopausal women. *Arch Intern Med.* 1997;157(12):1330-6.
- 72 Grodstein F, Stampfer MJ, Colditz GA, Willett WC, Manson JE, Joffe M, et al. Postmenopausal Hormone Therapy and Mortality. *N Engl J Med.* 1997;336(25):1769-76.

- 73 Grodstein F, Manson JE, Colditz GA, Willett WC, Speizer FE, Stampfer MJ. A Prospective, Observational Study of Postmenopausal Hormone Therapy and Primary Prevention of Cardiovascular Disease. *Ann Intern Med.* 2000;133(12):933-41.
- 74 Cauley JA, Seeley DG, Browner WS, Ensrud K, Kuller LH, Lipschutz RC, et al. Estrogen replacement therapy and mortality among older women. The study of osteoporotic fractures. *Arch Intern Med.* 1997;157(19):2181-7.
- 75 Prentice RL, Langer R, Stefanick ML, Howard BV, Pettinger M, Anderson G, et al. Combined Postmenopausal Hormone Therapy and Cardiovascular Disease: Toward Resolving the Discrepancy between Observational Studies and the Women's Health Initiative Clinical Trial. *Am J Epidemiol.* 2005;162(5):404-14.
- 76 Sturgeon SR, Schairer C, Brinton LA, Pearson T, Hoover RN. Evidence of a healthy estrogen user survivor effect. *Epidemiology.* 1995;6(3):227-31.
- 77 Barrett-Connor E. Postmenopausal estrogen and prevention bias. *Ann Intern Med.* 1991;115(6):455-6.
- 78 Wilson PW, Garrison RJ, Castelli WP. Postmenopausal estrogen use, cigarette smoking, and cardiovascular morbidity in women over 50. The Framingham Study. *N Engl J Med.* 1985;313(17):1038-43.
- 79 Alois Alzheimer (1864-1915), Neurohistopathologist. *JAMA.* 1969;208:1017-8.
- 80 Henderson S, Jorm AF. Definition and Epidemiology of Dementia: A Review. In: Maj M, Sartorius N, editors. *Dementia.* second ed. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2003. p. 1-68.
- 81 World Health Organization. *The ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders. Clinical Descriptions and Diagnostic Guidelines.* Geneva: World Health Organization; 1992.
- 82 American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders.* 4th ed. Washington: The Association; 1994.
- 83 Gauthier S, Panisset M, Nalbantoglu J, Poirier J. Alzheimer's disease: current knowledge, management and research. *CMAJ.* 1997;157(8):1047-52.

- 84 Bhargava D, Weiner MF, Hynan LS, az-Arrastia R, Lipton AM. Vascular Disease and Risk Factors, Rate of Progression, and Survival in Alzheimer's Disease. *J Geriatr Psychiatry Neurol.* 2006;19(2):78-82.
- 85 Massoud F, Dorais M, Charbonneau C, Lescrauwaet B, Boucher JM, LeLorier J. P1-430 Drug utilisation review of cholinesterase inhibitors (CHEI) in the province of Quebec, Canada. *Neurobiol Aging.* 2004;25(Supplement 2):S221.
- 86 Patterson CJ, Gauthier S, Bergman H, Cohen CA, Feightner JW, Feldman H, et al. The recognition, assessment and management of dementing disorders: conclusions from the Canadian Consensus Conference on Dementia. *CMAJ.* 1999;160(12 Suppl):S1-15.
- 87 Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res.* 1975;12(3):189-98.
- 88 Tombaugh TN, McIntyre NJ. The mini-mental state examination: a comprehensive review. *J Am Geriatr Soc.* 1992;40(9):922-35.
- 89 Brodaty H, Clarke J, Ganguli M, Grek A, Jorm AF, Khachaturian Z, et al. Screening for cognitive impairment in general practice: toward a consensus. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 1998;12(1):1-13.
- 90 Folstein MF. Differential diagnosis of dementia. The clinical process. *Psychiatr Clin North Am.* 1997;20(1):45-57.
- 91 Canadian study of health and aging: study methods and prevalence of dementia. *CMAJ.* 1994;150(6):899-913.
- 92 The incidence of dementia in Canada. *Neurology.* 2000;55(1):66-73.
- 93 Khachaturian Z. The five-five, ten-ten plan for Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging.* 1992;13(2):197-8.
- 94 Brookmeyer R, Gray S, Kawas C. Projections of Alzheimer's disease in the United States and the public health impact of delaying disease onset. *Am J Public Health.* 1998;88(9):1337-42.
- 95 Conseil consultatif national sur le troisième âge. La position du CCNTA - sur la maladie d'Alzheimer et les démences apparentées. Ottawa: Ministre de Travaux publics et Services gouvernementaux Canada; 4 A.D. Oct 1. Report No.: 23.

