

Université de Montréal

**Évolution de la gestion pharmacologique de la polyarthrite
rhumatoïde et impact sur le risque de fracture ostéoporotique non
vertébrale**

par

Jean-Pascal Fournier-Roussy

Médicament et Santé des Populations

Faculté de Pharmacie

Thèse présentée à la Faculté des études supérieures en vue de l'obtention du grade de Docteur
en philosophie (Ph.D.) en Sciences Pharmaceutiques option Médicament et Santé des
Populations

Mai, 2014

© Jean-Pascal Fournier-Roussy, 2014

RÉSUMÉ

Au cours des dernières années, le développement des connaissances au niveau de l'étiologie de la maladie ainsi que l'arrivée de nouveaux médicaments et de lignes directrices guidant la pratique clinique sont susceptibles d'avoir entraîné une meilleure gestion de la polyarthrite rhumatoïde (PAR) et de l'ostéoporose, une comorbidité fréquente chez ces patients. Dans cette thèse, trois questions de recherche sont étudiées à l'aide des banques de données administratives québécoises (RAMQ, MED-ÉCHO).

Une première étude documente l'utilisation des médicaments pour la PAR au Québec. À ce jour, il s'agit de la seule étude canadienne à rapporter les tendances d'utilisation des DMARD¹ (*disease-modifying antirheumatic drug*) biologiques depuis leur introduction dans la pratique clinique. Au cours de la période à l'étude (2002-2008), l'utilisation de DMARD (synthétiques et biologiques) a augmenté légèrement dans la population atteinte de PAR (1,9%, 95% CI : 1,1 - 2,8). Cependant, malgré la présence de recommandations cliniques soulignant l'importance de commencer un traitement rapidement, et la couverture de ces traitements par le régime général d'assurance médicaments, les résultats démontrent une initiation sous-optimale des DMARD chez les patients nouvellement diagnostiqués (probabilité d'initiation à 12 mois : 38,5%). L'initiation de DMARD était beaucoup plus fréquente lorsqu'un rhumatologue était impliqué dans la provision des soins (OR : 4,31, 95% CI : 3,73 - 4,97). Concernant les DMARD biologiques, le facteur le plus fortement associé avec leur initiation était l'année calendrier. Chez les sujets diagnostiqués en 2002, 1,2 sur 1 000 ont initié un DMARD biologique moins d'un an après leur diagnostic. Pour ceux qui ont été diagnostiqués en 2007, le taux était de 13 sur 1 000. Les résultats démontrent que si la gestion pharmacologique de la PAR s'est améliorée au cours de la période à l'étude, elle demeure tout de même sous-optimale. Assurer un meilleur accès aux rhumatologues pourrait, semble-t-il, être une stratégie efficace pour améliorer la qualité des soins chez les patients atteints de PAR.

¹ ARMM : antirhumatismaux modificateurs de la maladie

Dans une deuxième étude, l'association entre l'utilisation des DMARD biologiques et le risque de fractures ostéoporotiques non vertébrales chez des patients PAR âgés de 50 ans et plus a été rapportée. Puisque l'inflammation chronique résultant de la PAR interfère avec le remodelage osseux et que les DMARD biologiques, en plus de leur effet anti-inflammatoire et immunosuppresseur, sont des modulateurs de l'activité cellulaire des ostéoclastes et des ostéoblastes pouvant possiblement mener à la prévention des pertes de densité minérale osseuse (DMO), il était attendu que leur utilisation réduirait le risque de fracture. Une étude de cas-témoin intra-cohorte a été conduite. Bien qu'aucune réduction du risque de fracture suivant l'utilisation de DMARD biologiques n'ait pu être démontrée (OR : 1,03, 95% CI : 0,42 - 2,53), l'étude établit le taux d'incidence de fractures ostéoporotiques non vertébrales dans une population canadienne atteinte de PAR (11/1 000 personnes - années) et souligne le rôle d'importants facteurs de risque. La prévalence élevée de l'ostéoporose dans la population atteinte de PAR justifie que l'on accorde plus d'attention à la prévention des fractures.

Finalement, une troisième étude explore l'impact de la dissémination massive, en 2002, des lignes directrices du traitement de l'ostéoporose au Canada sur la gestion pharmacologique de l'ostéoporose et sur les taux d'incidence de fractures ostéoporotiques non vertébrales chez une population de patients PAR âgés de 50 ans et plus entre 1998 et 2008. Étant donné la disponibilité des traitements efficaces pour l'ostéoporose depuis le milieu des années 1990 et l'évolution des lignes directrices de traitement, une réduction du taux de fractures était attendue. Quelques études canadiennes ont démontré une réduction des fractures suivant une utilisation étendue des médicaments contre l'ostéoporose et de l'ostéodensitométrie dans une population générale, mais aucune ne s'est attardée plus particulièrement sur une population adulte atteinte de PAR. Dans cette étude observationnelle utilisant une approche de série chronologique, aucune réduction du taux de fracture après 2002 (période suivant la dissémination des lignes directrices) n'a pu être démontrée. Cependant, l'utilisation des médicaments pour l'ostéoporose, le passage d'ostéodensitométrie, ainsi que la provision de soins pour l'ostéoporose en post-fracture ont augmenté. Cette étude démontre que malgré des années de disponibilité de traitements efficaces et d'investissement dans le développement et la promotion de lignes directrices de traitement, l'effet bénéfique au niveau de la réduction des

fractures ne s'est toujours pas concrétisé dans la population atteinte de PAR, au cours de la période à l'étude.

Ces travaux sont les premiers à examiner, à l'aide d'une banque de données administratives, des sujets atteints de PAR sur une période s'étalant sur 11 ans, permettant non seulement l'étude des changements de pratique clinique suivant l'apparition de nouveaux traitements ou bien de nouvelles lignes directrices, mais également de leur impact sur la santé. De plus, via l'étude des déterminants de traitement, les résultats offrent des pistes de solution afin de combler l'écart entre la pratique observée et les recommandations cliniques. Enfin, les résultats de ces études bonifient la littérature concernant la qualité des soins pharmacologiques chez les patients PAR et de la prévention des fractures.

Mots-clés : polyarthrite rhumatoïde, ostéoporose, fracture, DMARD, ARMM, DMARD biologiques, revue d'utilisation des médicaments, déterminants, cas-témoin intra-cohorte, risque, série chronologique, étude observationnelle, banque de données administratives.

ABSTRACT

Over the past two decades, progresses in the understanding of disease etiology, the arrival of new drugs, and the development of clinical practice guidelines may have led to a better pharmacological management of rheumatoid arthritis (RA) and osteoporosis, a common comorbidity. In this thesis, three research questions were investigated using well characterized administrative databases (RAMQ and MED-ECHO).

A first study documented RA drug use in the province of Quebec. To this date, this is the only Canadian study to report on patterns of biologic DMARD use since their introduction in clinical practice. Over our study time horizon (2002-2008), the use of any DMARDs (synthetic and biologic) slightly increased in the overall RA population (1.9%, 95% CI: 1.1-2.8). However, despite clinical practice guidelines stressing the importance of early treatment, and the reimbursement of treatments by the Quebec drug plan, the results demonstrated suboptimal DMARD initiation in newly diagnosed RA (probability at 12 months: 38.5%), though DMARD initiation increased when rheumatologists were overseeing care (OR: 4.31, 95%CI: 3.73-4.97). For biologic DMARDs, the strongest predictor of initiation was the calendar year of study entry. Of subjects newly diagnosed in 2002, 1.2 in 1000 had a biologic initiated within one year, while for those newly diagnosed in 2007, it was 13.0 in 1000. The results showed that the pharmacological management of RA is improving over time, but remains below expectations. Ensuring better access to rheumatologists should be an area of focus in order to enhance the quality of RA care.

A second study reported on biologic DMARD use and the risk of non-vertebral osteoporotic fractures in RA patients aged ≥ 50 years. Because chronic inflammation in RA interferes with bone remodeling and biologic DMARDs, in addition to their anti-inflammatory and immunosuppressive effects, are modulators of the cellular activity of osteoblasts and osteoclasts possibly leading to the preservation of bone mineral density (BMD), it was believed that their use may reduce the risk of fractures. A nested-case control study was conducted. Although a reduction in the risk of fractures subsequent to biologic DMARD use

could not be demonstrated (OR: 1.03, 95% CI: 0.42-2.53), the study established the incidence rate of non-vertebral osteoporotic fractures in a Canadian RA population (11/1000 person-years) and highlighted some important risk factors. The high prevalence of osteoporosis in the RA population justifies that more attention be paid to preventing fractures.

Finally, a third study investigated the impact of the 2002 Canadian osteoporosis guidelines on the pharmacological management of osteoporosis and on the rates of non-vertebral osteoporotic fractures in a RA population aged ≥ 50 years between 1998 and 2008. With the availability of effective osteoporosis treatments since the mid 90s, and the evolving clinical practice guidelines, a reduction in the rate of fractures was expected. Some Canadian studies have shown reductions in the rate of fractures following broader use of osteoporosis drugs and BMD testing in a general adult population, but none have specifically investigated the impact in RA. In this observational study using a time series approach, no reduction in the rate of fractures after 2002 (post guidelines dissemination) could be demonstrated. However, the use of osteoporosis drugs, BMD testing, and provision of post fracture osteoporosis care improved. This study demonstrated that years of availability of effective preventive measures and investments in the development and promotion of clinical practice guidelines have not yet translated into further reduction in the rate of fractures in our RA population over our study time horizon.

This body of work is the first to examine, using healthcare administrative data, subjects with RA over a period of 11 years, allowing not only to study the changes in clinical practice following the introduction of new treatments and guidelines, but also to capture the impact on health. In addition, by studying predictors of treatment, the results provide good insights in terms of solutions to fill the gap between the observed clinical practice and guideline recommendations. Finally, the results of these studies substantiate the literature regarding the quality of RA care and the prevention of fractures.

Keywords: Rheumatoid arthritis, osteoporosis, fracture, DMARDs, biologic DMARDs, drug utilization study, predictors, nested case-control, risk, time series, observational study, administrative database

TABLE DES MATIÈRES

RÉSUMÉ	i
ABSTRACT	iv
LISTE DES TABLEAUX	ix
LISTE DES FIGURES	x
ABRÉVIATIONS	xi
DÉDICACE	xiii
REMERCIEMENTS	xiv
CHAPITRE 1. INTRODUCTION	1
CHAPITRE 2. REVUE DE LA LITTÉRATURE	3
2.1. Épidémiologie de la PAR	3
2.2. Lignes directrices de traitement	3
2.2.1. <i>PAR</i>	3
2.2.2. <i>Ostéoporose</i>	8
2.3. Revue d'utilisation des médicaments	11
2.3.1. <i>DMARD</i>	11
2.3.2. <i>Médicaments pour l'ostéoporose</i>	15
2.4. La PAR et le risque de fractures ostéoporotiques	16
2.4.1. <i>Processus inflammatoire et métabolisme osseux</i>	16
2.4.2. <i>Type de perte osseuse associé à la PAR</i>	16
2.4.3. <i>Facteurs de risque et caractéristiques des fractures chez les patients PAR</i>	17
2.4.4. <i>Impact des DMARD biologiques sur la DMO</i>	18
2.4.5. <i>Impact des agents anti-TNF sur le risque de fracture</i>	25
2.5. Évolution des taux de fractures dans le temps	27
2.6. Prise en charge de l'ostéoporose en post-fracture	33
CHAPITRE 3. QUESTIONS DE RECHERCHE ET OBJECTIF GENERAL	36
CHAPITRE 4. MÉTHODE	38
4.1. Sources de données	38
4.1.1. <i>Banque de données de la régie de l'assurance maladie du Québec</i>	38
4.1.2. <i>Banque du ministère de la Santé et des Services sociaux (SSS)</i>	38

4.1.3.	<i>Institut de la statistique du Québec (ISQ)</i>	39
4.1.4.	<i>Croisement de banques de données</i>	39
4.1.5.	<i>Validité des banques de données</i>	40
4.2.	Identification des sujets PAR	40
4.2.1.	<i>Définition de la maladie</i>	40
4.2.2.	<i>Validité de la définition de la PAR</i>	41
4.3.	Étude 1 : Pharmacothérapie de la polyarthrite rhumatoïde et déterminants de l'initiation d'un DMARD au cours de la période d'introduction dans la pratique clinique des DMARD biologiques	43
4.3.1.	<i>Objectifs</i>	43
4.3.2.	<i>Hypothèse de recherche</i>	43
4.3.3.	<i>Devis de recherche</i>	43
4.3.4.	<i>Population à l'étude</i>	44
4.3.5.	<i>Période à l'étude et suivi</i>	44
4.3.6.	<i>Utilisation des médicaments pour la PAR</i>	44
4.3.7.	<i>Initiation des DMARD chez les sujets nouvellement diagnostiqués</i>	46
4.3.8.	<i>Analyses statistiques</i>	47
4.4.	Étude 2 : Impact de l'utilisation de DMARD biologiques sur le risque de fracture ostéoporotique non vertébrale chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde âgés de 50 ans et plus	48
4.4.1.	<i>Objectifs</i>	48
4.4.2.	<i>Hypothèse de recherche</i>	48
4.4.3.	<i>Devis de recherche</i>	49
4.4.4.	<i>Population à l'étude</i>	49
4.4.5.	<i>Période à l'étude et suivi</i>	49
4.4.6.	<i>Sélection des cas</i>	50
4.4.7.	<i>Sélection des témoins</i>	52
4.4.8.	<i>Mesure de l'exposition</i>	53
4.4.9.	<i>Covariables</i>	54
4.4.10.	<i>Analyses statistiques</i>	56
4.5.	Étude 3 : Évolution des lignes directrices de la gestion de l'ostéoporose et impact sur les taux de fracture ostéoporotique non vertébrale et la provision de soins en post-fracture dans une population atteinte de polyarthrite rhumatoïde	57

4.5.1.	<i>Objectifs</i>	57
4.5.2.	<i>Hypothèse de recherche</i>	57
4.5.3.	<i>Devis de recherche</i>	58
4.5.4.	<i>Population à l'étude</i>	58
4.5.5.	<i>Période à l'étude et suivi</i>	58
4.5.6.	<i>Calcul des taux de traitement et de fracture</i>	59
4.5.7.	<i>Définition de la gestion de l'ostéoporose en post-fracture</i>	60
4.5.8.	<i>Déterminants de la provision de soins pour l'ostéoporose en post-fracture</i>	60
4.5.9.	<i>Analyses statistiques</i>	62
CHAPITRE 5 : ARTICLES		64
ARTICLE 1		65
ARTICLE 2		84
ARTICLE 3		103
CHAPITRE 6. DISCUSSION		125
6.1.	Résumé et interprétation des résultats	125
6.2.	Les forces et les limites	132
6.2.1.	<i>Les forces</i>	132
6.2.2.	<i>Les limites</i>	133
IMPLICATIONS CLINIQUES ET CONCLUSION		136
BIBLIOGRAPHIE		138
ANNEXE 1. Polyarthrite rhumatoïde, codes diagnostiques		i
ANNEXE 2. Sélection des sujets, étude 1		ii
ANNEXE 3. Sélection des sujets, étude 2		iii
ANNEXE 4. Sélection des sujets, étude 3		iv
ANNEXE 5. Médicaments inclus dans les études		v
ANNEXE 6. Supplément en ligne de la publication intitulée <i>Rheumatoid arthritis pharmacotherapy and predictors of disease-modifying anti-rheumatic drug initiation in the early years of biologic use in Quebec, Canada</i>		vii

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I. Recommandations concernant l'utilisation de DMARD	7
Tableau II. Facteurs de risque de l'ostéoporose	9
Tableau III. Sommaire des études rétrospectives de demandes de remboursement pour les DMARD au Canada	12
Tableau IV. Sommaire des études avec groupes témoins documentant l'effet des agents anti-TNF sur la DMO	20
Tableau V. Évolution des taux de fractures dans le temps, sommaire des études canadiennes.....	29
Tableau VI. Définition des variables, étude 1.....	46
Tableau VII. Définition des variables, étude 2.....	55
Tableau VIII. Définition des variables, étude 3	61

LISTE DES FIGURES

Figure 1. Critères d'identification des fractures, figure adaptée de Jean et *al.* 51

ABRÉVIATIONS

ACR	<i>American College of Rheumatology</i>
AINS	Anti-inflammatoire non stéroïdien
ARIMA	<i>Autoregressive integrated moving average</i>
ARMM	Antirhumatismaux modificateurs de la maladie
CAI	Commission d'accès à l'information
CaMos	<i>Canadian Multicentre Osteoporosis Study</i>
DMARD	Disease-modifying antirheumatic drugs
DMO	Densité minérale osseuse
DS	Déviation standard
EI	Évènement indésirable
EIQ	Écart interquartile
HAQ	<i>Health assessment questionnaire</i>
HCQ	Hydroxychloroquine
HTR	Hormonothérapie de remplacement
ISQ	Institut de la statistique du Québec
IC 95%	Intervalle de confiance à 95%
LEF	Léflunomide
IMC	Indice de masse corporelle
MED-ÉCHO	Banque de maintenance et d'exploitation des données pour l'étude de la clientèle hospitalière
MSRE	Modulateurs sélectifs des récepteurs aux estrogènes
OMS	Organisation mondiale de la santé
MTX	Méthotrexate
PAR	Polyarthrite rhumatoïde
RAMQ	Régie de l'assurance maladie du Québec
RC	Rapport de cote [<i>odds ratio</i>]
RGAM	Régime général d'assurance médicaments
ROCQ	Programme <i>Reconnaître l'ostéoporose et ses conséquences au Québec</i>

RR	Risque relatif
RRI	Rapport des risques instantanés [<i>hazard ratio</i>]
SSZ	Sulfasalazine
VPP	Valeur prédictive positive

DÉDICACE

*Famille, amis, collègues, coauteurs, merci pour
votre soutien tout au long de cette aventure !*

REMERCIEMENTS

Pour m’avoir accepté comme étudiant et pour avoir fait preuve d’intérêt concernant mon développement académique, je tiens tout d’abord à remercier le Dr Jean Lachaine, mon directeur de recherche.

Ensuite, pour leur grande générosité et leur contribution à mes travaux, je remercie également les membres de mon comité consultatif et les coauteurs de mes articles : les Dr Elham Rahme et Sasha Bernatsky de l’Institut de recherche du Centre universitaire de santé McGill, le Dr Louis Bessette du Centre hospitalier universitaire de Québec et, finalement, le Dr Jean Légaré de l’Alliance canadienne pour l’arthrite.

Enfin, pour m’avoir incité à repousser mes limites et pour son soutien pendant ce long parcours, je tiens à remercier le Dr Frédéric Lavoie.

CHAPITRE 1. INTRODUCTION

La polyarthrite rhumatoïde (PAR) est la maladie inflammatoire la plus commune. Celle-ci se manifeste généralement par une atteinte symétrique des articulations (inflammation de la membrane synoviale), occasionnant de la douleur et de la rigidité et menant graduellement à une destruction de l'articulation [1]. Le cours de la maladie est variable. Chez certains individus, la maladie n'affecte qu'une seule articulation, et ce, de façon transitoire, sans causer de dommages importants. Pour d'autres individus, la maladie s'exprime de façon plus marquée, via une atteinte polyarticulaire et une destruction des articulations menant éventuellement à une perte de fonction [2].

Les patients atteints de PAR sont sujets aux hospitalisations, à l'absentéisme, au présentéisme et parfois même à l'invalidité. De plus, la douleur, la fatigue et la perte de fonction diminuent significativement leur qualité de vie [3]. Il n'est donc pas surprenant que le fardeau économique de la maladie soit si élevé. En effet, une étude menée au Québec en 2002 démontre un coût annuel total par individu, incluant les coûts directs et indirects, variant entre 11 717 \$ et 28 498 \$. Les coûts indirects, essentiellement reliés à la perte de productivité, représentaient 60% du coût total [4]. Considérant le fardeau que représente la PAR tant du point de vue de l'individu atteint (diminution de la qualité de vie, perte de productivité) que de celui de la société (fardeau économique), il est important que celle-ci soit prise en charge de façon à maximiser les bénéfices pour le patient tout en minimisant l'utilisation des ressources de la société.