- 96 Katzman R, Fox P. The world wide impact of dementia in the next fifty years. In: Mayeux R, Christen Y, editors. *Epidemiology of Alzheimer's Disease: From Gene to Prevention*. Berlin: Springer; 1999. p. 1-17.
- 97 Ostbye T, Crosse E. Net economic costs of dementia in Canada. *CMAJ*. 1994;151(10):1457-64.
- 98 Rice DP, Fillit HM, Max W, Knopman DS, Lloyd JR, Duttagupta S. Prevalence, costs, and treatment of Alzheimer's disease and related dementia: a managed care perspective. *Am J Manag Care*. 2001;7(8):809-18.
- 99 Hux MJ, O'Brien BJ, Iskedjian M, Goeree R, Gagnon M, Gauthier S. Relation between severity of Alzheimer's disease and costs of caring. *CMAJ*. 1998;159(5):457-65.
- 100 Patterns and health effects of caring for people with dementia: the impact of changing cognitive and residential status. *Gerontologist*. 2002;42(5):643-52.
- 101 Jorm AF, Jolley D. The incidence of dementia: a meta-analysis. *Neurology*. 1998;51(3):728-33.
- 102 Gao S, Hendrie HC, Hall KS, Hui S. The Relationships Between Age, Sex, and the Incidence of Dementia and Alzheimer Disease: A Meta-analysis. *Arch Gen Psychiatry*. 1998;55(9):809-15.
- 103 Launer LJ, Andersen K, Dewey ME, Letenneur L, Ott A, Amaducci LA, et al. Rates and risk factors for dementia and Alzheimer's disease: Results from EURODEM pooled analyses. *Neurology*. 1999;52(1):78-84.
- 104 Kukull WA, Ganguli M. Epidemiology of dementia: concepts and overview. *Neurol Clin*. 2000;18(4):923-50.
- 105 van Duijn CM, Clayton D, Chandra V, Fratiglioni L, Graves AB, Heyman A, et al. Familial aggregation of Alzheimer's disease and related disorders: a collaborative re-analysis of case-control studies. EURODEM Risk Factors Research Group. *Int J Epidemiol*. 1991;20 Suppl 2:S13-20.:S13-S20.
- 106 The Canadian Study of Health and Aging: risk factors for Alzheimer's disease in Canada. *Neurology*. 1994;44(11):2073-80.
- 107 Lautenschlager NT, Cupples LA, Rao VS, Auerbach SA, Becker R, Burke J, et al. Risk of dementia among relatives of Alzheimer's disease

- patients in the MIRAGE study: What is in store for the oldest old? *Neurology*. 1996;46(3):641-50.
- 108 Wisniewski KE, Wisniewski HM, Wen GY. Occurrence of neuropathological changes and dementia of Alzheimer's disease in Down's syndrome. *Ann Neurol*. 1985;17(3):278-82.
- 109 Rubinsztein DC, Easton DF. Apolipoprotein E genetic variation and Alzheimer's disease. a meta-analysis. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 1999;10(3):199-209.
- 110 Hsiung GY, Sadovnick AD, Feldman H. Apolipoprotein E {epsilon}4 genotype as a risk factor for cognitive decline and dementia: data from the Canadian Study of Health and Aging. *CMAJ*. 2004;171(8):863-7.
- 111 Bizzarro A, Marra C, Acciarri A, Valenza A, Tiziano FD, Brahe C, et al. Apolipoprotein E epsilon4 allele differentiates the clinical response to donepezil in Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2005;20(4):254-61.
- 112 Shobab LA, Hsiung GY, Feldman HH. Cholesterol in Alzheimer's disease. *The Lancet Neurology*. 2005;4(12):841-52.
- 113 Takeda A, Loveman E, Clegg A, Kirby J, Picot J, Payne E, et al. A systematic review of the clinical effectiveness of donepezil, rivastigmine and galantamine on cognition, quality of life and adverse events in Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2006;21(1):17-28.
- 114 Ritchie CW, Ames D, Clayton T, Lai R. Metaanalysis of Randomized Trials of the Efficacy and Safety of Donepezil, Galantamine, and Rivastigmine for the Treatment of Alzheimer Disease. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2004;12(4):358-69.
- 115 Tariot PN, Farlow MR, Grossberg GT, Graham SM, McDonald S, Gergel I. Memantine Treatment in Patients With Moderate to Severe Alzheimer Disease Already Receiving Donepezil: A Randomized Controlled Trial. *JAMA*. 2004;291(3):317-24.
- 116 McGeer PL, Schulzer M, McGeer EG. Arthritis and anti-inflammatory agents as possible protective factors for Alzheimer's disease: a review of 17 epidemiologic studies. *Neurology*. 1996;47(2):425-32.
- 117 Cagnin A, Brooks DJ, Kennedy AM, Gunn RN, Myers R, Turkheimer FE, et al. In-vivo measurement of activated microglia in dementia. *Lancet*. 2001;358(9280):461-7.