De par sa nature systémique, la PAR se manifeste dans pratiquement tous les systèmes du corps humain. L'infarctus du myocarde, l'insuffisance cardiaque, l'accident vasculaire cérébral, le cancer et les infections ne sont que quelques exemples de comorbidités dont l'incidence est augmentée en présence de PAR [5]. L'ostéoporose fait également partie du lot. Celle-ci, chez les patients atteints de PAR, résulterait de trois facteurs principaux : 1) l'inflammation chronique, 2) l'utilisation de corticostéroïdes et 3) l'inactivité physique due au caractère invalidant de la maladie [6].

Des analyses de la banque de données américaine nommée *US National Data Bank for Rheumatic Diseases* révèlent que la fracture ostéoporotique, la conséquence ultime de l'ostéoporose, est la troisième cause de mortalité en importance chez les patients PAR, derrière les problèmes pulmonaires et les infarctus du myocarde. En termes d'invalidité, la fracture ostéoporotique occupe la deuxième place, après la dépression. L'ostéoporose est donc une comorbidité importante à laquelle les spécialistes devraient porter une attention particulière [6].

Il apparaît évident qu'une prise en charge adéquate de la PAR est primordiale afin de limiter l'évolution de la maladie et le risque de complications extra-articulaires telle la fracture ostéoporotique. Dans le cadre de cette thèse, trois volets ont été développés. Le premier concerne l'utilisation des agents antirhumatismaux modificateurs de la maladie (*disease-modifying antirheumatic drugs*, DMARD) et tente d'établir si cette dernière est optimale. Le deuxième étudie l'effet des DMARD biologiques sur le risque de fractures ostéoporotiques non vertébrales. Finalement, le troisième volet quantifie l'impact de la diffusion massive, en 2002, de lignes directrices pour la gestion de l'ostéoporose au Canada sur les pratiques cliniques (recours à l'ostéodensitométrie, prescription de médicaments pour l'ostéoporose), et ultimement sur l'incidence de fractures ostéoporotiques non vertébrales, toujours dans une population de patients atteints de PAR.

CHAPITRE 2. REVUE DE LA LITTÉRATURE

2.1. Épidémiologie de la PAR

Selon différentes études épidémiologiques menées à travers le monde, la prévalence de la PAR se situerait entre 0,5 et 1% [1,2,7]. Au Canada, les banques de données provinciales démontrent qu'approximativement 7,4 individus sur 1 000 ont une visite médicale pour laquelle un code diagnostique indiquant la PAR est émis [8]. La prévalence de la PAR est plus élevée chez les femmes (ratio F : H, 2,5 : 1) et celle-ci augmente avec l'âge, quel que soit le genre (ratio 65 : 25 ans, 6 : 1) [2]. La prévalence chez les individus âgés de plus de 60 ans est d'approximativement 2% [9]. Enfin, l'incidence annuelle de la maladie varie entre 0,24 et 0,29 pour 1 000 (femme : 0,36 - 0,50/1 000 ; homme : 0,14 - 0,20/1 000) [2].

2.2. Lignes directrices de traitement

2.2.1. PAR

Les DMARD constituent la pierre angulaire du traitement de la PAR. Il est recommandé que ces agents soient initiés le plus tôt possible après la confirmation de la maladie [10]. Les objectifs de traitement incluent le soulagement des signes et symptômes de la maladie (inflammation, douleur), l'amélioration du fonctionnement physique et de la qualité de vie, et enfin la préservation des articulations [10,11].

L'*American College of Rheumatology* (ACR) a émis, en 2008, des recommandations quant à l'utilisation des DMARD [12], qui ont ensuite été mises à jour en 2012 [13] pour prendre en compte l'arrivée de nouveaux agents et l'évolution rapide des connaissances. Bien que les corticostéroïdes, les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et les analgésiques soient couramment employés dans la gestion de la PAR comme thérapies d'appoint, ceux-ci ne

faisaient pas l'objet de ces lignes directrices. Les recommandations pour l'emploi des DMARD synthétiques et biologiques sont résumées au tableau I. Elles sont basées sur la durée de la maladie, l'activité de la maladie et enfin le pronostic. Concernant la durée de la maladie, une PAR récente est définie par une durée inférieure à six mois. Par la suite, la maladie est considérée comme étant établie. La sévérité est catégorisée comme faible, modérée ou élevée, selon des échelles de mesure validées (ex. : DAS 28²). Enfin, un mauvais pronostic est caractérisé par la présence de limitations fonctionnelles (ex. : selon score HAQ³), de manifestations extra-articulaires (ex. : nodules rhumatoïdes, vascularite rhumatoïde, syndrome de Felty), du facteur rhumatoïde, des auto-anticorps anti-peptides cycliques citrullinés (anti-CCP2), ou bien d'érosion osseuse. Ultiment, le traitement doit viser une rémission ou l'atteinte d'une faible activité de la maladie.

Également, l'Association canadienne de rhumatologie a récemment publié des recommandations concernant la gestion pharmacologique de la PAR avec des DMARD synthétiques et biologiques [14]. Au total, cinq principes fondamentaux et 26 recommandations ont été développés. Les principes sont énumérés ci-dessous :

1. Les patients atteints de PAR devraient être pris en charge par un rhumatologue ou un professionnel de la santé entraîné pour offrir des soins en rhumatologie.
2. Tous les patients devraient avoir un accès équitable aux soins en rhumatologie, et dans des délais raisonnables.
3. La prise de décision concernant le traitement devrait être partagée entre le patient et le médecin, et inclure une discussion des risques et bénéfices.

² DAS 28 [*disease activity score*]: score mesurant l'activité de la PAR selon une formule basée sur l'évaluation globale du patient (autoévaluation), le nombre d'articulations douloureuses ou synovites actives (maximum 28), et des paramètres de l'inflammation tels la vitesse de sédimentation des érythrocytes et l'élévation de la valeur de la protéine C-réactive.

³ HAQ [*health assessment questionnaire*]: questionnaire d'évaluation de l'état de santé explorant des domaines tels l'incapacité fonctionnelle, la douleur et l'inconfort, les effets indésirables des traitements reçus, et la mortalité.

4. Étant donné la pénurie de rhumatologues au Canada, le développement de modèles de soins incluant les professionnels de la santé de première ligne pourrait améliorer l'identification de la maladie, limiter les délais de consultation en rhumatologie et enfin améliorer la gestion de la maladie via un meilleur suivi de l'activité de la maladie et des comorbidités.
5. Les professionnels impliqués dans l'administration de soins en rhumatologie devraient considérer les opportunités de participation à des études, afin de parfaire les connaissances entourant la maladie.

Ensuite, les recommandations pour l'utilisation des DMARD synthétiques et biologiques sont assez similaires à celles qu'a émises l'ACR. En effet, il est recommandé qu'un traitement DMARD soit initié le plus rapidement possible suivant le diagnostic de la maladie et que celui-ci soit basé sur l'activité de la maladie et la présence de facteurs de mauvais pronostics. L'objectif de traitement est également l'atteinte d'une rémission ou bien d'une faible activité de la maladie. Une fois la thérapie DMARD initiée, une évaluation de l'activité de la maladie à 1-3 mois et une réévaluation de la thérapie DMARD à 3-6 mois sont recommandées, jusqu'à l'atteinte de l'objectif de traitement. Concernant l'initiation d'une biothérapie, celle-ci est recommandée en présence d'une activité de la maladie modérée ou élevée malgré trois mois de traitement, avec au moins deux DMARD (incluant le méthotrexate [MTX], s'il n'est pas contre-indiqué) en monothérapie ou bien en combinaison, et aux doses cibles. Fait à noter, ces conditions cliniques pour l'initiation d'une biothérapie se retrouvent également dans les critères de remboursement de ces médicaments établis par l'Institut national d'excellence en santé et services sociaux. Selon ces critères, la maladie est active si le patient présente au moins huit articulations avec synovite active, et au moins l'un des facteurs suivants : un facteur rhumatoïde positif, des érosions au plan radiologique, un score HAQ supérieur à 1, une élévation de la valeur de la protéine C-réactive, et enfin une augmentation de la vitesse de sédimentation. De plus, la maladie doit demeurer active malgré un traitement avec deux DMARDs (incluant le MTX à la dose de 20 mg ou plus par semaine), employés en concomitance ou non, et pendant au moins trois mois chacun. Pour les patients rencontrant ces conditions, la demande initiale de couverture par le Régime général d'assurance médicaments (RGAM) est autorisée pour une période maximale de cinq mois, suite à laquelle le médecin

traitant doit documenter l'effet de la thérapie (ex: réduction d'au moins 20% du nombre d'articulation avec synovite active, retour au travail). Les demandes de poursuite de traitement sont ensuite autorisées pour une période maximale de 12 mois [15]. Finalement, les lignes directrices de l'Association canadienne de rhumatologie, contrairement à l'ACR, traitent de l'utilisation des glucocorticostéroïdes. Ceux-ci peuvent être utilisés de façon temporaire lors de l'initiation ou de la modification d'une thérapie DMARD, jusqu'à ce que cette dernière soit considérée comme efficace, pour la gestion des rechutes (*flare*) et enfin pour le contrôle des symptômes de la maladie lorsque aucune autre option n'existe. La dose efficace la plus faible possible devrait être utilisée, et pour la période de temps la plus courte possible.

Tableau I. Recommandations concernant l'utilisation de DMARD [12,13]

	<i>Activité de la maladie</i>					
	Faible		Modéré		Élevé	
<i>Durée de la maladie</i>	Bon pronostic	Mauvais pronostic	Bon pronostic	Mauvais pronostic	Bon pronostic	Mauvais pronostic
PAR récente : <6 mois	Monothérapie DMARD*		Monothérapie DMARD*	Bi/triple thérapie DMARD [†]	Monothérapie DMARD*, ou MTX + HCQ	Anti-TNF +/- MTX ou Bi/triple thérapie DMARD [†]
PAR établie : ≥6 mois	<ul style="list-style-type: none"> • Monothérapie DMARD* • Réévaluer après 3 mois • Ajouter MTX, HCQ ou LEF et modifier selon activité de la maladie 	<ul style="list-style-type: none"> • Monothérapie MTX ou bi/triple thérapie DMARD[†], et réévaluer après 3 mois. • Ajouter/remplacer un DMARD, ou bien ajouter/échanger pour un anti-TNF[‡], ou bien ajouter/échanger pour abatacept ou rituximab (c.-à-d., non anti-TNF^Δ), puis réévaluer après 3 mois (ou 6 mois pour biothérapie non anti-TNF). • Après 3 mois de bi/triple thérapie ou après qu'un second DMARD a échoué, ajouter/remplacer avec un anti-TNF[‡]. • En présence d'un EI sérieux lorsque sous anti-TNF, remplacer par une biothérapie non anti-TNF. En présence d'un EI non sérieux lorsque sous anti-TNF, ou bien de tout EI (sérieux et non sérieux) lorsque sous biothérapie non anti-TNF, remplacer par une autre biothérapie, puis réévaluer après 3 mois. • Si nécessaire, changer pour une autre classe de biothérapie. 				

EI : évènement indésirable

*Monothérapie DMARD : Hydroxychloroquine (HCQ), léflunomide (LEF), méthotrexate (MTX), minocycline (MIN) ou sulfasalazine (SSZ)

[†]Bi/triple thérapie DMARD : MTX + HCQ, MTX + LEF, MTX + SSZ, SSZ + HCQ, MTX + HCQ + SSZ

[‡] Adalimumab, certolizumab pégol, étanercept, infliximab ou golimumab

^Δ Abatacept, rituximab ou tocilizumab

2.2.2. *Ostéoporose*

Selon l'Organisation mondiale de la santé (OMS), l'ostéoporose se définit comme une maladie du système squelettique se caractérisant par une faible densité minérale osseuse (DMO) (selon un score $T \geq 2,5$ déviations standards en dessous de la moyenne populationnelle à l'âge du pic de la masse osseuse) et une détérioration de la microarchitecture du tissu osseux. La perte osseuse est induite par un déséquilibre entre la formation et la résorption de l'os, le tout menant à une fragilité de l'os et à un risque accru de fracture, la principale manifestation clinique de l'ostéoporose [16,17]. Selon la définition de l'OMS, la prévalence de l'ostéoporose au Canada chez les plus de 50 ans serait estimée à 21,3% et 5,5% chez les femmes et les hommes, respectivement [18].

La fracture de fragilité se définit comme une fracture survenant suite à un trauma dont la force (de faible énergie) n'engendrerait normalement pas de fracture. Il s'agit, par exemple, d'une fracture causée par une chute d'une position debout. Il arrive également qu'aucun trauma ne soit en cause, ou du moins identifiable. Cette fracture est donc le résultat d'un os ayant perdu sa force de compression et/ou de torsion, conséquence de l'ostéoporose [19]. Enfin, la fracture de fragilité représentent 80% des fractures chez les femmes ménopausées de plus de 50 ans [20].

En 2002, Ostéoporose Canada⁴ a publié, dans le journal de l'Association médicale canadienne, des lignes directrices pour le diagnostic et le traitement de l'ostéoporose au Canada [19]. Ces recommandations ont été endossées par différentes organisations, incluant l'Association canadienne de rhumatologie. Quatre facteurs de risque majeur de fracture ont été identifiés : une faible DMO, un antécédent de fractures de fragilité, l'âge et une histoire familiale d'ostéoporose. Selon ces recommandations, un sujet ayant un antécédent de fracture de fragilité (fracture vertébrale ou autres) devrait être considéré comme ayant de l'ostéoporose, quel que soit le résultat de l'ostéodensitométrie. Les autres facteurs de risque de l'ostéoporose

⁴ Ostéoporose Canada: Organisation nationale sans but lucratif au service des patients souffrant d'ostéoporose et incluant un conseil consultatif scientifique émettant des recommandations cliniques.

sont présentés au tableau II. Pour les sujets sous une thérapie à long terme à base de glucocorticostéroïde (c.-à-d., $\geq 7,5$ mg/jour en équivalent de prednisone pour plus de trois mois), l'initiation d'une thérapie antirésorptive était recommandée. Pour ceux qui prennent une dose plus faible ($> 2,5$ mg/jour en équivalent de prednisone), une attention particulière devrait être accordée au risque de fracture, avec au moins une mesure de la DMO. Ensuite, pour les sujets présentant un facteur de risque majeur d'ostéoporose ou bien deux facteurs de risques mineurs selon le tableau ci-dessous, l'ostéodensitométrie était recommandée, avec considération pour une pharmacothérapie en présence d'une faible DMO. Dans les recommandations de 2002, le résultat de l'ostéodensitométrie était donc central dans la décision d'initier un traitement ou non. Tel que décrit un peu plus bas, les recommandations de 2010 prônent une approche plus globale d'évaluation des facteurs de risque.

Tableau II. Facteurs de risque de l'ostéoporose (adapté de Brown et al. [19])

Facteurs de risques	
Majeurs	Mineurs
<ul style="list-style-type: none"> • Âge ≥ 65 ans 	<ul style="list-style-type: none"> • Polyarthrite rhumatoïde
<ul style="list-style-type: none"> • Fracture vertébrale par compression 	<ul style="list-style-type: none"> • Antécédent d'hyperthyroïdisme
<ul style="list-style-type: none"> • Fracture de fragilité ≥ 40 ans 	<ul style="list-style-type: none"> • Prise chronique d'une thérapie anticonvulsive
<ul style="list-style-type: none"> • Histoire familiale de fracture ostéoporotique 	<ul style="list-style-type: none"> • Diète à faible teneur en calcium
<ul style="list-style-type: none"> • Prise de glucocorticostéroïde systémique ≥ 3 mois 	<ul style="list-style-type: none"> • Tabagisme
<ul style="list-style-type: none"> • Syndrome de malabsorption 	<ul style="list-style-type: none"> • Prise excessive d'alcool
<ul style="list-style-type: none"> • Hyperparathyroïdie primaire 	<ul style="list-style-type: none"> • Prise excessive de caféine
<ul style="list-style-type: none"> • Propension à la chute 	<ul style="list-style-type: none"> • Faible poids (< 57 kg)
<ul style="list-style-type: none"> • Ostéopénie 	<ul style="list-style-type: none"> • Perte de poids supérieure à 10% du poids à l'âge de 25 ans
<ul style="list-style-type: none"> • Hypogonadisme 	<ul style="list-style-type: none"> • Prise chronique d'héparine
<ul style="list-style-type: none"> • Ménopause avant l'âge de 45 ans 	

Selon les recommandations de 2002, les biphosphonates et le raloxifène étaient les agents de première ligne dans la prévention et le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique, et

l'hormonothérapie de remplacement (HTR) était également une première ligne pour la prévention (en présence de symptômes vasomoteurs), mais une seconde ligne pour le traitement de l'ostéoporose. Quant à la calcitonine intranasale, celle-ci était considérée comme une seconde ligne de traitement pour l'ostéoporose post-ménopausique, mais comme une première ligne de traitement pour soulager la douleur associée à une fracture vertébrale. Pour la prévention et le traitement de l'ostéoporose chez les patients suivant une thérapie à long terme à base de glucocorticostéroïde et pour les hommes avec de l'ostéoporose, les biphosphonates étaient les agents de première ligne. Finalement, l'activité physique et la prise quotidienne d'un supplément en calcium et vitamine D étaient des mesures non pharmacologiques recommandées pour prévenir l'ostéoporose.

En 2010, les lignes directrices pour le diagnostic et la gestion de l'ostéoporose au Canada ont été révisées [21]. La principale différence avec les recommandations de 2002 se situe au niveau de l'évaluation du risque de fracture en vue de l'initiation d'un traitement. En 2002, bien qu'un ensemble de facteurs de risque ait été considéré, le traitement pharmacologique n'était recommandé qu'en conjonction avec une faible DMO (à l'exception des sujets suivant une thérapie à long terme à base de glucocorticostéroïde). Dans les nouvelles recommandations, la décision de traitement est basée sur le risque global de fractures ostéoporotiques, considérant plusieurs facteurs, incluant mais ne se limitant pas au résultat de l'ostéodensitométrie. Deux outils prédisant le risque de fracture ostéoporotique à 10 ans selon plusieurs facteurs de risque sont présentement recommandés : l'outil de l'Association des radiologues du Canada et d'Ostéoporose Canada (CAROC), et celui de l'OMS (FRAX). Le risque de fracture à 10 ans est catégorisé comme étant faible (<10%), modéré (10-20%) et élevé (>20%). Une thérapie pharmacologique devrait être proposée aux sujets à haut risque, de même qu'à ceux qui ont subi une fracture des vertèbres, de la hanche, ou bien avec un antécédent de fractures multiples. Pour les sujets avec un risque modéré, la préférence du patient et la présence de facteurs de risques supplémentaires (non inclus dans les outils CAROC/FRAX) devraient guider la décision de traitement. Finalement, pour les sujets présentant un faible risque de fracture à 10 ans, une thérapie pharmacologique n'est généralement pas nécessaire. L'approche se résume donc à l'implémentation de mesures non pharmacologiques : activité physique, supplément en calcium et vitamine D, cessation

tabagique, prévention des chutes. Enfin, pour les sujets sous glucocorticoïdes (≥ 3 mois d'utilisation cumulative dans l'année précédant l'évaluation, à une dose en équivalent de prednisone $\geq 7,5$ mg/d), tout comme dans les recommandations de 2010, une thérapie pharmacologique devrait être initiée.

2.3. Revue d'utilisation des médicaments

2.3.1. DMARD

L'utilisation des DMARD chez les patients atteints de PAR a fait l'objet de plusieurs études. Les études d'utilisation menées au Canada à l'aide de banques de données administratives [22-24] sont résumées au tableau III. Bien que les bénéfices d'une thérapie pharmacologique à base de DMARD soient bien établis [13,14], ces études soulignent le fait que l'utilisation tend à être sous-optimale. En effet, Lacaille et *al.* [22] ont démontré qu'en Colombie-Britannique, entre 1996 et 2002, seulement 43% des sujets atteints de PAR avaient reçu au moins un DMARD sur une période de cinq ans. En Ontario, les études de Widdifield et *al.* [24] et Shipton et *al.* [23] ont présenté des résultats similaires. Dans l'étude plus récente conduite par Widdifield et *al.* [24], seulement 53% des sujets nouvellement diagnostiqués en 2006 initiaient un traitement au cours des 12 mois suivant le diagnostic. Ceci constituait tout de même une nette amélioration comparativement au pourcentage d'initiation de traitement des années précédentes (30% en 1997). Ces trois études canadiennes sont unanimes quant au fait qu'être suivi par un rhumatologue, ou bien un spécialiste, augmente la probabilité d'être sous traitement DMARD. La faible utilisation de DMARD observée à l'aide de données administratives a été corroborée par au moins une autre étude canadienne basée sur une revue de dossiers médicaux [25] et par plusieurs études menées aux États-Unis et en Europe, employant différents devis de recherche et sources de données [26-31].