- 118 Ho L, Purohit D, Haroutunian V, Luterman JD, Willis F, Naslund J, et al. Neuronal cyclooxygenase 2 expression in the hippocampal formation as a function of the clinical progression of Alzheimer disease. *Arch Neurol*. 2001;58(3):487-92.
- 119 Etminan M, Gill S, Samii A. Effect of non-steroidal anti-inflammatory drugs on risk of Alzheimer's disease: systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMJ*. 2003;327(7407):128.
- 120 Szekely CA, Thorne JE, Zandi PP, Ek M, Messias E, Breitner JC, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for the prevention of Alzheimer's disease: a systematic review. *Neuroepidemiology*. 2004;23(4):159-69.
- 121 Aisen PS, Schafer KA, Grundman M, Pfeiffer E, Sano M, Davis KL, et al. Effects of Rofecoxib or Naproxen vs Placebo on Alzheimer Disease Progression: A Randomized Controlled Trial. *JAMA*. 2003;289(21):2819-26.
- 122 Reines SA, Block GA, Morris JC, Liu G, Nessly ML, Lines CR, et al. Rofecoxib: No effect on Alzheimer's disease in a 1-year, randomized, blinded, controlled study. *Neurology*. 2004;62(1):66-71.
- 123 Thal LJ, Ferris SH, Kirby L, Block GA, Lines CR, Yuen E, et al. A Randomized, Double-Blind, Study of Rofecoxib in Patients with Mild Cognitive Impairment. *Neuropsychopharmacology*. 2005;30(6):1204-15.
- 124 Hogervorst E, Williams J, Budge M, Riedel W, Jolles J. The nature of the effect of female gonadal hormone replacement therapy on cognitive function in post-menopausal women: a meta-analysis. *Neuroscience*. 2000;101(3):485-512.
- 125 Henderson VW. Estrogen-containing hormone therapy and Alzheimer's disease risk: Understanding discrepant inferences from observational and experimental research. *Neuroscience*. 2006;138(3):1031-9.
- 126 Simpkins PhD JW, Green BS PS, Gridley BS KE, Singh PhD M, de Fiebre MS NC, Rajakumar PhD G. Role of Estrogen Replacement Therapy in Memory Enhancement and the Prevention of Neuronal Loss Associated With Alzheimer's Disease. *The American Journal of Medicine*. 1997;103(3, Supplement 1):19S-25S.
- 127 Shumaker SA, Legault C, Kuller L, Rapp SR, Thal L, Lane DS, et al. Conjugated equine estrogens and incidence of probable dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women: Women's Health Initiative Memory Study. *JAMA*. 2004;291(24):2947-58.