Tableau III. Sommaire des études rétrospectives de demandes de remboursement pour les DMARD au Canada

Études	Objectifs	Méthodologie	Résultats principaux
<p>Widdifield et al., 2011 [24]</p>	<p>Identifier le pourcentage de sujets PAR initiant un traitement DMARD (synthétique) dans les 12 mois suivant le diagnostic de la maladie.</p>	<p><u>Devis</u> : analyse rétrospective de demandes de remboursements</p> <p><u>Source de données</u> : banques de données administratives de 1) <i>Ontario Health Insurance Plan (OHIP)</i> et 2) <i>Ontario Drug Benefit (ODB)</i></p> <p><u>Population</u> : sujets incidents atteints de PAR et âgés de 65 ans et plus en Ontario.</p> <p><u>Définition de la PAR</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ ≥ 2 codes diagnostiques pour la PAR séparés ≥ 2 mois mais s'étendant sur une période de 5 ans, et ≥ 1 demande de remboursement pour un glucocorticostéroïde ou DMARD (synthétique ou biologique) au cours de la période à l'étude. <p><u>Période à l'étude</u> : 1997 à 2007</p>	<ul style="list-style-type: none"> ■ Cohorte, N=24 942 ■ % de femmes : 68,3%, âge moyen (ds) : 74,6 (6,0) ■ En 1997, 30% des sujets ont initié un DMARD dans les 12 mois suivant le diagnostic. En 2006, ce pourcentage était de 53%, dénotant une amélioration. Dans l'ensemble, 39% des sujets identifiés entre 1997 et 2006 ont initié un traitement DMARD. ■ Pour les visites avec un rhumatologue, 56% des sujets identifiés entre 1997 et 2006 en ont eu au moins une dans les 12 mois suivant le diagnostic (47% en 1997, 69% en 2006). ■ En 1997, 51% des sujets suivis en rhumatologie ont initié un DMARD, contre 11% de ceux qui n'étaient pas suivis en rhumatologie. Les résultats indiquent des taux de 67% et 21%, respectivement, pour l'année 2006. ■ Le fait d'avoir une visite en rhumatologie était fortement associé à l'initiation d'un traitement DMARD (RC=9,99, IC 95% : 9,32 - 10,70). La prise de corticostéroïdes, l'année calendrier (augmentation d'un an) et la vie en milieu rural étaient toutes des facteurs augmentant la probabilité d'initier un traitement. L'âge (vieillesse d'un an), pour sa part, diminuait la probabilité d'initier un traitement. Aucun effet n'a pu être démontré pour les autres facteurs testés (genre, statut socio-économique, manifestations

			<p>extra-articulaires, score de Charlson, nombre de médicaments dans l'année pré-index et utilisation d'AINS dans l'année de suivi).</p> <ul style="list-style-type: none"> Le DMARD le plus souvent utilisé pour initier la thérapie était l'hydroxychloroquine (51,6% des sujets), suivie du méthotrexate (36,3%), de la sulfasalazine (6.3%), et autres (azathioprine, léflunomide, cyclophosphamide).
Lacaille D. et al., 2005 [22]	<p>Les auteurs ont évalué si les soins reçus en Colombie-Britannique pour la PAR étaient concordants avec les lignes directrices quant à l'utilisation des DMARD et le recours aux soins en spécialité.</p>	<p><u>Devis</u> : analyse rétrospective de demandes de remboursements</p> <p><u>Source de données</u> : banque de données administrative du <i>Ministry of Health of British Columbia</i></p> <p><u>Population</u> : sujets atteints de PAR âgés ≥ 16 ans</p> <p><u>Définition de la PAR</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> ≥ 2 codes diagnostiques pour la PAR séparés ≥ 2 mois Exclusion des sujets avec ≥ 2 visites, suivant le diagnostic de PAR, avec codes diagnostiques pour d'autres maladies inflammatoires (ex. : spondylite ankylosante, lupus), et de ceux pour 	<ul style="list-style-type: none"> Cohorte, N=27 710 Prévalence de 0,76% % de femmes : 67%, âge moyen (ds) : 64,1 (17,0) Spécialité du professionnel administrant les soins : rhumatologue (48%), interniste (6%), généraliste (46%). 43% des sujets de la cohorte ont reçu un DMARD. Pour ceux qui étaient suivis par un rhumatologue, un interniste ou un généraliste, les pourcentages étaient, respectivement, de 76%, 40% et 10%. Chez 30% des sujets, le DMARD était reçu avant ou au moment de la première visite médicale, où un code diagnostique pour la PAR apparaissait. Le temps médian d'initiation pour les autres sujets était de 2,2 mois (écart interquartile : 0,76 - 6,6). Une fois initié, le traitement DMARD était maintenu durant la période de suivi chez 69% des sujets, et une combinaison de DMARD était utilisée ≥ 1 fois chez 11% des sujets. Être une femme, avoir un statut socio-économique élevé, recevoir des

		<p>lesquels le diagnostic de PAR n'était pas confirmé lors d'une visite subséquente avec un rhumatologue (si visite avec rhumatologue).</p> <p><u>Période à l'étude</u> : 1996 à 2000</p>	<p>soins d'un rhumatologue vs généraliste (déterminant le plus fort, RC=31, IC 95% : 29-34) ou bien d'un interniste augmentaient la probabilité de recevoir un DMARD. L'âge (augmentation par tranche de 10 ans) diminuait la probabilité d'être sous traitement.</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Être une femme, jeune et de niveau socio-économique élevé, tels étaient les trois facteurs augmentant la probabilité de suivi par un spécialiste.
<p>Shipton D. et al. 2004 [23]</p>	<p>Évaluer l'association entre la prise de DMARD et le fait d'être suivi par un spécialiste.</p>	<p><u>Devis</u> : analyse rétrospective de demandes de remboursements</p> <p><u>Source de données</u> : banques de données administratives de 1) <i>Ontario Health Insurance Plan (OHIP)</i> et 2) <i>Ontario Drug Benefit (ODB)</i></p> <p><u>Population</u> : sujets atteints de PAR Âge ≥ 65 ans.</p> <p><u>Définition de la PAR</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ ≥ 1 code diagnostique pour la PAR par année, pour 3 années consécutives. <p><u>Période à l'étude</u> : 1999-2001</p>	<ul style="list-style-type: none"> ■ N=13 698 ■ Prévalence de 1% ■ % de femmes : 71,8, âge moyen : 73,6 ■ 58% des sujets ont reçu ≥ 1 DMARD au cours des 3 ans de suivi (1999-2001) et 68% ont eu ≥ 1 visite reliée à la PAR avec un spécialiste (rhumatologue ou interniste). ■ Habiter dans un comté où le taux de consultation avec un spécialiste (rhumatologue, interniste) est plus élevé était fortement associé au fait de recevoir un DMARD (RR = 1,88, IC 95% : 1,87 - 1,88), de même que le fait d'avoir ≥ 1 visite avec un rhumatologue (RC=4,89, IC 95% : 4,47 - 5,35). ■ L'âge, mais non le genre, le score de comorbidité ou le niveau de revenu, était significativement associé au fait de recevoir un DMARD (65-74 vs ≥75 ; RR : 1,27 [1,23 - 1,31]).

2.3.2. Médicaments pour l'ostéoporose

Une seule étude canadienne a documenté l'utilisation des médicaments pour l'ostéoporose, dans une population de patients atteints d'arthrite inflammatoire composée à 74% de patients PAR. Dans cette étude, Cheng et *al.* [32] ont déterminé le niveau de risque de fracture ostéoporotique selon l'échelle FRAX chez 238 sujets de la cohorte CATCH (*Canadian Early Arthritis Cohort*), recrutés entre juillet 2007 et janvier 2009. Selon la version américaine de l'outil FRAX, 13% des sujets présentaient un haut risque (>20% sur 10 ans) de fracture ostéoporotique. Parmi ceux-ci, 48% (15 sujets) étaient traités avec un glucocorticostéroïde (toutes doses), seulement 25% (3 sujets) étaient sous biphosphonate, et enfin 27% (4 sujets) prenaient un supplément de calcium et vitamine D. Finalement, au-delà du risque de fracture selon l'échelle FRAX, dans cette cohorte, 24% des sujets (58 sujets) prenaient une dose quotidienne de prednisone $\geq 7,5$ mg pendant plus de 90 jours, tandis qu'uniquement 8% (18 sujets) prenaient un biphosphonate. Selon les recommandations de 2002 pour la gestion de l'ostéoporose au Canada [19], un biphosphonate devait être pris pour prévenir l'ostéoporose induite par l'absorption de corticostéroïdes.

Une étude américaine menée par Solomon et *al.* a également documenté un écart au niveau de la gestion de l'ostéoporose dans une population de patients atteints de PAR [33]. En révisant les dossiers médicaux de 193 sujets dans les deux années précédant l'année 2004 (index), ceux-ci ont démontré que parmi les sujets prenant 5 mg ou plus de prednisone pendant au moins trois mois (seuil nécessitant une intervention, selon les recommandations de l'ACR de 2001 [34]), l'ostéoporose n'était prise en charge que chez 64% d'entre eux. Cette prise en charge était définie comme la prise d'un biphosphonate ou comme le recours à un test de la DMO. L'âge (≥ 50 ans *vs* < 50 ans), le genre féminin, la prise d'au moins 5 mg de prednisone pour une durée d'au moins 90 jours (*vs* une prise plus faible), et finalement un antécédent d'ostéoporose ou de fracture étaient tous des déterminants de la gestion de l'ostéoporose.

D'autres résultats provenant de 8 314 femmes atteintes de PAR et inscrites au registre nord-américain CORRONA (*Consortium of Rheumatology Researchers of North America*) ont

révélé les pourcentages de traitement de l'ostéoporose selon la présence des facteurs de risque suivants : statut post-ménopausique, antécédent de fracture et histoire familiale d'ostéoporose. Donc, chez 80% des femmes, au moins un facteur de risque était présent, et parmi celles-ci, seulement 32,4% recevaient un traitement pharmacologique pour l'ostéoporose. Également, parmi celles qui présentaient les trois facteurs de risque (3,6%), 53,5% recevaient un traitement. Dans ce groupe, seulement 32,2% des patientes avaient un test d'ostéodensitométrie inscrit au dossier au cours de l'année de suivi [35]. Enfin, une autre étude, toujours menée avec le registre CORRONA, souligne un sous-dépistage de l'ostéoporose et révèle qu'un antécédent de fracture est un puissant déterminant du recours à un test de la DMO, suggérant un manque de prévention [36].

2.4. La PAR et le risque de fractures ostéoporotiques

2.4.1. Processus inflammatoire et métabolisme osseux

Il est maintenant reconnu que l'inflammation chronique présente chez les patients atteints de PAR interfère avec le remodelage osseux. Le champ de l'ostéoinmunologie se penche particulièrement sur cette interaction entre les cellules osseuses et le système immunitaire. Dans le cas de la PAR, les cytokines pro-inflammatoires, tels le RANKL (*receptor activator of nuclear factor kappa B ligand*), le facteur de nécrose tumorale (TNF) et d'autres interleukines, stimulent la maturation et l'activation des ostéoclastes (responsables de la résorption osseuse) et inhibent les ostéoblastes (responsables de la formation osseuse). Ce déséquilibre entre la résorption et la formation du tissu osseux mène graduellement à l'ostéoporose [37-43].

2.4.2. Type de perte osseuse associé à la PAR

L'ostéoporose, chez les patients souffrant de PAR, se présente principalement sous deux formes, soit l'ostéoporose péri-articulaire et l'ostéoporose généralisée [38,41,43].

L'ostéoporose péri-articulaire, comme son nom l'indique, est adjacente à l'articulation atteinte. Celle-ci constitue l'un des premiers signes radiologiques de la PAR et se corrèle positivement avec l'activité de la maladie et négativement avec la durée de la maladie. L'ostéoporose généralisée, pour sa part, se caractérise par une atteinte plus marquée des sites appendiculaires (hanche, radius) que du squelette axial (vertèbre lombaire). Celle-ci se corrèle également de façon positive avec l'activité de la maladie. L'ostéoporose généralisée est commune chez les patients atteints de PAR et est associée avec une élévation du risque de fracture [41]. Selon une étude menée auprès d'une population de femmes âgées de 20 à 70 ans, la prévalence d'ostéoporose généralisée serait le double chez les sujets PAR comparativement à la population générale [44]. Des résultats semblables ont également été observés chez les hommes [45].

2.4.3. *Facteurs de risque et caractéristiques des fractures chez les patients PAR*

Une étude de cohorte employant les données du GPRD (*General Practice Research Database*) a révélé une augmentation du risque de fracture ostéoporotique de 50% chez les patients PAR âgés de 40 ans et plus comparativement à la population générale (RR = 1,5 ; IC 95% 1,4 - 1,6). De plus, cette augmentation du risque s'avérait plus marquée au niveau de la hanche (RR = 2,0, IC 95% : 1,8 - 2,3) et des vertèbres (RR = 2,4, IC 95% : 2,0 - 2,8). La durée de la maladie, l'indice de masse corporelle ainsi que la prise de corticostéroïdes étaient tous des facteurs de risque de fracture. Enfin, l'augmentation du risque de fracture demeurait lorsque les sujets prenant des corticostéroïdes étaient exclus des analyses (RR = 1,3, IC 95% : 1,2 - 1,4), confirmant l'effet indépendant de la PAR [46]. D'autres facteurs de risque de fracture chez les patients PAR, tels l'âge, le genre, le score HAQ, des antécédents de fracture et de chirurgie orthopédique, des problèmes de mobilité, la densité minérale osseuse et les déformations articulaires ont été rapportés dans la littérature [47-49].

Plusieurs études ont souligné la diversité des sites de fractures observés en clinique chez les patients atteints de PAR [46,48-50]. Par exemple, dans une étude prospective menée par

Nampei et *al.* [51], les différents sites de fracture comprenaient les côtes, les vertèbres, le bassin, l'humérus, l'épaule, le fémur, le genou et le pied. Ces résultats indiquent que les patients atteints de PAR souffrent non seulement d'ostéoporose généralisée, mais également d'ostéoporose péri-articulaire. De plus, ces fractures survenaient sans trauma (fracture de fragilité) dans 69,7% des cas, et suite à un trauma mineur dans 30,3% des cas. Enfin, les auteurs de cette étude ont noté que 54,5% des fractures engendraient une perte de mobilité, soulignant ainsi l'importance de les prévenir.

2.4.4. Impact des DMARD biologiques sur la DMO

Depuis le début des années 2000, les DMARD biologiques sont disponibles au Canada et ailleurs dans le monde. Ces agents ciblent les médiateurs de l'inflammation tels que le TNF (adalimumab, certolizumab, étanercept, golimumab, infliximab), CD80/CD86 (abatacept), IL-6 (tocilizumab) et IL-1 (anakinra). Puisque les DMARD biologiques bloquent le processus inflammatoire connu pour engendrer un déséquilibre au niveau du remodelage osseux, menant à une ostéoporose locale (péri-articulaire) ou générale, quelques études observationnelles de petites tailles et analyses post hoc d'études randomisées en double insu ont tenté de documenter l'effet des agents anti-TNF sur la DMO. Dans ces études, une mesure de la DMO au niveau de la main était généralement employée pour investiguer les pertes osseuses péri-articulaires (locales), tandis que des mesures au niveau des vertèbres lombaires et du fémur/hanche caractérisaient une ostéoporose généralisée.

En somme, les résultats démontrent que les agents anti-TNF, tant au niveau péri-articulaire que général, préviennent la perte de DMO [52-63] ou bien améliorent la DMO [64,65], indépendamment de la réponse clinique [57,59], et sur des périodes d'utilisation d'au moins six mois [65]. Plus de détails entourant les résultats des études avec groupe témoin sont présentés au tableau IV. Il faut toutefois faire preuve de réserve quant à ces résultats puisqu'ils sont issus d'études de faible niveau de preuve, et les résultats à six et douze mois de traitement peuvent être difficiles à interpréter étant donné la précision des mesures d'ostéodensitométrie.

De plus, bien que l'effet des agents anti-TNF sur les pertes osseuses péri-articulaires soit ici rapporté, certains auteurs [66] n'ont pu démontrer de corrélation entre ce type d'ostéoporose et l'ostéoporose générale (systémique) dans une population de sujets atteints de PAR, soulignant l'incertitude quant à l'utilité de l'ostéoporose péri-articulaire pour prédire le risque de fracture. Enfin, bien que l'ostéoporose générale soit habituellement la conséquence de l'inflammation chronique, l'immobilité, et la prise de corticostéroïdes, l'ostéoporose péri-articulaire, pour sa part, résulte d'une libération locale de cytokines inflammatoires, et celle-ci précède habituellement l'ostéoporose générale, chez les patients atteints d'une PAR récente [66].

Concernant les autres DMARD biologiques (c.-à-d., les agents non anti-TNF), peu d'études sont disponibles à ce jour. Deux études ont documenté un effet favorable du tocilizumab sur des marqueurs du remodelage osseux après deux à six mois de traitement [67,68], et une autre étude a souligné un effet similaire pour le rituximab après 12 mois de traitement [69].

Tableau IV. Sommaire des études avec groupes témoins documentant l'effet des agents anti-TNF sur la DMO

Études	Objectifs	Méthodologie	Résultats principaux*
<p>Marotte et al., 2007 [59]</p>	<p>Identifier les changements au niveau de la DMO et des marqueurs du remodelage osseux chez des sujets PAR traités avec le MTX en combinaison ou non avec l'infliximab.</p>	<p><u>Devis</u> : étude de cohorte prospective</p> <p><u>Population</u> : sujets PAR (selon critère de l'ACR).</p> <p><u>Groupes à l'étude</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ MTX + infliximab, n=90 ■ MTX en monothérapie (groupe témoin historique), n=99 <p><u>Durée du suivi</u> : 1 an</p> <p><u>Mesures de la DMO</u> : au départ et à 12 mois de suivi :</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ vertèbres lombaires ■ col fémoral 	<p>Âge moyen (ds) : 52,5 (14,2)</p> <p>Genre, femme : 80%</p> <p>Durée moyenne maladie, année (ds) : 10,6 (9,0)</p> <p>Groupe témoin :</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ À 12 mois, la DMO (vertèbre lombaire, col fémoral) a diminué de façon significative ($p < 0,001$). <p>Groupe infliximab :</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ La DMO (vertèbres lombaires, col fémoral) est demeurée stable à 12 mois, que les patients aient présenté ou non une réponse clinique au traitement (réponse clinique définie comme une augmentation de 1,2 au score DAS 28 sur 1 an). ■ L'effet de l'infliximab sur la DMO était indépendant des variables suivantes : genre, âge, ménopause, prise de corticostéroïdes, score DAS 28, prise de biphosphonates, mesure de départ (<i>baseline</i>) de la DMO. <p>Conclusion :</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ La perte de la DMO a été prévenue dans le groupe infliximab.

<p>Seriolo et al., 2006 [65]</p>	<p>Évaluer l'effet de la prise d'un agent anti-TNF sur le métabolisme osseux des patients atteints de PAR</p>	<p><u>Devis</u> : étude de cohorte prospective</p> <p><u>Population</u> : femmes ménopausées avec PAR (selon critère de l'ACR) active et récente.</p> <p><u>Groupes à l'étude</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Prednisone (< 7,5 mg/d) + MTX + étanercept, n=11 ■ Prednisone (< 7,5 mg/d) + MTX + infliximab, n=9 ■ Prednisone (< 7,5 mg/d) + MTX, n=10 <p><u>Durée du suivi</u> : 6 mois</p> <p><u>Mesures des issues cliniques</u> :</p> <p>DMO : au départ et à 6 mois :</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ vertèbres lombaires ■ fémur <p>AD-SoS (<i>amplitude-dependent speed of sound</i>) : au départ et à 3 et 6 mois :</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ phalanges proximales des deux mains 	<p>Âge moyen (ds) : 50,6 (6,8)</p> <p>Genre, femme : 100%</p> <p>Durée moyenne maladie, mois (ds) : 82 (38)</p> <p>Groupe traitement, résultats à 6 mois :</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Augmentation de 1,3% du AD-SoS. ■ Augmentation de la DMO lombaire de 0,2% et augmentation de la DMO fémorale de 0,1% (variations non statistiquement significatives). <p>Groupe contrôle, résultats à 6 mois :</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Diminution de 4,6% du AD-SoS. ■ Diminution de la DMO lombaire de 0,8% et diminution de la DMO fémorale de 0,6% (variations non statistiquement significatives). <p>Conclusion :</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Les traitements anti-TNF pourraient réduire l'ostéoporose généralisée et péri-articulaire.
<p>Haugeberg et al., 2009 [55]</p>	<p>Examiner l'effet de la combinaison infliximab et MTX (vs MTX seulement) sur les</p>	<p><u>Devis</u> : analyse <i>post hoc</i> d'une étude randomisée et à double insu</p> <p><u>Population</u> : sujets atteints de PAR (selon critère ACR) active et récente (symptômes</p>	<p>Âge moyen (ds) : 52,2 (11,6)</p> <p>Genre, femme : 65%</p> <p>Durée maladie, mois : <12 mois</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ La perte osseuse a été diminuée de façon significative dans le groupe

	<p>pertes osseuses péri-articulaires et généralisées chez des patients avec PAR active et récente, et investiguer l'association entre la perte osseuse et les marqueurs de l'activité de la maladie, les dommages articulaires et les traitements.</p>	<p>depuis <12 mois) et n'ayant jamais pris de DMARD (synthétiques/biologiques)</p> <p><u>Groupes à l'étude</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Infliximab + MTX, n=10 ■ MTX, n=10 <p><u>Durée du suivi</u> : 54 semaines</p> <p><u>Mesures de la DMO</u> : au départ et ensuite à la semaine 54 ;</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ main ■ vertèbres lombaires (L2-4) ■ col fémoral, hanche 	<p>recevant l'infliximab vs le groupe témoin au niveau du col du fémur (-0,35% vs -3,43%, p=0,01), de la hanche (-0,23% vs -2,62%, p=0,03), mais non au niveau de la main et des vertèbres.</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Déterminants indépendants de la perte osseuse : main : augmentation de la protéine C réactive [CRP] ; vertèbres : haut score MRI - synovite ; col fémoral : augmentation CRP et présence d'érosions selon MRI ; hanche : présence d'érosions selon MRI <p>Conclusion :</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ L'effet anti-inflammatoire de l'infliximab était suffisant pour réduire les pertes osseuses au niveau de la hanche mais non au niveau de la main et des vertèbres. ■ Des mesures de la progression de la maladie et des dommages articulaires sont des déterminants de la perte osseuse.
<p>Hoff et al., 2009 [56]</p>	<p>Mesurer l'effet de l'adalimumab sur l'ostéoporose au niveau des mains, déterminer s'il y a une association entre les pertes osseuses et l'évolution radiographique de la maladie, et finalement identifier les déterminants de la perte osseuse.</p>	<p><u>Devis</u> : analyse <i>post hoc</i> de l'étude multi-centre, randomisée et à double insu PREMIER</p> <p><u>Population</u> : sujets atteints de PAR depuis <3 ans et n'ayant jamais pris de MTX.</p> <p><u>Groupes à l'étude</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Adalimumab, n=261 ■ Adalimumab + MTX, n=261 ■ MTX, n=246 <p><u>Durée du suivi</u> : jusqu'à 104 semaines</p>	<p>Âge moyen (sd) : 52,2 (13,8)</p> <p>Genre, femme : 71,6%</p> <p>Durée moyenne maladie, année (ds) : 0,7 (0,8)</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ À tous les points de suivi, la perte osseuse telle que définie par le DXR-MCI était moins importante dans le groupe adalimumab + MTX (-1,15, -2,16, -3,03) que dans le groupe ne prenant que le MTX (-1,42, -2,87, -4,62), et les différences étaient significatives à 52 semaines (p=0,009) et 104 semaines (p<0,001). Les pertes osseuses dans le groupe adalimumab (monothérapie) se situaient entre les deux autres groupes (-1,33, -2,45, -4,03). ■ L'âge avancé, une protéine C réactive élevée, la non-utilisation de

		<p><u>Mesures DMO :</u></p> <p>DXR - MCI (<i>digital x ray radiogrammetry metacarpal cortical index</i>) : au départ, ensuite aux semaines 26, 52, 104</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Main 	<p>l'adalimumab étaient tous des déterminants indépendants de la perte osseuse aux semaines 52 et 104.</p> <p>Conclusion :</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ La combinaison de l'adalimumab et du MTX confère une meilleure protection contre les pertes osseuses péri-articulaires que l'adalimumab en monothérapie ou bien le MTX en monothérapie, chez des sujets avec une PAR active et récente.
<p>Hoff et al., 2011 [57]</p>	<p>Examiner si un traitement à base d'anti-TNF adalimumab réduit les pertes osseuses péri-articulaires, indépendamment de l'activité de la maladie (réponse clinique), chez des patients atteints de PAR.</p>	<p><u>Devis</u> : analyse <i>post hoc</i> de l'étude randomisée et à double insu PREMIER</p> <p><u>Population</u> : sujets atteints de PAR (maladie récente)</p> <p><u>Groupes à l'étude</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Adalimumab + MTX, n=214 ■ MTX, n=188 <p><u>Durée du suivi</u> : 52 semaines</p> <p><u>Mesures DMO</u> :</p> <p>DXR - MCI (<i>digital x ray radiogrammetry metacarpal cortical index</i>) au niveau de la main : au départ, ensuite à la semaine 52</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Résultats rapportés selon DAS 28 [activité de la maladie] et protéine C réactive [CRP, niveau d'inflammation]. 	<p>Âge moyen (sd) : 51,8 (14,3)</p> <p>Genre, femme : 71,0%</p> <p>Durée moyenne maladie, année (ds) : 0,7 (0,8)</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Les pertes osseuses au niveau de la main, telles que définies par le DXR-MCI chez les patients prenant adalimumab + MTX, étaient indépendantes de l'activité de la maladie (modérée - élevée [DAS 28 >3,2] : -1,9%, faible : -2,4%, p = 0,99). Dans le groupe MTX, les pertes étaient plus importantes en présence d'activité de la maladie modérée - élevée vs faible (-3,3% vs -2,2%, p = 0,01). ■ Les résultats selon le niveau de CRP indiquent que les pertes osseuses chez les patients prenant adalimumab + MTX étaient indépendantes du niveau d'inflammation (important [CPR ≥ 10 mg/l] : -2,4%, faible : -2,0%, p=0,48). En revanche, chez le groupe MTX, les pertes étaient plus importantes en présence d'une inflammation importante (-3,1% vs -1,9%, p <0,01). <p>Conclusion :</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ La prise d'adalimumab en combinaison avec le MTX réduit les pertes

			osseuses péri-articulaires indépendamment de la réponse clinique. Il semble également que les anti-TNF exerceraient leur effet sur les os non seulement via une réduction de l'inflammation, mais aussi en bloquant l'effet direct du TNF sur les ostéoclastes.
Güler-Yüksel et al., 2009 [54]	Examiner les changements de la DMO (péri-articulaire et généralisée) chez des patients avec une PAR récente et établir la relation avec des variables démographiques, des marqueurs de la maladie, et l'utilisation de traitements DMARD et antirésorptifs.	<p><u>Devis</u> : analyse <i>post hoc</i> de l'étude de cohorte <i>BeSt</i></p> <p><u>Population</u> : sujets avec PAR (selon critère <i>ACR</i>) active et récente</p> <p><u>Groupes à l'étude (tous sous DMARD)</u> :</p> <p>Gr 1 : monothérapie séquentielle, n=55</p> <p>Gr 2 : thérapie de combinaison (<i>step-up</i>), n=46</p> <p>Gr 3 : thérapie initiale de combinaison avec haute dose de prednisone, n=65</p> <p>Gr 4 : thérapie initiale de combinaison avec infliximab, n=52</p> <p><u>Durée du suivi</u> : jusqu'à 2 ans</p> <p><u>Mesures de la DMO</u> : au départ, puis à 1 et 2 ans de suivi</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ main ■ vertèbres (L2-4) ■ hanche 	<p>Âge moyen (sd) : 55 (13)</p> <p>Genre, femme : 71,0%</p> <p>Durée médiane maladie, semaines (EIQ) : 18 (12-55)</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Un traitement initial avec la prednisone (Gr 3) ou bien l'infliximab (Gr 4) était associé avec une plus faible perte osseuse au niveau de la main (perte péri-articulaire) que celle qui a été observée avec les autres traitements (Gr 1, Gr 2). ■ Aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre les 4 groupes pour les pertes osseuses au niveau de la hanche et des vertèbres (perte généralisée) après 1 et 2 ans de suivi. ■ Déterminants indépendants de la perte osseuse : <ul style="list-style-type: none"> main : statut post-ménopause, augmentation du score d'érosion à 1 an, niveau élevé de CRP au début du suivi ; hanche : augmentation du score d'érosion à 1 an, biphosphonate vertèbres : biphosphonate

* Seuls les résultats concernant la DMO sont rapportés

2.4.5. Impact des agents anti-TNF sur le risque de fracture

De nombreuses études ont démontré l'effet positif des DMARD biologiques sur le remodelage osseux chez des patients atteints de PAR [52-65,67-69]. Par contre, à ce jour, peu d'études se sont attardées sur l'effet de ces médicaments sur le risque de fracture.

Dans une première étude, les auteurs Coulson et *al.* [35] avaient comme objectifs primaires d'évaluer, dans un groupe de femmes atteintes de PAR (n=8 419) et participant au registre CORRONA entre les mois de mars et d'août 2006, l'influence de certains facteurs cliniques sur le risque de fracture (tout type, vertébrale, fémorale, non vertébrale/fémorale) et sur le score T, et également de déterminer si les femmes à risque d'ostéoporose recevaient un traitement adéquat. Parmi les facteurs cliniques évalués figuraient la prise d'agents anti-TNF en monothérapie, la prise d'agents anti-TNF en combinaison avec le MTX, et enfin la prise d'autres DMARD synthétiques (le groupe de référence était celui des sujets sous MTX seulement). Les résultats ont révélé que parmi les traitements évalués, seule la prise d'un agent anti-TNF en monothérapie était associée avec une diminution du risque de fracture tout type (ratio du taux d'incidence : 0,568, p=0,035). À noter qu'aucune diminution significative du risque n'était observée pour les fractures vertébrales, fémorales ou autres, prises individuellement. Dans la publication de cette étude, peu d'informations sont fournies quant à la mesure de l'exposition aux anti-TNF (ex. : moment où l'exposition était mesurée, prise cumulative vs prise à un moment précis dans le temps) [35]. Les deux autres études décrites ci-dessous se sont penchées plus spécifiquement sur le risque de fracture suite à l'utilisation des anti-TNF, et leurs résultats pourraient fournir plus d'indices sur l'effet réel de ces thérapies.

Dans Kim et *al.* [70]), une étude de cohorte a été menée à l'aide des données (1996-2008) de deux banques de données administratives, l'une provenant d'une province canadienne et l'autre d'un assureur privé américain. Les auteurs avaient comme hypothèse que l'utilisation des anti-TNF diminuerait le risque de fracture, étant donné la littérature documentant l'effet favorable sur la DMO. L'objectif était donc d'investiguer l'association entre l'initiation de

différents régimes de traitement à base de DMARD et le risque de fracture. Trois régimes mutuellement exclusifs ont été étudiés : 1) anti-TNF [+/-DMARD synthétiques], 2) MTX [+/- autres DMARD synthétiques], et 3) autres (non-MTX) DMARD synthétiques (groupe de référence). L'issue de santé mesurée était la fracture non vertébrale, définie en tant que fracture au niveau de la hanche, du poignet, de l'humérus ou bien du bassin. Au total, 16 412 sujets PAR âgés de 18 ans et plus ont été inclus (groupe anti-TNF, âge moyen [ds] : 52,5 [13,4] ; pourcentage de femmes : 73%), et ont généré 25 988 nouveaux épisodes de traitements (distribués dans les trois régimes de traitements décrits ci-dessus). Après des ajustements pour l'âge, le genre, le niveau d'utilisation des corticostéroïdes au début du suivi, et un ensemble d'autres variables (comorbidité, prise de médicaments) reliées au risque d'ostéoporose ou bien de chute, les auteurs n'ont pu démontrer aucune réduction du risque de fractures non vertébrales chez les nouveaux utilisateurs d'anti-TNF (rapport des risques instantanés [RRI], IC 95% : 1,18, 0,60 - 2,34) ou de MTX (RRI, IC 95% : 1,07, 0,57 - 1,98), comparativement aux nouveaux utilisateurs d'autres DMARD (référence). Aucune association n'a également pu être démontrée dans les différentes analyses de sensibilité, ni pour les différents sites de fractures.

Dans une autre étude de cohorte récente, Kawai et *al.* [71] ont démontré des résultats similaires à ceux de Kim et *al.* [70]. Ceux-ci ont employé quatre banques de données administratives américaines pour étudier le risque de fracture chez des nouveaux utilisateurs d'anti-TNF comparativement aux utilisateurs de DMARD synthétiques, et ce, auprès de trois populations distinctes de patients âgés de 18 ans et plus : 1) PAR, 2) maladie intestinale inflammatoire, et 3) psoriasis, arthrite psoriasique et spondylite ankylosante. Dans chacun de ces groupes, le risque de fracture non vertébrale (hanche, radius/ulna, humérus, bassin) était comparé entre les nouveaux utilisateurs d'anti-TNF (étanercept, infliximab, adalimumab) et les nouveaux utilisateurs de DMARD non biologiques (HCQ +/- SSZ +/- LEF, parmi les sujets ayant été exposés au MTX dans l'année précédant l'entrée dans la cohorte). Des comparaisons entre les utilisateurs de différents anti-TNF ont également été effectuées (infliximab vs étanercept, infliximab vs adalimumab, adalimumab vs étanercept). Pour le groupe de sujets PAR seulement, les effets sur le risque de fracture fémorale et vertébrale ont aussi été étudiés. Pour limiter l'impact de variables potentiellement confondantes, les sujets

des deux groupes étaient appariés selon un score de propension. Les résultats suivants concernent les patients atteints de PAR. Au total, le groupe sous anti-TNF comptait 8 818 sujets (âge médian [EIQ] : 58 [48 - 69], pourcentage de femmes : 86,3%), menant à 9 020 épisodes de traitements appariés selon le score de propension à un même nombre d'épisodes de traitements avec DMARD non biologiques. Le temps de suivi médian par épisode était de deux personnes - année. Les résultats des analyses de Cox, ajustés selon le niveau d'utilisation de corticostéroïde au début d'un épisode, ne confirment pas une réduction du risque de fracture non vertébrale suivant l'utilisation d'agents anti-TNF (RRI : 1,17, IC 95% : 0,91 - 1,51). De plus, aucun effet n'a pu être démontré au niveau des fractures fémorales et vertébrales prises individuellement, et pour les comparaisons entre les différents agents anti-TNF. Finalement, seule la prise d'un équivalent de prednisone >10 mg par jour dans les six mois précédant le début d'un épisode de traitement était significativement associée au risque de fracture non vertébrale (RRI : 1,54, IC 95% : 1,03 - 2,30).

2.5. Évolution des taux de fractures dans le temps

Avec l'approbation, par Santé Canada, de médicaments traitant l'ostéoporose au cours des deux dernières décennies (calcitonine [1994], étidronate [1995], alendronate [1995], raloxifène [1998], risédronate [1999], téraparatide [2004], acide zolédrique [2005], dénosumab [2010]), l'évolution des lignes directrices pour le dépistage, la prévention et le traitement de l'ostéoporose [19,21], et une prise en charge plus agressive de la PAR [12-14,72], il est souhaité que les taux de fracture dans la population diminuent au cours du temps. À ce jour, aucune étude n'a documenté l'évolution des taux de fractures spécifiquement dans une population atteinte de PAR. Par contre, quelques études canadiennes ont été menées auprès d'une population générale d'adultes. Les principaux résultats sont présentés au tableau V.

En somme, les études répertoriées [73-78] confirment une diminution des taux de fractures (de faible [mineure et majeure] et haute énergie [77], hanche [73-78] et poignet [74]) entre 1985 et 2008, avec un déclin plus marqué après les années 1996-1997 [74,76]. Dans Jaglal et *al.* [74],

le recours à l'ostéodensitométrie entre 1992 et 2001 a décuplé, et la prévalence de la prise de médicaments pour l'ostéoporose chez les femmes de 65 ans et plus est passée de 1,5% en 1996 à 23,3% en 2003. Il est important de noter que ces études sont de nature écologique et ne permettent pas d'établir une association directe entre l'amélioration de la prise en charge de l'ostéoporose et la diminution des taux de fractures. De plus, comme l'ont souligné Leslie et *al.* [76,77], la diminution des taux de fractures était apparente avant même l'utilisation plus élargie de l'ostéodensitométrie et des médicaments pour l'ostéoporose, vers la fin des années 1990, indiquant la contribution d'autres facteurs.

Dans Jean et *al.* [79], il semble qu'un effet de période calendrier, reflétant des mesures touchant toute une population à un moment dans le temps (ex. : nouvelles méthodes diagnostiques et/ou de traitement), et un effet de cohorte basé sur des groupes d'individus nés au cours d'une même période et pouvant adopter, par exemple, des habitudes de vie différentes de celles des cohortes précédentes, expliqueraient en partie la réduction des taux de fractures observée chez les femmes et chez les hommes, respectivement. De plus, dans une analyse récente menée avec les données manitobaines, Leslie et *al.* [80] ont tenté d'établir si la réduction du taux de fracture observée entre 1996 et 2006 au Canada était associée à l'augmentation de la prévalence de l'obésité (facteur protecteur), de la DMO, et finalement de l'utilisation des médicaments pour l'ostéoporose. Dans leur population de femmes âgées de 50 ans et plus, ayant eu une fracture ostéoporotique majeure, les résultats ont indiqué une augmentation au cours de l'étude de la prévalence de l'obésité (selon l'indice de masse corporelle [IMC]) de 12,7% à 27,4%, de l'utilisation de médicaments pour l'ostéoporose de 5,6% à 17,4%, et enfin un incrément annuel de la DMO au niveau du col fémoral et des vertèbres lombaires de 0,52% et 0,32%, respectivement. Selon les analyses statistiques, l'augmentation de la DMO semblait être le facteur expliquant la réduction linéaire du taux de fracture de 1,6% à 2% au cours de l'étude, et ce, indépendamment de la prise de traitement pour l'ostéoporose, de l'IMC et d'autres facteurs. Les auteurs Crilly et *al.* [81] n'ont également pas pu démontrer d'association entre le niveau d'utilisation des médicaments pour l'ostéoporose et les taux de fractures de la hanche au Canada.