- 128 Shumaker SA, Legault C, Rapp SR, Thal L, Wallace RB, Ockene JK, et al. Estrogen plus progestin and the incidence of dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women: the Women's Health Initiative Memory Study: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2003;289(20):2651-62.
- 129 Anderson GL, Limacher M, Assaf AR, Bassford T, Beresford SA, Black H, et al. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*. 2004;291(14):1701-12.
- 130 Sparks DL, Hunsaker III, Scheff SW, Kryscio RJ, Henson JL, Markesbery WR. Cortical senile plaques in coronary artery disease, aging and Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*. 1990;11(6):601-7.
- 131 Zekry D, Duyckaerts C, Moulias R, Belmin J, Geoffre C, Herrmann F, et al. Degenerative and vascular lesions of the brain have synergistic effects in dementia of the elderly. *Acta Neuropathologica*. 2002;103(5):481-7.
- 132 Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet*. 1994;344(8934):1383-9.
- 133 Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. *N Engl J Med*. 1998;339(19):1349-57.
- 134 MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20 536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2002;360(9326):7-22.
- 135 LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, Shear C, Barter P, Fruchart JC, et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med*. 2005;352(14):1425-35.
- 136 Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, Rouleau JL, Rutherford JD, Cole TG, et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *N Engl J Med*. 1996;335(14):1001-9.
- 137 Simons M, Keller P, Dichgans J, Schulz JB. Cholesterol and Alzheimer's disease: Is there a link? *Neurology*. 2001;57(6):1089-93.

- 138 Das UN. Statins and the prevention of dementia. *CMAJ*. 2001;165(7):908-9.
- 139 Fassbender K, Simons M, Bergmann C, Stroick M, Lutjohann D, Keller P, et al. Simvastatin strongly reduces levels of Alzheimer's disease beta-amyloid peptides Abeta 42 and Abeta 40 in vitro and in vivo. *PNAS*. 2001;98(10):5856-61.
- 140 Buxbaum JD, Geoghegan NS, Friedhoff LT. Cholesterol depletion with physiological concentrations of a statin decreases the formation of the Alzheimer amyloid Abeta peptide. *J Alzheimers Dis*. 2001;3(2):221-9.
- 141 Parvathy S, Ehrlich M, Pedrini S, Diaz N, Refolo L, Buxbaum JD, et al. Atorvastatin-induced activation of Alzheimer's alpha secretase is resistant to standard inhibitors of protein phosphorylation-regulated ectodomain shedding. *J Neurochem*. 2004;90(4):1005-10.
- 142 Paris D, Townsend KP, Humphrey J, Obregon DF, Yokota K, Mullan M. Statins inhibit A[beta]-neurotoxicity in vitro and A[beta]-induced vasoconstriction and inflammation in rat aortae. *Atherosclerosis*. 2002;161(2):293-9.
- 143 Sun YX, Crisby M, Lindgren S, Janciauskiene S. Pravastatin inhibits pro-inflammatory effects of Alzheimer's peptide A[beta]1-42 in glioma cell culture in vitro. *Pharmacological Research*. 2003;47(2):119-26.
- 144 McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology*. 1984;34(7):939-44.
- 145 Walley T, Mantgani A. The UK General Practice Research Database. *The Lancet*. 1997;350(9084):1097-9.
- 146 Rockwood K, Ebly E, Hachinski V, Hogan D. Presence and treatment of vascular risk factors in patients with vascular cognitive impairment. *Arch Neurol*. 1997;54(1):33-9.
- 147 Brauner DJ, Muir JC, Sachs GA. Treating Nondementia Illnesses in Patients With Dementia. *JAMA*. 2000;283(24):3230-5.
- 148 Stilley CS, Sereika S, Muldoon MF, Ryan CM, Dunbar-Jacob J. Psychological and cognitive function: predictors of adherence with cholesterol lowering treatment. *Ann Behav Med*. 2004;27(2):117-24.