Tableau V. Évolution des taux de fractures dans le temps, sommaire des études canadiennes

Études	Objectifs	Méthodologie	Résultats principaux
<p>Auais et al., 2013 [73]</p>	<p>Évaluer les tendances séculaires au niveau de la prévalence des facteurs de risque de fracture de fragilité chez les sujets âgés de 45 ans et plus et ayant eu une fracture de la hanche au Québec entre 2001 et 2008.</p>	<p><u>Devis</u> : étude écologique</p> <p><u>Source de données</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Banque de données hospitalière MED-ÉCHO <p><u>Période à l'étude</u> : 2001-2008</p> <p><u>Issue clinique mesurée</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Fracture de la hanche (non traumatique) ; taux (par 100 000) standardisé selon l'âge et le genre ■ Facteurs de risque de fractures de fragilité ; prévalence chez les sujets fracturés. 	<p><u>Description des cas de fractures</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Femmes : 74,9% ■ Âge moyen (ds) : 80,9 (10,4) <p><u>Tendance séculaire 2001-2008 – fractures hanches</u></p> <p>Femmes :</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ 45-65 ans : augmentation annuelle de 3% (RR [IC 95%] : 1,03 [1,01 - 1,06]) ■ 65-74 ans : aucune tendance significative ■ 74-84/≥85 ans : diminution annuelle de 1% (RR [IC 95%] : 0,99 [0,98 - 0,99]) <p>Hommes :</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ 45-65/65-74/74-84 ans : aucune tendance significative ■ ≥85 ans : diminution annuelle de 2% (RR [IC 95%] : 0,98 [0,96 - 0,99]) <p><u>Hommes et femmes</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ 45-65 ans : aucune tendance significative ■ 65-74 ans : diminution annuelle de 2% (RR [IC 95%] : 0,98 [0,97 - 0,99]) ■ 74-84 ans : diminution annuelle de 1% (RR [IC 95%] : 0,99 [0,98 - 0,99])

			<ul style="list-style-type: none"> ■ ≥ 85 ans : diminution annuelle de 2% (RR [IC 95%] : 0,98 [0,97 - 0,99]) <p><u>Facteurs de risque de fragilité</u></p> <p>Augmentation de la proportion de sujets ayant des facteurs de risques de fracture au cours de l'étude (ex. : âge ≥ 80, score Charlson ≥ 2, facteurs de risque de sarcopénie, ostéoporose et ses facteurs de risque, démence).</p>
Vanasse et al., 2012 [78]	Examiner les tendances séculaires des taux d'incidence de fracture de la hanche dans une population âgée de 50 ans et plus au Québec (niveau provincial) et également dans les régions urbaines de Montréal et de Québec entre 1993 et 2004.	<p><u>Devis</u> : étude écologique</p> <p><u>Source de données</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Banque de données hospitalière MED-ÉCHO <p><u>Période à l'étude</u> : 1993-2004</p> <p><u>Issue clinique mesurée</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Fracture de la hanche ■ Taux (par 100 000) standardisé selon l'âge et le niveau socio-économique 	<p><u>Diminution relative du taux d'incidence au cours des 12 années à l'étude</u> :</p> <p>Femmes :</p> <p>Province : -16,6%, IC 95% : -19,1 à -14,2%</p> <p>Montréal : -17,9%, IC 95% : -22,0% à -13,8%</p> <p>Québec : -9,4%, IC 95% -17,5 à -0,6</p> <p>Hommes :</p> <p>Province : -15,3%, IC 95% : -19,5 à -10,9%</p> <p>Montréal : -14,2%, IC 95% : -21,4% à -6,2%</p> <p>Québec : -3,2%, IC 95% -18,0 à 14,3, non significatif</p>
Lefaiivre et al., 2011 [75]	Déterminer s'il y a eu des changements au niveau des taux de fractures de la hanche en Colombie-Britannique entre 1990 et 2004 dans une population âgée de 60 ans et plus.	<p><u>Devis</u> : étude écologique</p> <p><u>Source de données</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ CIHI (<i>Canadian Institute for Health Information</i>) <p><u>Période à l'étude</u> : 1990-2004</p>	<p><u>Description des cas de fractures</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Femmes : 73% <p><u>Diminution du taux de fractures entre 1990 et 2004</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Femmes : -18% (IC 95% : -23 à -12) ■ Hommes : -19% (IC 95% : -27 à -10)

		<u>Issue clinique mesurée</u> : <ul style="list-style-type: none"> ■ Première fracture de la hanche ■ Taux par 10 000, standardisé pour l'âge 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Aucune différence significative entre homme et femme
Leslie et al., 2011 [77]	Décrire l'évolution des taux de fractures entre 1986 et 2006 au Manitoba chez les hommes et femmes âgés de 50 ans et plus	<u>Devis</u> : étude écologique <u>Source de données</u> : <ul style="list-style-type: none"> ■ Banque de données : <i>Population Health Research Data Repository</i> <u>Période à l'étude</u> : 1986-2006 <u>Issue clinique mesurée</u> : <ul style="list-style-type: none"> ■ Fracture de faible énergie majeure : hanche, vertèbre, avant-bras, humérus ■ Fracture de faible énergie, autres : côte/sternum, bassin, clavicule, patella, tibia/fibula, cheville, tronc, scapula ■ Fracture de haute énergie ■ Taux annuel selon le genre et ajusté pour l'âge (x100 000 p-a) 	<u>Description des cas de fractures</u> : <ul style="list-style-type: none"> ■ Femmes : 69,4% ■ Âge moyen (ds) : 71,9 (12,4) <u>Distribution des fractures</u> : <ul style="list-style-type: none"> ■ Faible énergie majeure : 51,7% ■ Faible énergie autres : 45,4% ■ Haute énergie : 2,9% <u>Tendances au cours de l'étude (IC 95%)</u> : Diminution annuelle des taux de fractures <ul style="list-style-type: none"> ■ Faible énergie majeure : Femme : -1,2% (-0,7 à -1,8) Homme : -0,4% (-0,7 à -0,2) ■ Faible énergie autres : -0,4% (-0,8 à -0,1) ■ Haute énergie : -1,8% (-2,8 à -0,7) ■ Hanche (faible/haute énergie) : -1,4% (-1,8% à -1,1%)
Leslie et al., 2009 [76]	Déterminer l'évolution dans le temps des taux de fractures de la hanche au Canada	<u>Devis</u> : étude écologique <u>Source de données</u> : <ul style="list-style-type: none"> ■ CIHI, 1985-2005 <u>Période à l'étude</u> : 1985-2005	<u>Description des cas de fractures</u> : <ul style="list-style-type: none"> ■ Femmes : 72,3% ■ Âge : 93,8% des sujets \geq 55 ans Diminution significative du taux de fracture au cours de l'étude :

		<u>Issue clinique mesurée:</u> <ul style="list-style-type: none"> ■ Fracture de la hanche (/100 000 p-a) ■ Taux standardisés selon l'âge et stratifiés selon le genre 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Femmes : 31,8%, de 118,6 à 80,9 cas par 100 000 p-a ■ Hommes : 25,0%, de 68,2 à 51,1 cas par 100 000 p-a <p>Changement de tendance à partir de 1996, diminution annuelle des taux de fractures (IC 95%) :</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Avant 1996 : 1,2% (1,0 - 1,3) ■ Après 1996 : 2,4% (2,1 - 2,6)
Jaglal et al., 2005 [74]	<p>Déterminer les tendances au cours du temps pour :</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Recours à un test de la DMO chez sujets ≥ 50 ans : 1992-2001 ■ Utilisation de médicaments pour l'ostéoporose chez sujets ≥ 65 ans : 1996-2003 ■ Taux de fracture de la hanche et du poignet chez sujets ≥ 50 ans : 1992-2000 <p>Projeter les taux de fractures jusqu'en 2005</p>	<p><u>Devis</u> : étude écologique</p> <p><u>Période à l'étude</u> : 1996-2001</p> <p><u>Source de données</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ <i>Ontario Health Insurance Plan (OHIP), CIHI, Ontario Drug Benefit (ODB).</i> <p><u>Taux de fracture (1992-2000)</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Stratification par tranche d'âge de 10 ans (50 à ≥ 90) ■ Standardisation selon l'âge (méthode directe) <p><u>Projections taux de fractures</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ 2001-2005 ■ Analyse de série chronologique (ARIMA) 	<p><u>Ostéodensitométrie</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Augmentation (x 10) des tests de la DMO entre 1992 et 2001 <p><u>Médicaments pour l'ostéoporose</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Augmentation du nombre de sujets sous médicaments pour l'OP. Chez la femme, de 1,5% en 1996 à 23,3% en 2003. <p><u>Taux de fractures</u> :</p> <p>Hanche, chez la femme :</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Taux de fractures constant à 41/10 000 entre 1992 et 1996, puis diminution à partir de 1997 avec un taux projeté en 2005 de 33,1/10 000 <p>Poignet, chez la femme :</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Déclin du taux de fractures vs hanche plus important, avec diminution également à partir de 1997. <p>Hanche et poignet, chez l'homme :</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Déclin moins prononcé que chez la femme

2.6. Prise en charge de l'ostéoporose en post-fracture

Tel que discuté précédemment, la prise en charge de l'ostéoporose est sous-optimale chez les patients atteints de PAR [32,33]. Pour ce qui est de la provision de soins plus particulièrement suivant une fracture, aucun chercheur ne s'est attardé sur la population atteinte de PAR. Cependant, quelques études menées au Québec [82-84] et ailleurs au Canada [85-89] auprès d'une population générale suggèrent également une prise en charge inadéquate dans ce contexte.

Dans une première étude rétrospective employant la banque de données de la RAMQ [84], la provision des soins pour l'ostéoporose chez 25 852 sujets âgés de 65 ans et plus (dont 77% étaient des femmes) et ayant subi une fracture en 1999 et 2000 a été examinée. Après un an de suivi après une fracture de fragilité au niveau des vertèbres, du poignet, de l'humérus ou bien de la hanche, 29,7% et 9,9% des femmes et des hommes, respectivement, avaient initié un médicament contre l'ostéoporose (biphosphonate [étidronate, alendronate], HTR, raloxifène, calcitonine). De plus, après deux ans de suivi, le pourcentage de sujets ayant passé une ostéodensitométrie était de 13,1% chez les femmes et de 4,6% chez les hommes. Cette étude révèle également une variation régionale en ce qui concerne le dépistage. En effet, plus le centre où étaient effectués les tests de la DMO était éloigné, plus la probabilité d'être testé était faible. Chez les femmes, les facteurs augmentant la probabilité de passer un test de la DMO et/ou d'initier un traitement contre l'ostéoporose étaient les suivants : fracture des vertèbres, du poignet ou de l'humérus vs la hanche, antécédents de test de la DMO ou de prise de médicaments contre l'ostéoporose, prise à long terme de corticostéroïdes, et finalement, pour l'initiation d'un traitement seulement, statut socio-économique plus faible et présence d'un score de comorbidité plus élevé. En revanche, ces deux derniers facteurs diminuaient significativement la probabilité de passer un test de la DMO, et enfin, un âge avancé diminuait la probabilité de recevoir un test de la DMO ou bien de prendre un traitement. Chez l'homme comme chez la femme, les déterminants les plus forts du recours à un test de la DMO et de l'initiation d'un traitement étaient, respectivement, un antécédent d'utilisation d'un test de la DMO et l'utilisation d'un traitement dans la période précédant la fracture [84].

Dans une autre étude québécoise, cette fois de nature prospective et menée chez 738 femmes âgées de 50 ans et plus, ayant eu une fracture de fragilité, naïves aux traitements anti-fracture et faisant partie du programme *Reconnaître l'ostéoporose et ses conséquences au Québec* (ROCQ), Bessette et al. [82] révèlent également un faible taux de traitement de l'ostéoporose, avec seulement 16% de la cohorte sous médication (biphosphonate, raloxifène, calcitonine, tériparatide) huit mois après la fracture. Les déterminants de l'initiation d'un traitement étaient le recours à une ostéodensitométrie, les résultats de l'ostéodensitométrie démontrant une faible DMO, un site de fracture habituellement associé à l'ostéoporose (hanche, fémur, bassin, poignet vs autres), la prise de vitamine D au moment de la fracture et l'âge (≥ 60 ans) [82]. Dans une analyse de la RAMQ incluant des femmes de 70 ans et plus et naïves aux traitements antirésorptifs (biphosphonate [étidronate, alendronate, risédronate], raloxifène, calcitonine), Perrault et al. [83] ont également démontré que le déterminant le plus fort de l'initiation d'un traitement contre l'ostéoporose était un antécédent d'ostéodensitométrie (association plus forte qu'un antécédent de fracture ostéoporotique). Dans cette étude, seulement 25% des femmes avec une fracture ostéoporotique étaient sous traitement avec un agent antirésorptif.

La gestion sous-optimale de l'ostéoporose suivant une fracture ostéoporotique a également été documentée au sein d'une population générale âgée de 50 ans et plus à l'échelle canadienne, à travers les résultats de l'étude CaMos (*Canadian Multicentre Osteoporosis Study*) [86,89], et aussi en employant les banques de données administratives du Manitoba [87,88]. Plus récemment, en Ontario, Beaton et al. [85] ont suivi une cohorte de patients (n=693) âgés de 50 ans et plus dans les six mois suivant une fracture ostéoporotique. Avant cette fracture, ceux-ci n'étaient pas diagnostiqués pour l'ostéoporose et ne recevaient aucun traitement. Ces auteurs ont documenté un effet qui vient compléter les connaissances concernant l'association entre l'ostéodensitométrie et l'initiation d'un traitement contre l'ostéoporose. En effet, ils ont réussi à démontrer que cette association était médiée par la perception qu'a le patient quant au besoin de recevoir un traitement, ce dernier étant basé sur la perception du patient vis-à-vis des résultats du test de la DMO. Selon cette étude, des programmes ciblant les patients et visant une amélioration de leur compréhension des résultats de la DMO et du besoin pour un traitement pourraient contribuer à améliorer les taux de traitement.

Finalement, une étude québécoise [90] s'est attardée aux changements de pratique clinique suite à la publication en 2002 des lignes directrices d'Ostéoporose Canada pour le diagnostic et le traitement de l'ostéoporose. Dans cette étude rétrospective employant les données de la RAMQ et incluant des sujets âgés de 65 ans et plus ayant subi une fracture de fragilité, Dagenais et al. ont démontré aucune différence significative au niveau du passage d'ostéodensitométrie chez la femme et une faible augmentation chez l'homme. Concernant l'utilisation de biphosphonates, une augmentation a été décelée, mais également de faible amplitude, suggérant un impact minime des nouvelles recommandations cliniques au cours de la période à l'étude. Finalement, les changements de pratique étaient essentiellement observés en milieu urbain.

CHAPITRE 3. QUESTIONS DE RECHERCHE ET OBJECTIF GENERAL

La gestion de la PAR nécessite une approche visant à contrôler l'activité de la maladie et à en limiter ses manifestations extra-articulaires. L'utilisation des DMARD est recommandée et une initiation de traitement dès le diagnostic de la maladie a un effet favorable sur le cours de la maladie [10,13,14,91]. Malgré cela, des études menées au Canada [22-24], et ailleurs [26-31], ont démontré une utilisation sous optimale de ces agents. À ce jour, aucune étude québécoise ne s'est penchée sur cette question. La première question de recherche abordée dans cette thèse touche donc l'utilisation des traitements pharmacologiques pour la PAR au Québec. Plus précisément, nous avons décrit l'utilisation des agents DMARD et des traitements complémentaires (corticostéroïdes, AINS, acétaminophène) dans une population PAR, et tenté d'établir, chez des sujets nouvellement diagnostiqués, les déterminants de l'initiation d'un traitement DMARD et le temps entre le diagnostic de la maladie et l'initiation d'un traitement. De plus, cette étude est la première au Canada à examiner l'utilisation des DMARD biologiques, cette nouvelle classe d'agent introduite dans la pratique clinique depuis le début des années 2000.

L'ostéoporose est une manifestation extra-articulaire sévère dont la complication ultime est la fracture. La prévalence d'ostéoporose dans la population PAR est le double de celle observée dans la population générale [92] et découle de l'interférence entre le processus inflammatoire associé à la PAR et le remodelage osseux [40]. Toute approche de traitement visant à la fois la maîtrise de la PAR et la prévention des fractures ostéoporotiques est souhaitable. Des études ont démontré que l'utilisation des DMARD biologiques préserve la DMO chez des patients atteints de PAR [52-55,57,59,60,62-65]. Lors du début des travaux de ce doctorat, aucune étude n'avait tenté de déterminer si cet effet résulterait en une réduction du risque de fracture. La seconde question de recherche de cette thèse a donc traité de l'association entre la prise de DMARD biologique et le risque de fracture ostéoporotique non vertébrale, dans une population PAR âgée de 50 ans et plus. Depuis, les résultats de deux autres études traitant également de cette question ont été publiés et sont discutés dans le cadre de cette thèse.

En 2002, Ostéoporose Canada a publié des lignes directrices pour le diagnostic et le traitement de l'ostéoporose au Canada. Bien que celles-ci ciblaient une population générale, la PAR était identifiée comme un facteur de risque d'ostéoporose. De plus, l'endossement de ces lignes directrices par l'association des rhumatologues du Canada témoignait de l'intention d'appliquer ces recommandations à la population atteinte de PAR. Dans cette thèse, nous avons donc tenté de dresser un parallèle entre la dissémination massive de ces lignes directrices et le dépistage de la maladie (recours à l'ostéodensitométrie), l'utilisation des médicaments pour l'ostéoporose, et l'incidence de fracture ostéoporotique, entre 1998 et 2008. L'objectif était de déterminer si une meilleure prise en charge de l'ostéoporose résulterait éventuellement en une réduction des taux de fracture au niveau de la population. De plus, la prise en charge de l'ostéoporose suivant une fracture a également été étudiée. Bien que des études canadiennes aient décrit l'évolution des taux de fracture dans le temps [73-78], aucune n'avait étudié la population atteinte de PAR, et particulièrement dans le contexte de la dissémination des lignes directrices de 2002.

Les réponses aux questions de recherche ci-dessous permettront de documenter l'état actuel de la gestion de la PAR, tant au niveau de la maîtrise de la maladie avec l'utilisation de DMARD, que de la prévention et le traitement des fractures ostéoporotiques via l'adoption des lignes directrices de 2002. En cas d'écart entre la pratique observée et les recommandations cliniques, les résultats fourniront des pistes de solution étant donné les déterminants de traitement étudiés. Enfin, l'étude des taux de fracture entre 1998 et 2008 fournira également un indice quant à l'impact global des avancés dans la gestion de la PAR et de l'ostéoporose au cours des dernières années.

CHAPITRE 4. MÉTHODE

Ce chapitre présente les sources de données employées pour effectuer les trois études, une description de la définition de la PAR utilisée, et enfin un sommaire de la méthodologie de chaque étude.

4.1. Sources de données

4.1.1. Banque de données de la Régie de l'assurance maladie du Québec

La banque de données de la Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ) contient des informations sur les services de santé reçus par la population québécoise. Celle-ci est composée de quatre fichiers : le fichier d'inscription des personnes assurées qui comprend, entre autres, les données démographiques ; le fichier décrivant les périodes d'admissibilité au RGAM ; le fichier renfermant les services pharmaceutiques ; et finalement, le fichier des services médicaux rémunérés à l'acte. Puisqu'au Canada, le système de santé est universel, les services médicaux reçus par l'ensemble de la population sont inscrits dans le fichier des services médicaux. Pour les services pharmaceutiques, ceux que reçoit le segment de la population ayant un régime privé d'assurance médicaments ne sont pas capturés dans la banque. Ces sujets, représentant moins de 10% de la population québécoise âgée de 65 ans et plus [93], doivent habituellement être exclus des populations à l'étude, du moins lorsque le médicament est l'objet de recherche.

4.1.2. Banque du ministère de la Santé et des Services sociaux (SSS)

La banque de maintenance et d'exploitation des données pour l'étude de la clientèle hospitalière (MED-ÉCHO) contient des informations sur les séjours hospitaliers survenus dans

les hôpitaux québécois offrant des services généraux et spécialisés. Plus précisément, elle décrit les soins de courte durée et les chirurgies d'un jour. Les données sont disponibles à partir du 1^{er} avril 1987 jusqu'à la dernière année financière complète, et incluent des informations générales sur les séjours hospitaliers (ex. : dates d'admission et de départ, numéro banalisé de l'établissement et région sociosanitaire), les diagnostics reçus (ex. : diagnostics principaux, décès), les services dans lesquels les patients ont séjourné (ex. : code de service, spécialité du dispensateur de soins), l'utilisation des soins intensifs, et finalement les interventions reçues. Pour les travaux présentés dans cette thèse, les données couvrant la période du 1^{er} janvier 1996 au 31 décembre 2008 ont été obtenues.

4.1.3. Institut de la statistique du Québec (ISQ)

Le fichier contenant les données de mortalité (ex. : années et mois de décès) a été produit par la RAMQ à l'aide des données de l'Institut de la statistique du Québec.

4.1.4. Croisement de banques de données

Pour réaliser les différentes études de ce doctorat, la RAMQ a fourni les fichiers de données (RAMQ, MED-ÉCHO, ISQ) couvrant la période du 1^{er} janvier 1996 au 31 décembre 2008, pour tous les sujets présentant au moins un code diagnostique CIM-9 (714,0 à 714,9) au cours de cette période. Pour chaque sujet, les différents fichiers ont été croisés à l'aide du numéro banalisé de la personne, commun aux différents fichiers. L'utilisation des données de MED-ÉCHO ainsi que le croisement des différents fichiers ont été autorisés par la Commission d'accès à l'information (CAI).

4.1.5. Validité des banques de données

Les banques de données administratives québécoises ont été utilisées amplement pour réaliser des études pharmacoépidémiologiques, et leur validité a été démontrée. En 1990, Tamblyn et al. [94] ont étudié plus précisément les fichiers de services pharmaceutiques fournis par la RAMQ. Au total, près de deux millions de demandes de remboursement ont été examinées. Concernant les éléments requis pour le paiement, ceux-ci étaient manquants ou bien invalides dans 0,4% des demandes de remboursement, indiquant que ce fichier était complet. De plus, lorsque les demandes de remboursement étaient comparées aux dossiers médicaux, un fort pourcentage identifiait l'information (médicament, prescripteur, quantité, durée de traitement) correctement. Pour le fichier des services médicaux, la validité de l'information peut varier. Généralement, l'information requise pour le paiement (ex. : codes d'actes pour service médical) est complète et juste. Par contre, la validité de l'information non requise pour le paiement est discutable. Par exemple, au Québec, le médecin n'est pas tenu d'inscrire le diagnostic lors de la demande de remboursement pour l'acte fourni, bien que la majorité le fasse. Alors, même si un sujet est atteint d'une maladie, le code diagnostique peut ne pas apparaître dans le fichier. De plus, même si un code est inscrit, cela ne signifie pas que le sujet est atteint de la maladie, puisque le code pourrait être inscrit dans le contexte d'une investigation pour réfuter la présence de la maladie (*rule out*). Finalement, la banque de données de MED-ÉCHO, bien que non liée aux paiements pour des services rendus, est considérée comme étant juste et complète. Son contenu provient de la transcription des dossiers médicaux par des archivistes dans le but de documenter les séjours hospitaliers.

4.2. Identification des sujets PAR

4.2.1. Définition de la maladie

Dans le cadre des projets de recherche de ce doctorat, les sujets atteints de PAR ont été identifiés à partir des banques de données décrites ci-dessus, en utilisant un algorithme inspiré de celui qui a été initialement développé par MacLean et *al.* [95] puis utilisé par d'autres auteurs [22,96]. Pour être considéré comme ayant la maladie, les sujets devaient présenter au moins deux codes diagnostiques CIM-9 (voir l'annexe 1) dans le fichier des services médicaux de la RAMQ. Ces deux codes devaient être séparés d'au moins deux mois pour exclure une impression initiale de PAR qui ne serait pas confirmée lors d'une seconde visite, ou bien une arthrite inflammatoire transitoire qui durerait moins de deux mois. Le second code devait également apparaître moins de deux ans après le premier. De plus, la présence d'une seule hospitalisation (MED-ÉCHO) renfermant un code diagnostique pour la PAR (CIM-9 avant 2006, ou bien CIM-10 après 2006) était suffisante pour identifier la maladie. Contrairement à d'autres auteurs [22], les sujets présentant au moins deux codes CIM-9 après le début de la PAR (ou un code CIM-9/10 dans MED-ÉCHO), indiquant la présence d'une autre maladie inflammatoire (maladie de Crohn, lupus, maladie des tissus conjonctifs, arthrite psoriasique, spondylite ankylosante), n'ont pas été exclus de cette étude. Tel que démontré récemment par Widdifield et *al.* [97], cette exclusion n'augmente pas la spécificité et la valeur prédictive positive (VPP) de l'algorithme, mais diminue considérablement sa sensibilité.

4.2.2. *Validité de la définition de la PAR*

Aucune étude n'a tenté de valider différentes définitions de la PAR avec les banques de données administratives québécoises. Par contre, quelques chercheurs se sont penchés sur cette question dans d'autres juridictions. Dans une étude menée aux États-Unis auprès d'une population âgée de 65 ans et plus et couverte par une assurance privée, il a été démontré qu'une définition similaire à celle qui est décrite ci-dessus, mais avec un espace de 30 jours entre les deux codes diagnostiques, aboutissait à une VPP de 92% (IC 95%, 91 - 94). Dans cette étude, le standard de comparaison était la présence de PAR telle que rapportée par le patient [98], ce qui pourrait avoir entraîné une surestimation de la VPP. Une étude plus récente, réalisée par Kim et *al.*, a également tenté de déterminer la validité de plusieurs

définitions de la PAR en comparaison avec différents standards, toujours dans une population américaine âgée de 65 ans et plus [99]. Les résultats suivants sont utilisés pour la comparaison avec la présence de PAR telle qu'inscrite au dossier médical par un rhumatologue. La définition de la PAR, basée sur l'occurrence d'au moins deux demandes de remboursement de frais médicaux avec un code CIM-9, a mené dans cette étude à une VPP de 55,7% (46,8 - 64,4). Il est important de noter que cette définition n'exigeait pas que les codes CIM-9 soient séparés par un intervalle de temps minimal. Il est donc possible que des sujets pour lesquels la PAR n'était qu'investiguée (*rule out*) ou pour lesquels la PAR n'était que transitoire aient été inclus. Ces faux positifs peuvent avoir eu pour effet de diminuer la VPP de l'algorithme. Lorsque ces auteurs ont ajouté l'exigence pour au moins une demande de remboursement pour un DMARD, la VPP a augmenté à 86,2% (IC 95% : 74,6 - 93,9). Ceux-ci recommandent donc l'utilisation d'une définition de la maladie qui combine à la fois les codes diagnostiques et l'utilisation de DMARD. Par contre, tel que démontré par plusieurs études d'utilisation [22-24,26-31], un pourcentage important de sujets PAR ne sont pas sous traitement, malgré les recommandations cliniques. Il semble donc qu'une définition basée sur l'utilisation de DMARD risque de créer une population à l'étude non représentative de l'ensemble de la population PAR. Enfin, une étude ontarienne [97] a évalué différents algorithmes d'identification de la PAR, également en utilisant comme standard la présence de PAR telle qu'établie par un rhumatologue. Tout d'abord, l'algorithme basé uniquement sur la présence d'une hospitalisation avec un diagnostic de PAR avait une bonne spécificité (96%, IC 95% : 94 - 99) et VPP (76%, IC 95% : 63 - 88), mais comme prévu, une faible sensibilité (23%, IC 95% : 16 - 30). Ensuite, l'algorithme, similaire à celui qui est employé pour les projets de recherche de cette thèse, c'est-à-dire nécessitant une hospitalisation ou bien deux codes diagnostiques espacés d'au moins deux mois mais dans une période de deux ans, a mené à une sensibilité de 97% (IC 95% : 95 - 100), à une spécificité de 77% (IC 95% : 72 - 81) et enfin à une VPP de 67% (IC 95% : 61 - 74).

Dans les prochaines sections, les objectifs, hypothèses de recherche, devis de recherche, populations à l'étude et autres aspects méthodologiques spécifiques à chacune des trois études menées au cours de ce doctorat sont décrits.

4.3. Étude 1 : Pharmacothérapie de la polyarthrite rhumatoïde et déterminants de l'initiation d'un DMARD au cours de la période d'introduction dans la pratique clinique des DMARD biologiques

4.3.1. Objectifs

Les objectifs de cette première étude étaient d'examiner les tendances d'utilisation des DMARD et autres médicaments liés au traitement de la PAR entre le 1^{er} janvier 2002 et le 31 décembre 2008. De plus, dans un sous-groupe de sujets nouvellement diagnostiqués, nous avons identifié les facteurs associés à l'initiation des DMARD dans les 12 mois suivant le diagnostic, et analysé le temps entre le diagnostic de la maladie et l'initiation d'un traitement.

4.3.2. Hypothèse de recherche

Pour cette première étude, il était attendu que l'utilisation des DMARD synthétiques et biologiques augmenterait au cours de la période à l'étude. De plus, étant donné l'arrivée de nouveaux DMARD et le resserrement des lignes directrices pour le traitement de la PAR, nous avons également comme hypothèse que la rapidité de la prise en charge (c.-à-d., de l'initiation d'un traitement DMARD) suivant le diagnostic augmenterait avec le temps.

4.3.3. Devis de recherche

Il s'agit d'une étude observationnelle ayant examiné l'utilisation des médicaments pour la PAR de façon transversale au 1^{er} novembre de chaque année à l'étude. De plus, dans un sous-groupe de sujets nouvellement diagnostiqués, une approche de cohorte a été employée afin de

déterminer les facteurs associés à l'initiation d'un traitement DMARD et d'analyser le temps de survie entre le diagnostic et l'initiation du traitement.

4.3.4. Population à l'étude

Tous les sujets atteints de PAR, selon la définition décrite à la section 4.2.1, ont d'abord été identifiés en utilisant les fichiers de la RAMQ et de MED-ÉCHO entre le 1^{er} janvier 1996 et le 31 décembre 2008. Ensuite, tous ceux qui présentaient au moins 12 mois de couverture par le RGAM avant l'entrée dans l'étude ont été retenus (voir l'annexe 2)

4.3.5. Période à l'étude et suivi

Puisque nous voulions décrire l'utilisation des médicaments pour la PAR suivant l'introduction des DMARD biologiques, le début de la période à l'étude était le 1^{er} janvier 2002 (l'éтанercept étant le premier agent biologique à être remboursé par le RGAM en 2002), et celle-ci s'étendait jusqu'au 31 décembre 2008 (date limite de la disponibilité des données). Pour les sujets rencontrant la définition de la PAR avant le 1^{er} janvier 2002, la date d'entrée dans l'étude était le 1^{er} janvier 2002. Pour ceux dont le diagnostic de la PAR apparaissait après le 1^{er} janvier 2002, la date d'entrée dans l'étude correspondait à la date du diagnostic (c.-à-d., la date du premier des deux codes définissant la maladie). Finalement, après l'entrée dans l'étude, les sujets étaient suivis jusqu'à la survenue de l'événement d'intérêt, le décès, la perte d'éligibilité au RGAM, ou bien le 31 décembre 2008.

4.3.6. Utilisation des médicaments pour la PAR

Pour décrire l'utilisation des médicaments pour la PAR dans le temps, une analyse transversale au 1^{er} novembre de chaque année a été effectuée avec tous les sujets PAR toujours

suivis à cette date. La date du 1^{er} novembre a été choisie de façon arbitraire mais en prenant en compte le fait que le premier DMARD biologique fut inscrit sur la liste des médicaments remboursés par le RGAM en octobre 2002. Nous voulions donc détecter, dès la première année à l'étude (2002), l'utilisation de DMARD biologiques.

4.3.6.1. *Mesure de l'exposition aux médicaments*

La prise active d'un médicament au jour de l'analyse transversale était définie par la présence d'une demande de remboursement dont la durée de traitement se terminait au plus tard 30 jours avant le 1^{er} novembre de l'année en question (ou bien 60 jours pour les DMARD biologiques, étant donné leurs plus longues durées de traitement). Au niveau de la description des régimes thérapeutiques utilisés, quatre catégories mutuellement exclusives ont été définies. La première représentait les sujets ne prenant aucun traitement relié à la PAR. La deuxième regroupait les sujets ne prenant que des traitements non modificateurs de la maladie (non-DMARD), définis dans cette étude comme la prise d'acétaminophène, d'opioïdes, d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) ou bien de corticostéroïdes. Les troisième et quatrième catégories représentaient, respectivement, la prise de DMARD synthétiques et de DMARD biologiques (+/- DMARD synthétiques). Les DMARD synthétiques inclus dans l'étude étaient le méthotrexate, l'hydroxychloroquine, la sulfasalazine, le léflunomide, l'azathioprine, la cyclosporine, la minocycline, la pénicillamine, l'aurothiomalate, l'aurothiogluucose et le cyclophosphamide. L'utilisation d'un seul DMARD synthétique était classifiée comme une monothérapie, tandis que l'utilisation de deux ou trois agents en concomitance était classifiée, respectivement, comme une bithérapie et une trithérapie. Les DMARD biologiques inclus dans l'étude étaient l'éta nercept (inscrit à la liste depuis octobre 2002), l'infliximab (octobre 2002), l'adalimumab (octobre 2005), l'abatacept (juin 2007) et le rituximab (juin 2008). L'anakinra, approuvé par Santé Canada pour la PAR en mai 2002, bien que non couvert par le RGAM, était tout de même inclus puisque certains patients pouvaient y avoir accès sur une base exceptionnelle. Enfin, pour les DMARD biologiques, les utilisations en monothérapie et

en combinaison avec des DMARD synthétiques ont été étudiées. Pour les médicaments inclus dans l'étude, toutes les formes systémiques étaient considérées.

4.3.7. Initiation des DMARD chez les sujets nouvellement diagnostiqués

Pour identifier les facteurs associés à l'initiation d'un DMARD et effectuer l'analyse du temps de survie, une approche de cohorte a été choisie. N'ont été retenus que les sujets rencontrant la définition de la PAR entre le 1^{er} janvier 2002 et le 31 décembre 2008 (c.-à-d., les sujets incidents au cours de la période à l'étude) et sans antécédent d'utilisation de DMARD dans l'année précédant l'entrée dans l'étude. Pour l'analyse des déterminants de l'initiation d'un traitement pendant la première année, les sujets devaient en plus présenter au moins 12 mois de suivi et d'éligibilité au RGAM suivant le diagnostic. Pour l'analyse du temps (analyse de survie), les sujets étaient suivis jusqu'à l'initiation d'un DMARD, le décès, la fin de l'éligibilité au RGAM ou bien la fin de la période à l'étude.

4.3.7.1. Déterminants de l'initiation d'un DMARD

Les déterminants potentiels de l'initiation d'un DMARD ont été identifiés à l'aide d'une revue de la littérature, et sélectionnés pour leur pertinence clinique suivant une consultation avec des experts. Dans le tableau ci-dessous se retrouvent les variables retenues, ainsi que leur définition.

Tableau VI. Définition des variables, étude 1

Variables	Définition
Année calendrier	Variable discrète dénotant l'année calendrier au moment de l'entrée dans l'étude.
<i>Caractéristiques des sujets</i>	
Âge	Variable continue définie au moment de l'entrée dans l'étude
Genre	Variable discrète

Faible statut socio-économique	Variable discrète définie au moment de l'entrée dans l'étude selon la présence au dossier de l'assurance emploi, ou bien, pour une personne de 65 ans et plus, d'un supplément de revenu garanti du gouvernement (94 - 100%).
Score de comorbidité	Variable continue basée sur une adaptation du score de Charlson pour utilisation avec les banques de données administratives [100] et calculée à l'aide des codes diagnostiques présents dans les données au cours de l'année précédant l'entrée dans l'étude.
<i>Utilisation des ressources de santé*</i>	
Nb. visites médicales	Variable continue, définie selon l'occurrence de codes de paiement pour des visites médicales (en spécialité ou bien en médecine générale) au cours de l'année précédant l'entrée dans l'étude. La présence de deux codes de visites avec la même spécialité le même jour était considérée comme une seule visite.
Hospitalisation - toutes causes	Variable discrète, selon la présence ≥ 1 hospitalisation de toutes causes selon les fichiers MED-ÉCHO au cours de l'année précédant l'entrée dans l'étude.
Spécialité du médecin suivant la PAR	La spécialité du médecin assurant le suivi de la PAR a été définie selon un algorithme basé sur les visites médicales et sur les demandes de remboursement pour les médicaments employés lors de la gestion de la PAR (entre 12 mois avant et 12 mois après l'entrée dans l'étude). S'il apparaissait, au dossier d'un sujet, une visite médicale avec un rhumatologue ou bien une demande de remboursement pour un médicament prescrit par un rhumatologue, ce sujet était considéré comme étant suivi en rhumatologie. Si cette définition n'était pas satisfaite, alors les mêmes critères étaient utilisés pour identifier le suivi avec les autres spécialités, dans l'ordre suivant : médecine interne, médecine générale, autres spécialités.
Utilisation d'acétaminophène, d'opioïdes ou bien d'AINS	Variable discrète définie comme la présence ≥ 1 demande de remboursement pour l'un des médicaments appartenant à la classe en question (voir l'annexe 5) au cours de l'année précédant l'entrée dans l'étude.

4.3.8. Analyses statistiques

Toutes les analyses ont été conduites à l'aide du logiciel SAS® 9.2. Tout d'abord, des statistiques descriptives ont décrit les sujets à l'étude et l'utilisation des médicaments au

moment des analyses transversales. Pour l'analyse des facteurs associés à l'initiation d'un DMARD à 12 mois suivant le diagnostic de la PAR, un modèle de régression logistique multivarié a été employé. La corrélation entre les variables présélectionnées a été testée à l'aide du coefficient de Pearson pour éviter tout problème de colinéarité dans le modèle final (un coefficient <40% était toléré). Les rapports de cotes (RC) et leur IC 95% ont été produits. Finalement, des analyses de survie avec stratification selon la spécialité assurant le suivi de la PAR et l'année calendrier ont été conduites. Les sujets étaient censurés lors d'un décès, lors de la perte d'éligibilité au RGAM, ou bien lors de la fin de la période à l'étude, soit le 31 décembre 2008.

4.4. Étude 2 : Impact de l'utilisation de DMARD biologiques sur le risque de fracture ostéoporotique non vertébrale chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde âgés de 50 ans et plus

4.4.1. Objectifs

L'objectif de la deuxième étude était de déterminer si l'utilisation de DMARD biologiques réduisait le risque de fractures ostéoporotiques non vertébrales dans une population de patients atteints de PAR et âgés de 50 ans et plus.

4.4.2. Hypothèse de recherche

Pour cette étude, nous avons émis l'hypothèse que la prise de DMARD biologiques, via une réduction accrue de l'inflammation et une diminution de la perte osseuse, réduirait le risque de fractures ostéoporotiques non vertébrales chez les patients âgés de 50 ans et plus et atteints de PAR.

4.4.3. Devis de recherche

Il s'agit d'une étude rétrospective, populationnelle et de type cas-témoins intra-cohorte, employant les banques de données décrites ci-dessus.

4.4.4. Population à l'étude

Les sujets atteints de PAR selon la définition présentée à la section 4.2.1 et âgés de 50 ans et plus ont été inclus dans cette étude. La population a été restreinte aux adultes plus âgés, puisque la fracture ostéoporotique est plus commune dans ce groupe ; de plus, c'est dans cette population que l'algorithme d'identification des fractures utilisé a été validé. Les sujets inclus devaient avoir (voir l'annexe 3) :

- ≥ 12 mois de couverture au RGAM avant l'entrée dans la cohorte et une couverture continue au cours du suivi ;
- ≥ 6 mois de suivi après l'entrée dans la cohorte ;
- aucun antécédent de fracture avant l'entrée dans la cohorte et jusqu'à six mois après l'entrée.

Un suivi minimal de six mois ainsi que l'exclusion des sujets ayant subi une fracture dans les six premiers mois de suivi étaient des conditions liées à la mesure de l'exposition aux DMARD biologiques, ce qui exigeait une prise d'au moins six mois avant qu'un sujet ne soit classifié comme *exposé* (voir plus bas, la section décrivant la mesure de l'exposition). Enfin, c'est en raison du risque de refracture plus élevé, persistant pendant plusieurs années [101], que les sujets ayant un antécédent de fracture ont été exclus.

4.4.5. Période à l'étude et suivi

La période à l'étude s'étendait entre le 1^{er} janvier 2002 et le 31 décembre 2008. Pour les sujets de 50 ans et plus rencontrant la définition de la PAR avant le 1^{er} janvier 2002, la date d'entrée dans la cohorte était fixée au 1^{er} janvier 2002, tandis que pour les sujets rencontrant la définition de la maladie plus tard, la date d'entrée dans la cohorte était déterminée par la date d'occurrence du premier code diagnostique ou bien par la date du 50e anniversaire si ceux-ci n'avaient pas 50 ans au moment du diagnostic. Les sujets inclus étaient ensuite suivis jusqu'à l'occurrence d'une fracture, la mort ou le 31 décembre 2008.

4.4.6. *Sélection des cas*

Les cas de fractures ostéoporotiques non vertébrales ont été identifiés à l'aide d'un algorithme développé par Jean et *al.* [102] et validé pour utilisation avec la banque de données de la RAMQ dans une population âgée de 50 ans et plus. Les différents critères constituant cet algorithme sont présentés à la figure 1. En bref, afin d'identifier les fractures incidentes liées à l'ostéoporose, l'algorithme capte les demandes de remboursement pour des services médicaux spécifiques au traitement d'une fracture ou bien pour des services non spécifiques mais en combinaison avec un code diagnostique CIM-9 de fracture.