- 149 Morrison RS, Siu AL. Survival in End-Stage Dementia Following Acute Illness. *JAMA*. 2000;284(1):47-52.
- 150 Post SG, Whitehouse PJ. Emerging antidementia drugs: a preliminary ethical view. *J Am Geriatr Soc*. 1998;46(6):784-7.
- 151 Skoog I, Kalaria RN, Breteler MM. Vascular factors and Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 1999;13 Suppl 3:S106-14.:S106-S114.
- 152 Breteler MMB. Vascular risk factors for Alzheimer's disease: An epidemiologic perspective. *Neurobiol Aging*. 2000;21(2):153-60.
- 153 Grady D, Applegate W, Bush T, Furberg C, Riggs B, Hulley SB. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS): Design, Methods, and Baseline Characteristics. *Controlled Clinical Trials*. 1998;19(4):314-35.
- 154 Li G, Higdon R, Kukull WA, Peskind E, Van Valen MK, Tsuang D, et al. Statin therapy and risk of dementia in the elderly: a community-based prospective cohort study. *Neurology*. 2004;63(9):1624-8.
- 155 Bernick C, Katz R, Smith NL, Rapp S, Bhadelia R, Carlson M, et al. Statins and cognitive function in the elderly: The Cardiovascular Health Study. *Neurology*. 2005;65(9):1388-94.
- 156 Rea TD, Breitner JC, Psaty BM, Fitzpatrick AL, Lopez OL, Newman AB, et al. Statin Use and the Risk of Incident Dementia: The Cardiovascular Health Study. *Arch Neurol*. 2005;62(7):1047-51.
- 157 Zandi PP, Sparks DL, Khachaturian AS, Tschanz J, Norton M, Steinberg M, et al. Do statins reduce risk of incident dementia and Alzheimer disease? The Cache County Study. *Arch Gen Psychiatry*. 2005;62(2):217-24.
- 158 Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, Bollen EL, Buckley BM, Cobbe SM, et al. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *The Lancet*. 2002;360(9346):1623-30.
- 159 Heart Protection Study Collaborative G. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20 536 high-risk individuals: a randomised placebocontrolled trial. *The Lancet*. 2002;360(9326):7-22.

- 160 Santanello NC, Barber BL, Applegate WB, Elam J, Curtis C, Hunninghake DB, et al. Effect of pharmacologic lipid lowering on health-related quality of life in older persons: results from the Cholesterol Reduction in Seniors Program (CRISP) Pilot Study. *J Am Geriatr Soc.* 1997;45(1):8-14.
- 161 Sparks DL, Sabbagh MN, Connor DJ, Lopez J, Launer LJ, Browne P, et al. Atorvastatin for the treatment of mild to moderate alzheimer disease. *Arch Neurol.* 2005;62(5):753-7.
- 162 Sparks DL, Connor DJ, Sabbagh MN, Petersen RB, Lopez J, Browne P. Circulating cholesterol levels, apolipoprotein E genotype and dementia severity influence the benefit of atorvastatin treatment in Alzheimer's disease: results of the Alzheimer's Disease Cholesterol-Lowering Treatment (ADCLT) trial. *Acta Neurol Scand Suppl.* 2006;185:3-7.:3-7.
- 163 University of Wisconsin Department of Medicine. Wisconsin comprehensive memory program. On University of Wisconsin Department of Medicine website [updated 2006; cited 2006 Nov 27]. Available from:
<http://www.medicine.wisc.edu/mainweb/DOMPages.php?section=memresearch&page=researchstudies>.
- 164 Drickamer MA, Lachs MS. Should patients with Alzheimer's disease be told their diagnosis? *N Engl J Med.* 1992;326(14):947-51.
- 165 Redelmeier DA, Tan SH, Booth GL. The Treatment of Unrelated Disorders in Patients with Chronic Medical Diseases. *N Engl J Med.* 1998;338(21):1516-20.
- 166 Ko DT, Mamdani M, Alter DA. Lipid-Lowering Therapy With Statins in High-Risk Elderly Patients: The Treatment-Risk Paradox. *JAMA.* 2004;291(15):1864-70.
- 167 Barnes DE, Tager IB, Satariano WA, Yaffe K. The Relationship Between Literacy and Cognition in Well-Educated Elders. *Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences.* 2004;59(4):M390-M395.
- 168 Sparks DL, Martin TA, Gross DR, Hunsaker JC, III. Link between heart disease, cholesterol, and Alzheimer's disease: a review. *Microsc Res Tech.* 2000;50(4):287-90.
- 169 Von Korff M, Wagner EH, Saunders K. A chronic disease score from automated pharmacy data. *Journal of Clinical Epidemiology.* 1992;45(2):197-203.

- 170 Rodriguez EG, Dodge HH, Birzescu MA, Stoehr GP, Ganguli M. Use of Lipid-Lowering Drugs in Older Adults With and Without Dementia: A Community-Based Epidemiological Study. *J Am Geriatr Soc*. 2002;50(11):1852-6.
- 171 Sever PS, Dahlof B, Poulter NR, Wedel H, Beevers G, Caulfield M, et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial--Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Drugs* 64 Suppl 2:43-60. 2004;
- 172 Elkind MSV, Flint AC, Sciacca RR, Sacco RL. Lipid-lowering agent use at ischemic stroke onset is associated with decreased mortality. *Neurology*. 2005;65(2):253-8.
- 173 Luchsinger JA, Reitz C, Honig LS, Tang MX, Shea S, Mayeux R. Aggregation of vascular risk factors and risk of incident Alzheimer disease. *Neurology*. 2005;65(4):545-51.
- 174 Vanhanen M, Koivisto K, Moilanen L, Helkala EL, Hanninen T, Soininen H, et al. Association of metabolic syndrome with Alzheimer disease: A population-based study. *Neurology*. 2006;67(5):843-7.
- 175 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):2363-8.