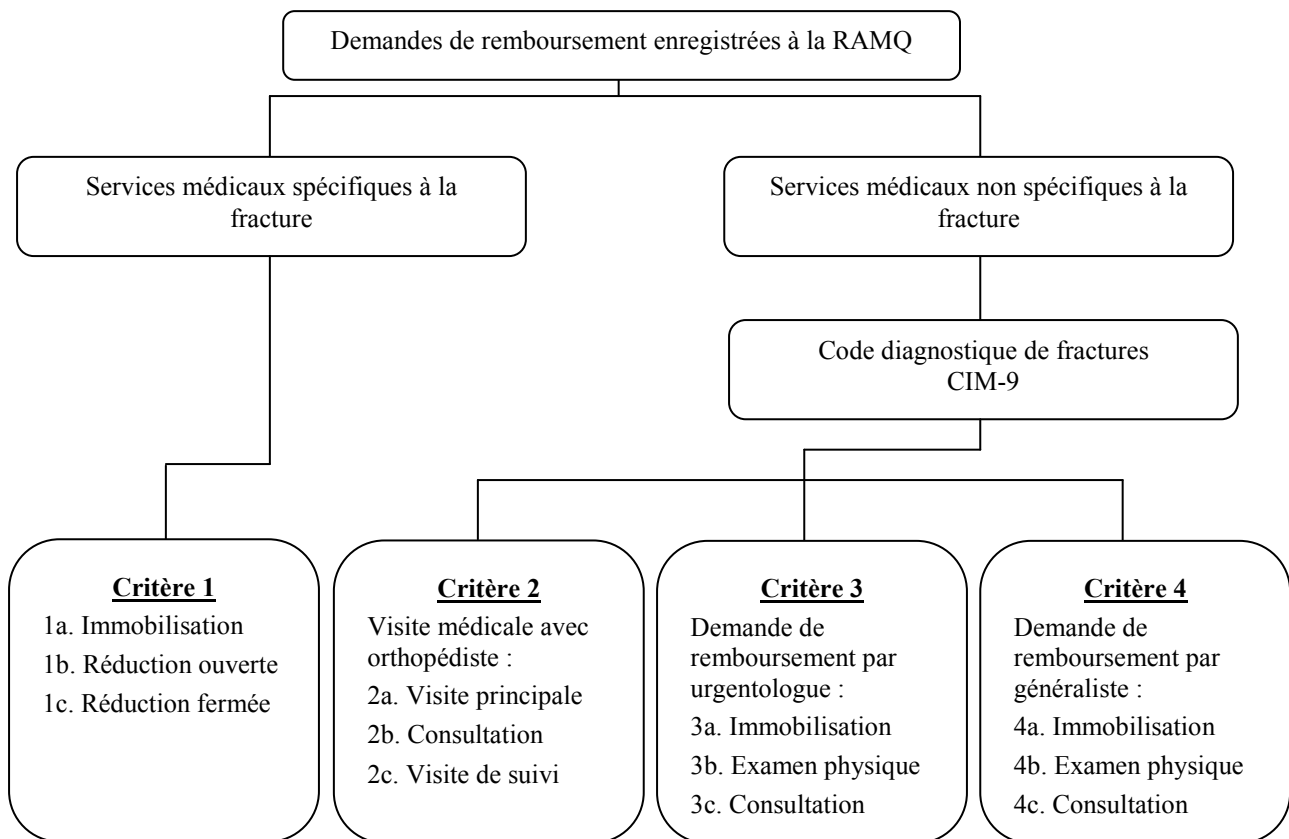


Figure 1. Critères d'identification des fractures, figure adaptée de Jean et al. [102]

Plus précisément, pour qu'une fracture soit identifiée au cours du suivi, l'un des cinq critères suivants devait être satisfait :

1. Service médical pour une réduction ouverte (critère 1b).
2. Service médical pour une réduction fermée (critère 1c).
3. Service médical pour une immobilisation (critères 1a, 3a, 4a).
4. Visite principale avec un orthopédiste (critère 2a) et ≥ 1 demande de remboursement pour l'un des critères suivants : 2c, 3b, 3c, 4b, 4c.
5. Même critère qu'en 4, mais pour une consultation avec un orthopédiste.

La date de la première demande de remboursement pour un service relié à la fracture, ou bien la date du premier code CIM-9 de fracture déterminait la date index (c.-à-d., la date de fracture). Au cours des 180 jours suivants, tous les services médicaux reliés au traitement ou

au suivi de cette fracture étaient accumulés et classifiés comme faisant partie du même évènement.

Tel que mentionné précédemment, l'algorithme a été validé dans une population âgée de 50 ans et plus, pour utilisation avec les données de la RAMQ. La sensibilité et la VPP étaient généralement bonnes, mais variaient selon les sites de fractures. Par exemple, l'algorithme présentait un VPP de 93% et une sensibilité de 95% pour identifier les fractures fémorales. En revanche, la validité de l'algorithme pour détecter les fractures vertébrales (vertèbres, sacrum, coccyx) était faible, principalement en raison d'une faible détection des cas (sensibilité de 40%). Par contre, la VPP était tout de même de 85%, indiquant que les cas identifiés, pour la plupart, étaient bien des cas de fractures vertébrales. Néanmoins, étant donné la faible capacité de l'algorithme à détecter les cas de fractures vertébrales, cette issue clinique a dû être exclue de l'étude. À ce jour, aucun algorithme développé pour utilisation avec des banques de données administratives n'a démontré une validité suffisante pour identifier les cas de fractures vertébrales [103,104].

4.4.7. Sélection des témoins

À la date index de chaque fracture au cours de l'étude, un groupe de sujets (*risk set*) n'ayant pas encore expérimenté l'évènement d'intérêt, donc toujours à risque, était identifié (*incidence density sampling*). Les témoins étaient appariés aux cas selon le genre, l'âge (+/- 1 an) et la date d'entrée dans la cohorte (+/- 30 jours). L'appariement selon la date d'entrée dans la cohorte a permis d'éviter le biais lié au calendrier (*calendar time bias*). Ce type de biais survient lorsqu'il y a un changement important au niveau de la population dans l'utilisation d'un médicament dans le temps, ou bien un changement dans l'incidence d'une maladie. Étant donné l'utilisation croissante des biothérapies depuis leur entrée sur le marché, à la fin de l'année 2002, et le resserrement dans les lignes directrices du traitement des sujets PAR au cours de l'étude, il était important d'apparier sur la date d'entrée dans la cohorte, afin d'enlever l'effet du temps. Finalement, parmi les groupes à risque à chaque date index, jusqu'à

quatre témoins ont été sélectionnés de façon aléatoire pour chaque cas. Les témoins non sélectionnés pouvaient l'être plus tard, tant qu'ils n'expérimentaient pas l'évènement d'intérêt.

4.4.8. *Mesure de l'exposition*

Les DMARD biologiques inclus étaient ceux que le RGAM couvrait au cours de la période à l'étude, soit l'éta nercept (Enbrel), l'infl iximab (Remicade), l'adalimumab (Humira), l'abatacept (Orencia), l'anakinra (Kineret) et le rituximab (Rituxan). Ceux-ci étaient remboursés pour le traitement de la PAR modérée ou grave, selon certains facteurs cliniques tels le nombre de synovite active, la présence du facteur rhumatoïde positif, la présence d'érosions au plan radiologique, et l'évaluation de la capacité fonctionnelle (score HAQ⁵). De plus la maladie devait être toujours active malgré un traitement avec deux DMARD, utilisés en concomitance ou non, pendant au moins trois mois chacun. Étant donné l'utilisation limitée de ces agents au cours de l'étude, il n'était pas possible de regarder l'effet spécifique de chacun. L'effet de l'utilisation des DMARD biologiques en tant que classe a donc été étudié. Le nombre de jours d'exposition aux DMARD biologiques en continu avant la date index a été déterminé à l'aide d'un algorithme basé sur les demandes de remboursement. La continuité du traitement a été établie en examinant la séquence des demandes de remboursement et en allouant une période de grâce de 180 jours entre la fin prévue d'une ordonnance et le début de l'ordonnance suivante. Cette période de grâce a été définie de façon arbitraire, mais en prenant en compte la durée typique d'une ordonnance de DMARD biologique au cours de l'étude.

Tel que présenté dans la revue de la littérature, le mécanisme biologique par lequel les DMARD biologiques pourraient avoir un effet sur le risque de fracture se fait via une diminution accrue de l'inflammation découlant de la PAR, menant à une préservation de la DMO. Il n'est donc pas attendu que cet effet soit immédiat après l'initiation d'un traitement. Par conséquent, une période d'induction permettant à l'effet sur le remodelage osseux de s'installer a été considérée. Puisque les études démontrent un effet positif des anti-TNF sur la DMO à partir du sixième mois de traitement (voir tableau IV, section 2.4.4), une période

⁵ HAQ : *health assessment questionnaire*

d'induction équivalente a été utilisée. Donc, durant les six premiers mois de traitement, les sujets sous DMARD biologiques étaient considérés comme non exposés. Ainsi, les sujets ayant moins de six mois de suivi ont dû être exclus de la population à l'étude, étant donné la probabilité nulle d'exposition.

4.4.9. Covariables

Les facteurs de risque de fracture potentiels ainsi que les variables susceptibles de confondre l'association entre la prise de DMARD biologiques et le risque de fracture ont été inclus dans le modèle statistique (voir tableau VII). Ceux-ci représentent principalement les comorbidités, les indicateurs de sévérité de la maladie, l'utilisation de médicaments influençant le risque de fracture, et enfin l'utilisation des ressources de santé. Pour les médicaments ayant un effet immédiat sur le risque de fracture via un risque accru de chute, la prise active au moment de la date index était examinée. Pour les médicaments ayant un effet potentiel sur le risque de fracture après une utilisation prolongée (via un impact sur le remodelage osseux), la prise devait être d'au moins 180 jours pendant l'année précédant la date index. Par contre, pour la prise de corticostéroïdes oraux, une mesure plus raffinée a été développée étant donné le potentiel de confusion relié à cette variable. En effet, puisque les corticostéroïdes entraînent une perte osseuse (association avec l'issue étudiée, la fracture), qu'ils sont un marqueur de sévérité de la PAR (association avec l'exposition aux DMARD biologiques, également associée à la sévérité de la PAR), une attention particulière devait être accordée à la prise de corticostéroïdes. La prise cumulative en milligramme de prednisone au cours de l'année pré-index a donc été calculée, puis catégorisée selon trois niveaux : 1) aucune prise, 2) $0 \text{ mg} < \text{prise} < 675 \text{ mg}$, et 3) $\text{prise} \geq 675 \text{ mg}$. Le seuil de 675 mg a été choisi comme *proxy* d'une prise équivalente à 7,5 mg par jour pour un cumulatif de 90 jours dans l'année, ce qui est considéré comme une prise significative pour laquelle un suivi de la DMO est indiqué selon les lignes directrices récentes du traitement de l'ostéoporose [21].

Tableau VII. Définition des variables, étude 2

Variables	Définitions
<u>Démographie</u>	
Âge	Variable continue, définie à la date index et utilisée comme variable d'appariement
Genre	Variable discrète utilisée comme variable d'appariement
<u>Comorbidité</u>	
Ostéoporose	Variable discrète définie selon les critères suivants, au cours de l'année précédant la date index : <ul style="list-style-type: none"> • la présence ≥ 2 codes CIM-9 (733,0) séparé ≥ 1 jour ; ou • ≥ 1 hospitalisation avec codes CIM-9/10 (M800-M828) ; ou • ≥ 1 demande de remboursement pour un médicament traitant l'ostéoporose (biphosphonate [voir annexe 2], raloxifène, calcitonine, tériparatide) La validité d'une définition basée sur ces critères a été démontrée [105].
Score de comorbidité	Variable continue basée sur une adaptation du score de Charlson pour utilisation avec les banques de données administratives [100] et calculée à l'aide des codes diagnostiques présents dans les données au cours de l'année précédant la date index.
Durée de la PAR ≥ 5 ans	Variable discrète. Le temps depuis le diagnostic <i>administratif</i> de la maladie, calculé à la date index, est utilisé comme <i>proxy</i> de la durée de la maladie.
Antécédent d'arthroplastie	Variable discrète définie par la présence ≥ 1 code d'acte d'arthroplastie au cours de l'année précédant l'entrée dans l'étude.
<u>Traitement de la PAR</u>	
DMARD synthétiques	Variable discrète définie comme la prise cumulative ≥ 180 jours de traitement au cours de l'année précédant la date index, selon les demandes de remboursement. Voir les DMARD synthétiques inclus dans l'annexe 2.
<u>Médicaments réduisant le risque de fracture</u>	
Médicament pour l'ostéoporose Calcium +/- vitamine D HTR	Variable discrète définie comme la prise cumulative ≥ 180 jours de traitement au cours de l'année précédant la date index, selon les demandes de remboursement. Les médicaments pour l'ostéoporose considérés étaient : biphosphonate (voir l'annexe 2), raloxifène, calcitonine, tériparatide. L'HTR incluait les dérivés de l'estrogène et les progestatifs.
<u>Médicaments augmentant le risque de fracture</u>	
Corticostéroïdes oraux	Prise cumulative, en mg de prednisone, au cours de l'année précédant la date

	index, selon les demandes de remboursement. Trois niveaux ont été créés : 1) 0 mg [référence], 2) 0 mg < prise < 675 mg, 3) ≥ 675 mg. Dans une analyse de sensibilité, le modèle a été ajusté pour la prise cumulative (variable continue) au cours d'une période allongée (c.-à-d., entre l'année précédant l'entrée dans l'étude et la date index).
Inhibiteurs de la pompe à proton (IPP) Anticonvulsivants	Variable discrète définie comme la prise cumulative ≥ 180 jours de traitement au cours de l'année précédant la date index, selon les demandes de remboursement. Voir à l'annexe 2 les IPP et anticonvulsivants inclus.
<i>Médicaments augmentant le risque de chute</i>	
Opioides AINS Antidépresseurs Anxiolytiques Antipsychotiques	Variables discrètes. Puisque ces médicaments augmentent le risque de fracture via une augmentation immédiate du risque de chute [106], leur utilisation a été définie par la présence ≥ 1 demande de remboursement active à la date index, c.-à-d., avec une durée de traitement chevauchant la date index, considérant une période de grâce de 30 jours. Les médicaments inclus dans chaque classe sont énumérés à l'annexe 2.
<i>Utilisation des ressources de santé</i>	
Nb. visites médicales	Variable continue, selon l'occurrence des codes de paiements pour des visites médicales (en spécialité ou bien en médecine générale) au cours de l'année précédant la date index. La présence de deux codes de visites avec la même spécialité le même jour était considérée comme une seule visite.
Hospitalisation – toutes causes	Variable discrète, selon la présence ≥ 1 hospitalisation de toutes causes selon les fichiers MED-ÉCHO au cours de l'année précédant la date index.

4.4.10. Analyses statistiques

Toutes les analyses ont été conduites à l'aide du logiciel SAS® 9.2. Les cas et les témoins ont été décrits à l'aide de statistiques descriptives. Pour l'association entre la prise de DMARD biologiques et le risque de fracture, un modèle de régression logistique conditionnelle multivariée a été développé. Les variables incluses ont été sélectionnées selon leur pertinence clinique. Pour éviter les problèmes de multicollinéarité, le coefficient de Pearson a été utilisé pour confirmer que la corrélation entre les variables incluses dans le modèle était inférieure au

seuil préétabli de 40%. Finalement, des rapports de cote et leur IC 95% ont été produits, décrivant non seulement l'effet des DMARD biologiques sur le risque de fracture, mais également celui des covariables. Dans des analyses de sensibilité univariées et multivariées, l'impact de plusieurs paramètres de l'étude touchant la sélection des sujets et la mesure de l'exposition aux DMARD biologiques et aux corticostéroïdes ont été testés.

4.5. Étude 3 : Évolution des lignes directrices de la gestion de l'ostéoporose et impact sur les taux de fracture ostéoporotique non vertébrale et la provision de soins en post-fracture dans une population atteinte de polyarthrite rhumatoïde

4.5.1. Objectifs

L'objectif de la troisième étude était de déterminer si les lignes directrices de traitement de l'ostéoporose, publiées et disséminées en 2002 au Canada, ont eu un impact sur la pratique clinique, et ultimement sur les taux de fractures ostéoporotiques non vertébrales dans la population PAR âgée de 50 ans et plus. Plus précisément, entre 1998 et 2008, nous avons quantifié l'utilisation des médicaments pour l'ostéoporose, l'HTR et le passage d'ostéodensitométrie, identifié les taux trimestriels de fractures ostéoporotiques non vertébrales, et finalement évalué la provision de soins pour l'ostéoporose en post-fracture.

4.5.2. Hypothèse de recherche

Il était attendu qu'une amélioration de la gestion de l'ostéoporose au cours de l'étude, via la prise de médicaments pour l'ostéoporose et d'HTR, et via un meilleur suivi de la DMO, engendrerait une diminution des taux de fractures dans la population atteinte de PAR. Nous visions également à déceler, au cours de l'étude, une amélioration dans les soins post-fracture.

4.5.3. *Devis de recherche*

Dans un premier temps, une analyse de série chronologique des taux de fractures a été effectuée. En utilisant les taux trimestriels observés entre 1998 et 2002, les taux entre 2003 et 2008 ont été projetés. Les taux prédits entre 2003 et 2008 ont ensuite été comparés aux taux observés afin de déceler tout changement pouvant potentiellement découler d'une amélioration des pratiques de prévention des fractures. Ensuite, une approche de cohorte a été utilisée avec les sujets ayant subi une fracture au cours de la période à l'étude. Les soins fournis aux sujets fracturés avant le 31 janvier 2002 (période *pré*) ont été comparés à ceux qui ont été prodigués aux sujets ayant eu une fracture à partir de 2003 (période *post*).

4.5.4. *Population à l'étude*

Les sujets PAR âgés de 50 ans et plus étaient identifiés grâce à l'algorithme décrit à la section 4.2.1. Pour l'analyse des taux trimestriels de fractures, les sujets PAR prévalents durant le trimestre en question et couverts par le RGAM pendant les 90 jours précédant le début du trimestre étaient inclus. Pour l'analyse des soins en post-fracture, uniquement les sujets ayant eu une fracture au cours de l'étude étaient retenus ; ceux-ci ne devaient pas avoir été exposés à un traitement pour l'ostéoporose en pré-fracture et devaient être couverts par le RGAM pendant les 12 mois avant et après la fracture (voir l'annexe 4).

4.5.5. *Période à l'étude et suivi*

La période à l'étude s'étendait sur 11 ans, soit entre le 1^{er} janvier 1998 et le 31 décembre 2008. Puisque les lignes directrices de la gestion de l'ostéoporose sont apparues en 2002 [19], deux périodes distinctes ont été créées : une période *pré*, s'étalant du 1^{er} janvier 1998 au 31 janvier 2002, et une période *post*, du 1^{er} janvier 2003 au 31 décembre 2008. Pour la cohorte de sujets

avec fracture, ceux-ci étaient suivis jusqu'à l'initiation d'un soin lié à l'ostéoporose (voir définition plus bas), ou bien jusqu'à la fin du suivi maximal de 12 mois.

4.5.6. Calcul des taux de traitement et de fracture

Les taux trimestriels d'utilisation des médicaments pour l'ostéoporose (biphosphonates [voir l'annexe 5], raloxifène, calcitonine et téraparatide), du recours aux tests pour la DMO et de fractures ostéoporotiques non vertébrales ont été calculés. L'identification des médicaments s'est faite à l'aide des demandes de remboursements apparaissant au cours du trimestre à l'étude. Une seule demande de remboursement était nécessaire pour qualifier un sujet d'utilisateur. Les tests de la DMO étaient définis par la présence de codes de procédure (présence d'au moins l'un des codes pour l'ostéodensitométrie radiologique [DXA] : 08243, 08245, 08246, 08247, 08006, 08232, 08240, 08242). Finalement, les fractures ont été identifiées grâce à l'algorithme développé par Jean et *al.* [102] et décrit précédemment. Étant donné que cet algorithme, après un premier signe de fracture, examine six mois de données de façon prospective afin de confirmer un événement, les deux derniers trimestres de l'année 2008, correspondant aux deux derniers trimestres de données disponibles à l'étude, ont dû être exclus. L'incidence des fractures dans ces trimestres aurait pu être artificiellement basse, étant donné la plus faible probabilité de rencontrer les critères définissant et confirmant les fractures. Finalement, les taux pour toutes les fractures non vertébrales et plus spécifiquement celles au niveau du fémur ont été rapportés.