ANNEXE 1

Mini-Mental State Examination (MMSE)

Activity	Score
<p>ORIENTATION – one point for each answer</p> <p><i>Ask: “What is the: (year)(season)(date)(day)(month)?”</i> <i>Ask: “Where are we: (state)(county)(town)(hospital)(floor)?”</i></p>	—
<p>REGISTRATION – score 1,2,3 points according to how many are repeated</p> <p><i>Name three objects: Give the patient one second to say each.</i> <i>Ask the patient to: repeat all three after you have said them.</i> Repeat them until the patient learns all three.</p>	—
<p>ATTENTION AND CALCULATION – one point for each correct subtraction</p> <p><i>Ask the patient to: begin from 100 and count backwards by 7.</i> Stop after 5 answers. (93, 86, 79, 72, 65)</p>	—
<p>RECALL – one point for each correct answer</p> <p><i>Ask the patient to: name the three objects from above.</i></p>	—
<p>LANGUAGE</p> <p><i>Ask the patient to: identify and name a pencil and a watch. (2 points)</i> <i>Ask the patient to: repeat the phrase “No ifs, ands, or buts.” (1 point)</i> <i>Ask the patient to: “Take a paper in your right hand, fold it in half, and put it on the floor “ (1 point for each task completed properly)</i> <i>Ask the patient to: read and obey the following: “Close your eyes.” (1 point)</i> <i>Ask the patient to: write a sentence. (1 point)</i> <i>Ask the patient to: copy a complex diagram of two interlocking pentagons. (1 point)</i></p>	—
<p>TOTAL:</p>	—

Reference

Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. “Mini-mental state.” A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res.* 1975;12:189-198.

ANNEXE 2

Critères de remboursement des inhibiteurs de la cholinestérase au Québec (tiré de la Liste de médicaments publiée par la Régie de l'assurance maladie du Québec, modification 18, édition 15, 11 octobre 2006)

DONÉPÉZIL (chlorhydrate de) :

Pour le traitement des personnes souffrant de la maladie d'Alzheimer au stade léger ou modéré

Lors de la demande initiale, les éléments suivants doivent être présents :

- * score au MMSE variant de 10 à 26 ou encore s'élevant à 27 ou à 28 en présence d'une justification pertinente;
- * confirmation médicale du degré d'atteinte (domaine intact, atteinte légère, modérée ou grave) dans les cinq domaines suivants :
 - fonctionnement intellectuel, y compris la mémoire;
 - humeur;
 - comportement;
 - autonomie pour les activités de la vie quotidienne (AVQ) et les activités de la vie domestique (AVD);
 - interaction sociale, y compris la capacité à tenir une conversation.

La durée d'autorisation initiale d'un traitement au donpézil est de 6 mois à partir du début du traitement. En ce qui concerne les demandes subséquentes, le médecin doit fournir l'évidence d'un effet bénéfique confirmé par chacun des éléments qui suivent:

- * score au MMSE de 10 ou plus, à moins d'une justification pertinente;
- * diminution maximale du score au MMSE de 3 points par période de 6 mois comparativement à l'évaluation antérieure ou une baisse supérieure accompagnée d'une justification pertinente;
- * stabilisation ou amélioration des symptômes dans un ou plusieurs des domaines suivants :
 - humeur;
 - comportement;
 - autonomie pour les activités de la vie quotidienne (AVQ) et les activités de la vie domestique (AVD);
 - interaction sociale, y compris la capacité à tenir une conversation.

La durée maximale de l'autorisation est de 12 mois.

GALANTAMINE (bromhydrate de) :

Pour le traitement des personnes souffrant de la maladie d'Alzheimer au stade léger ou modéré.

Lors de la demande initiale, les éléments suivants doivent être présents :

- * score au MMSE variant de 10 à 26 ou encore s'élevant à 27 ou à 28 en présence d'une justification pertinente;
- * confirmation médicale du degré d'atteinte (domaine intact, atteinte légère, modérée ou grave) dans les cinq domaines suivants :
 - fonctionnement intellectuel, y compris la mémoire;

- humeur;
- comportement;
- autonomie pour les activités de la vie quotidienne (AVQ) et les activités de la vie domestique (AVD);
- interaction sociale, y compris la capacité à tenir une conversation.

La durée d'autorisation initiale d'un traitement à la galantamine est de 6 mois à partir du début du traitement. En ce qui concerne les demandes subséquentes, le médecin doit fournir l'évidence d'un effet bénéfique confirmé par chacun des éléments qui suivent :

- * score au MMSE de 10 ou plus, à moins d'une justification pertinente;
- * diminution maximale du score au MMSE de 3 points par ou une baisse supérieure accompagnée d'une justification pertinente;
- * stabilisation ou amélioration des symptômes dans un ou plusieurs des domaines suivants :
 - fonctionnement intellectuel, incluant la mémoire;
 - humeur;
 - comportement;
 - autonomie pour les activités de la vie quotidienne (AVQ) et les activités de la vie domestique (AVD);
 - interaction sociale, y compris la capacité à tenir une conversation.

La durée maximale de l'autorisation est de 12 mois.

MÉMANTINE (chlorhydrate de)

En monothérapie chez les personnes qui souffrent de la maladie d'Alzheimer de stade modéré ou grave vivant à domicile c'est-à-dire qui ne vivent pas dans un centre d'hébergement de soins de longue durée public ou privé conventionné.

Lors de la demande initiale, les éléments suivants doivent être présents :

- * score au MMSE de 3 à 14;
- * une confirmation médicale du degré d'atteinte (domaine intact, atteinte légère, modérée ou grave) dans les cinq domaines suivants :
 - fonctionnement intellectuel, y compris la mémoire;
 - humeur;
 - comportement;
 - autonomie pour les activités de la vie quotidienne (AVQ) et les activités de la vie domestique (AVD);
 - interaction sociale y compris la capacité à tenir une conversation.

La durée d'autorisation initiale d'un traitement à la mémantine est de 6 mois à partir du début du traitement. En ce qui concerne les demandes subséquentes, le médecin doit fournir l'évidence d'un effet bénéfique confirmé par la stabilisation ou l'amélioration des symptômes dans au moins trois des domaines suivants :

- fonctionnement intellectuel, y compris la mémoire;
- humeur;
- comportement;
- autonomie pour les activités de la vie quotidienne (AVQ) et les activités de la vie domestique (AVD);
- interaction sociale, y compris la capacité à tenir une conversation.

La durée maximale de l'autorisation est de 6 mois.

RIVASTIGMINE (tartrate hydrogéné de) :

Pour le traitement des personnes souffrant de la maladie d'Alzheimer au stade léger ou modéré.

Lors de la demande initiale, les éléments suivants doivent être présents :

- *score au MMSE variant de 10 à 26 ou encore s'élevant à 27 ou à 28 en présence d'une justification pertinente;
- *confirmation médicale du degré d'atteinte (domaine intact, atteinte légère, modérée ou grave) dans les cinq domaines suivants :
 - fonctionnement intellectuel, y compris la mémoire;
 - humeur;
 - comportement;
 - autonomie pour les activités de la vie quotidienne (AVQ) et les activités de la vie domestique (AVD);
 - interaction sociale, y compris la capacité à tenir une conversation.

La durée d'autorisation initiale d'un traitement à la rivastigmine est de 6 mois à partir du début du traitement. En ce qui concerne les demandes subséquentes, le médecin doit fournir l'évidence d'un effet bénéfique confirmé par chacun des éléments qui suivent :

- * score au MMSE de 10 ou plus, à moins d'une justification pertinente;
- * diminution maximale du score au MMSE de 3 points par période de 6 mois comparativement à l'évaluation antérieure ou une baisse supérieure accompagnée d'une justification pertinente;
- * stabilisation ou amélioration des symptômes dans un ou plusieurs des domaines suivants :
 - fonctionnement intellectuel, incluant la mémoire;
 - comportement;
 - autonomie pour les activités de la vie quotidienne (AVQ) et les activités de la vie domestique (AVD);
 - interaction sociale, y compris la capacité à tenir une conversation.

La durée maximale de l'autorisation est de 12 mois.