À chaque trimestre, le nombre de sujets atteints de PAR, âgés de 50 ans et plus et étant couverts par le RGAM, a été identifié et utilisé comme dénominateur pour le calcul des taux d'incidence. Les taux ont été calculés pour trois groupes d'âge, soit les 50-64 ans, les 65-84 ans et enfin les 85 ans et plus. Ensuite, en utilisant comme étalon la distribution des sujets à travers ces trois groupes d'âge lors du premier trimestre de 1998, nous avons produit des taux pour les trimestres subséquents qui étaient standardisés pour l'âge.

4.5.7. Définition de la gestion de l'ostéoporose en post-fracture

Les sujets inclus dans la cohorte de *fracturé* avaient un profil à haut risque de refracture puisqu'ils étaient atteints de PAR, avaient une histoire récente de fracture et étaient enclins à utiliser des corticostéroïdes oraux pour la gestion de la PAR. Selon les lignes directrices de traitement de l'ostéoporose, publiées en 2002 [19], l'initiation d'un traitement pharmacologique devait être considérée chez ces patients, en combinaison avec une faible DMO. Dans les lignes de traitement plus récentes, publiées en 2011 [107], une initiation de traitement est recommandée chez ces sujets étant donné le profil de risque global, quel que soit l'état de la DMO. Au cours de notre étude, la provision de soins pour l'ostéoporose était identifiée dans l'année suivant la fracture si un sujet initiait un médicament pour l'ostéoporose (biphosphonates [voir l'annexe 5], raloxifène, calcitonine et tériparatide), une HTR, ou bien s'il passait une ostéodensitométrie. Pour la DMO, la présence d'un test dans l'année précédant la fracture pouvait également caractériser les soins en post-fracture puisque les résultats pouvaient toujours être disponibles pour appuyer une décision de traitement. Malheureusement, le résultat des tests de la DMO n'est pas disponible dans les données de la RAMQ, mais par contre, le recours au test en soi démontre une intention de soins.

4.5.8. Déterminants de la provision de soins pour l'ostéoporose en post-fracture

L'effet de plusieurs facteurs potentiellement associés à la provision de soins pour l'ostéoporose en post-fracture a été exploré. Les facteurs à tester ont été identifiés suivant une revue de la littérature et une consultation avec des experts. Ceux-ci sont présentés au tableau VIII ci-dessous. En plus de tester l'effet potentiellement lié à la dissémination des lignes directrices de traitement de 2002 (période post *vs* pré), l'effet d'autres variables a été étudié : site de fracture, variables démographiques, comorbidités, soins liés à l'ostéoporose et à la PAR, prise de médicaments augmentant le risque de chute ou bien interférant avec le remodelage osseux, et finalement l'utilisation des ressources de santé.

Tableau VIII. Définition des variables, étude 3

Variables	Définitions
<u>Période à l'étude</u>	Variable discrète. Période pré : sujets ayant subi une fracture entre le 1 ^{er} janvier 1998 et le 31 décembre 2002. Période post : sujets ayant eu une fracture entre le 1 ^{er} janvier 2003 et le 31 juillet 2008.
<u>Fracture fémorale</u>	Variable discrète décrivant la présence d'une fracture fémorale (vs autres sites).
<u>Démographie</u>	
Âge	Variable discrète définie comme un sujet âgé de 85 ans et plus à la date index.
Genre	Variable discrète.
Lieu de résidence	Variable discrète décrivant le lieu de résidence comme étant urbain vs rural au cours de l'année de la date index, en utilisant les codes postaux des sujets.
<u>Comorbidité et soins de l'OP/PAR</u>	
Score de comorbidité	Variable continue basée sur une adaptation du score de Charlson pour utilisation avec les banques de données administratives [100] et calculée à l'aide des codes diagnostiques présents dans les données au cours de l'année précédant la date index.
Antécédent d'arthroplastie	Variable discrète définie par la présence ≥ 1 code d'acte d'arthroplastie au cours de l'année précédant l'entrée dans l'étude.
Calcium +/- vitamine D	Variable discrète définie selon la présence ≥ 1 demande de remboursement dans l'année précédant la date index.
Suivi de la PAR par un rhumatologue	Variable discrète définie selon la présence d'une visite médicale avec un rhumatologue ou bien une demande de remboursement pour un médicament prescrit par un rhumatologue, dans l'année précédant la date index.
<u>Médicament interférant avec le remodelage osseux</u>	
Corticostéroïdes oraux	Prise cumulative, en mg de prednisone, au cours de l'année précédant la date index, selon les demandes de remboursement. Trois niveaux ont été créés : 1) 0 mg [référence], 2) 0 mg < prise < 675 mg, 3) ≥ 675 mg.
Anticonvulsivants	Variable discrète définie selon la présence ≥ 1 demande de remboursement pour un anticonvulsivant (voir l'annexe 5) dont la durée de traitement chevauche la date index (avec période de grâce de 30 jours).
<u>Médicaments augmentant le</u>	Variable discrète définie selon la présence ≥ 1 demande de remboursement

<u>risque de chute</u>	dont la durée de traitement chevauche la date index (avec période de grâce de 30 jours) pour un médicament d'une des classes, ayant été démontré comme augmentant le risque de chute [106] : opioïdes, AINS, antidépresseurs, anxiolytiques, antipsychotiques (voir l'annexe 5).
<u>Utilisation des ressources de santé</u>	
Nb. visites médicales	Variable continue, selon l'occurrence de codes de paiements pour des visites médicales (en spécialité ou bien en médecine générale) au cours de l'année précédant la date index. La présence de deux codes de visites avec la même spécialité le même jour était considérée comme une seule visite.
Hospitalisation – toutes causes	Variable discrète, selon la présence ≥ 1 hospitalisation de toutes causes selon les fichiers MED-ÉCHO dans l'année précédant la date index.

4.5.9. Analyses statistiques

Toutes les analyses ont été effectuées à l'aide du logiciel SAS[®] 9.2. Les sujets à l'étude ont été décrits avec des statistiques descriptives. Pour l'examen des taux de fractures, une analyse de série chronologique a été effectuée. En utilisant les taux trimestriels entre janvier 1998 et décembre 2002 (20 points), un modèle ARIMA a été développé. Le test de Dickey-Fuller a été utilisé pour vérifier la stationnarité des données et déterminer l'ordre de différentiation nécessaire (paramètre d), et l'autocorrélation et la corrélation partielle ont informé la partie autorégressive (p) et moyenne mobile (q) du modèle. Le modèle ARIMA a été utilisé pour prédire les taux de fractures (et leur IC 95%) entre janvier 2003 et la fin de la période à l'étude. Concernant l'identification des déterminants de la provision de soins pour l'ostéoporose dans la cohorte de sujets récemment fracturés, un modèle de régression logistique multivarié a été développé en incluant les variables décrites au tableau VIII et en s'assurant que la corrélation entre ces variables ne dépasse pas 40%, selon le coefficient de Pearson. Pour chaque variable, un rapport de cote et son IC 95% ont été produits. Des analyses de sensibilité ont également été effectuées. Dans un premier temps, puisque les personnes très âgées sont moins susceptibles de recevoir un traitement pour l'ostéoporose étant donné que les bénéfices du traitement se manifestent après une utilisation à long terme, nous avons exclu ces sujets de l'étude afin de tester l'impact sur la probabilité de recevoir des soins pour

l'ostéoporose dans une population plus jeune. Enfin, le même modèle de régression a été utilisé mais cette fois, pour prédire l'initiation d'un médicament pour l'ostéoporose (biphosphonate [voir l'annexe 5], calcitonine, raloxifène, téraparatide) en post-fracture, au lieu de l'issue plus générale incluant l'HTR et l'ostéodensitométrie.

CHAPITRE 5 : ARTICLES

ARTICLE 1

Rheumatoid arthritis pharmacotherapy and predictors of disease-modifying anti-rheumatic drug initiation in the early years of biologic use in Quebec, Canada

Roussy JP, Bessette L, Rahme E, Bernatsky S, Legare J, Lachaine J.

Publié dans *Rheumatology International* 2014; 34 :75-83

[108]

Abstract

Purpose: Disease-modifying anti-rheumatic drugs (DMARDs) are the cornerstone of rheumatoid arthritis (RA) pharmacotherapy and should be initiated promptly after RA diagnosis. We examined trends in use of traditional and biologic DMARDs, and non-DMARD treatments, among overall RA patients, and factors associated with DMARD initiation in newly diagnosed RA.

Methods: RA subjects identified with the Quebec administrative databases were followed between January 1 2002 and December 31 2008. DMARD use was characterized on November 1 of each year using cross-sectional analyses. For a subgroup of newly diagnosed subjects, we used multivariable logistic regressions to identify predictors of DMARD initiation within 12 months of diagnosis and survival analyses to appraise time to DMARD initiation.

Results: A total of 37,399 subjects were included (65.8% \geq 65 years; 70.5% female). The percentage of subjects using any DMARDs increased over the study period from 41.4% (95% confidence interval [CI]: 40.8-42.0) to 43.3% (95% CI: 42.7-43.9). Among newly diagnosed RA, being followed by a rheumatologist was the strongest predictor of DMARD initiation (odds ratio [OR]=4.31; 95% CI: 3.73-4.97). Care by an internist, increasing calendar year, use of NSAIDs, corticosteroids, or opioids, and a history of hospitalisation increased the likelihood of DMARD initiation. Older age, female, higher comorbidity score, number of medical visits pre-diagnosis, care by other specialists, and the use of acetaminophen were inversely associated with DMARD initiation. The probability of any DMARD initiation at 12 months was 38.5%.

Conclusion: Despite clinical practice guideline recommendations for earlier aggressive RA management, DMARD use appears to be suboptimal in Quebec.

Keywords: drug use, predictors, disease-modifying anti-rheumatic drugs, rheumatoid arthritis, administrative databases

Introduction

Rheumatoid arthritis (RA) is an autoimmune rheumatic disease that is characterized by symmetrical joint inflammation [11]. The prevalence of RA in the general population overall is 0.5-1%, although females are more likely to be affected [2,7]. The joint destruction and loss of function associated with RA significantly reduces quality of life [3] and increases the disease and financial burden on the patient and society [4].

Disease-modifying anti-rheumatic drugs (DMARDs), including traditional DMARDs and biologic DMARDs, control RA activity, improve function and quality of life, and prevent joint damage; DMARDs should be initiated as soon as possible following the RA diagnosis in order to maximize long-term outcomes [10,12,14,91]. Despite clear guidelines for use and well established benefits, DMARDs have been shown to be underused in Canada [22-24] and elsewhere in the world [26-31].

In this study, we examined trends in the use of DMARDs and other drugs in the overall RA population between January 1 2002 and December 31 2008. In addition, in newly diagnosed subjects, we identified factors associated with DMARD initiation within 12 months of diagnosis and assessed time to DMARD initiation.

Methods

Data sources

Administrative physician billing and pharmacy data from the *Régie de l'assurance maladie du Québec* (RAMQ) and records from the provincial hospital discharge database (MED-ECHO) were used to conduct this population-based study. Files were linked using a common patient identifying number. The RAMQ database contains all provincially reimbursed medical services provided to the population. Information on drug prescriptions is collected only for

residents registered under the public drug program (i.e., 42% of the population). Of this group, a large number of individuals are seniors, who become beneficiaries of the provincial drug plan at age 65 years, although they can also retain their private insurance. In 2002, 91% of the 65 years and over in Quebec were covered by the public drug program [93]. The RAMQ database has been used extensively to conduct pharmacoepidemiological studies and its accuracy has been demonstrated before [94]. The use and the linkage of these data sources were approved by the McGill University ethics board and the Quebec *Commission d'accès à l'information*.

Study population

The study population was composed of RA subjects covered by the public drug program in the province of Quebec. RA was identified using an algorithm adapted from Lacaille et al [22]. To be considered as having RA, a subject had to have at least two International Classification of Diseases (ICD)-9 diagnosis codes for RA (714.x) in the physician billing claims file (RAMQ), separated by at least two months but no more than two years. Having one ICD-9 code for RA before 2006 or one ICD-10 code (M05.x, M06.x, M08.x) afterwards in the hospital discharge records (MED-ECHO) was also sufficient to meet the disease definition. All included subjects had at least 12 months of drug coverage by the public drug program prior to the study entry.

Study period and follow-up

The study period spanned from January 1 2002 to December 31 2008. The study entry date was January 1 2002 for subjects meeting the disease case definition before that date (i.e., between January 1 1996 and December 31 2001) or the date of RA diagnosis for those meeting the disease case definition after January 1 2002 (i.e., incident, or newly diagnosed cases throughout the study). After study entry, subjects were followed until the earliest of (1) the event of interest (i.e., exposure on Nov 1 for the analysis of trends, or DMARD initiation for the analysis of factors associated with DMARD use in the subgroup of newly diagnosed RA subjects), (2) death, or (3) lost of eligibility to the public drug program.

Drug exposure

In this study, traditional DMARDs refer to methotrexate, hydroxychloroquine, sulfasalazine, leflunomide, azathioprine, cyclosporine, minocycline, penicillamine, aurothiomalate, aurothioglucose, and cyclophosphamide. The biologic DMARDs studied were: etanercept (reimbursed for RA since October 2002), infliximab (October 2002), adalimumab (October 2005), abatacept (June 2007), and rituximab (June 2008). Anakinra (approved by Health Canada for RA in May 2002), although not covered by the public drug program, was also included in the study since patients could still access the drug on an exceptional basis. The other agents, categorized as non-DMARD treatments, were acetaminophen, opioids, non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), and corticosteroids. For each drug under study, we considered all systemic forms available.

Study design

- Trends in RA pharmacotherapy

To quantify drug use over time, a cross-sectional design was used. Given that within a given subject the pharmacotherapy usually varies with time (e.g., transition from traditional DMARD monotherapy to dual therapy, addition of a biologic DMARD, etc.), we decided to characterize the treatment used using one specific point in time (vs. assessing drug use over a full year). By doing so, we could determine patterns of treatment in the population, at a specific point in time, but not the evolution of treatment within a specific individual. Thus, a patient was classified as user of a drug on November 1 of a given year if he filled a prescription for that drug with supplied days including November 1 or ending at most 30 days prior to that date (60 days for biologic DMARDs). Since the first biologic DMARD was added to the RAMQ drug formulary in October of 2002, we arbitrarily selected November 1 as the date for the cross-sectional assessment of drug use within our population. Four mutually exclusive user categories were defined: 1) no treatment, 2) non-DMARD treatment, 3) traditional DMARDs, and 4) biologic DMARDs (+/-traditional DMARDs). The use of traditional DMARDs was further classified as monotherapy if only one agent was used and as dual therapy or triple therapy if two or three traditional DMARDs, respectively, were used concomitantly. For biologic DMARDs, we looked at use as monotherapy, and in combination with traditional DMARDs.

- Initiation of DMARDs in newly diagnosed RA

For the analysis of factors associated with DMARD initiation in the first 12 months post-RA diagnosis, only study subjects who met the RA case definition between January 1 2002 and December 31 2008 (incident over the study period) and with no history of DMARD use prior to the cohort entry (DMARD naive) were included. Those were followed until the earliest occurrence of: 1) DMARD initiation, or 2) 12 months follow-up. Only subjects who had at least 12 months of follow-up and coverage by the public drug program were included in this analysis. Time to DMARD initiation was also evaluated. For this analysis, subjects were not required to have a minimal follow-up time or period of RAMQ eligibility. Subjects were followed from study entry up to the first date of an initiation of a DMARD, death, end of public drug plan coverage, or December 31 2008, whichever came first.

Covariables

Variables used to describe our population or tested as potential predictors of DMARD initiation included subject characteristics (age, sex, socioeconomic status, comorbidity score) and variables reflecting health care resource use (medical visits, all-cause hospitalisation, specialty overseeing RA care, and drug use [opioids, NSAIDs, acetaminophen]) in the year prior to study entry. Socioeconomic status was a dichotomous variable defined as either (1) being on social assistance, or (2) elderly ≥ 65 years receiving 94% to 100% of government guaranteed income supplement. The comorbidity score was based on an adaptation of the Charlson score⁶ for use with administrative databases [100]. The score was calculated based on ICD-9/10 codes recorded in RAMQ and MED-ECHO. The type of physician overseeing RA care was determined using an algorithm based on medical visits and claims for RA drugs. More specifically, if a subject had a medical visit with a rheumatologist or a claim for a drug prescribed by a rheumatologist in the 12 months prior to study entry, then that subject was considered as being followed by a rheumatologist at study entry. If this definition was not met,

⁶ Score reflétant le niveau de comorbidité d'un sujet et ultimement le risque de mortalité à un an. Le score est calculé selon la présence de 19 maladies, chacune ayant un score individuel selon la sévérité (ex. : diabète =1, maladie rénale =2, insuffisance hépatique =3, tumeur solide métastatique = 6). Les sujets ayant un score cumulatif >5 ont une probabilité de décès à 1 an de 100%.

then the same criteria were used for other specialties, and in the following hierarchical order: internist, general practitioner, and other specialists.

Statistical analyses

Subject characteristics were assessed at study entry. The calendar year of study entry was also noted. For cross-sectional analyses, only patterns of drug use on November 1 of each year were examined. These analyses were stratified according to whether or not subjects were followed by a rheumatologist. For both the description of subjects at study entry and the description of drug use at specific points in time, simply descriptive statistics were used. For the analysis of factors associated with DMARD initiation in the 12 months post-RA diagnosis, pre-selected clinically relevant variables (see section *Covariables*) were entered into a multivariable logistic regression model and the Pearson correlation coefficient was used to ensure that none of the correlations between the model variables exceeded 40%. Adjusted odds ratios (OR) and their 95% confidence interval (95% CI) were calculated. To describe time to DMARD initiation, survival analyses (including stratifications by the type of physicians overseeing RA care and the calendar year of study entry) were performed. The subjects were censored when they died, lost their eligibility to the public drug program, or when they reached the end of the study period. All analyses were conducted using SAS[®] 9.2 Software.

Results

A total of 37,399 subjects were included in the study. They were primarily older female (65.8% aged 65 years or more) and most were followed by a specialist at the time they entered the study. A complete description of subjects is presented in Table 1.

Table I. Description of RA subjects at study entry (n=37,399)

Variables	Mean (standard deviation [SD])	Proportion of subjects (%)
Demographics		
Age	67.08 (14.79)	---
Sex (female)	---	70.5
Socioeconomic status (low)	---	42.6
Comorbidity score	2.90 (2.55)	---
Resource use ^a		
Medical visits		
All types	9.90 (7.61)	97.3 ^b
With specialist	5.29 (5.32)	88.2 ^b
With generalist	4.61 (4.97)	80.3 ^b
All-cause hospitalization	---	24.2
Specialty overseeing RA care		
<u>Specialist</u>	---	71.5
Rheumatologist	---	49.7
Internist	---	12.1
Other specialists	---	9.7
<u>Generalist</u>	---	28.5
Drug use		
DMARD-traditional	4.17 (8.00) ^c	39.7 ^b
DMARD-biologic	0.00 (0.30) ^c	0.1 ^b
Opioid	1.03 (4.89) ^c	25.6 ^b
Acetaminophen	1.28 (3.79) ^c	22.2 ^b
NSAID	4.49 (5.89) ^c	69.0 ^b
Corticosteroid	2.56 (5.57) ^c	40.0 ^b

^a In the year pre-study entry^b At least one recorded claim^c Number of claims

Trends in the use of pharmacological treatment

The numbers of RA subjects (and resulting prevalence) on November 1 of each study year were 24,355 (0.77%) in 2002, 25,178 (0.78%) in 2003, 26,081 (0.82%) in 2004, 26,851 (0.85%) in 2005, 27,572 (0.87%) in 2006, 27,985 (0.88%) in 2007, and 27,866 (0.88%) in 2008. The prevalence leveled off toward the end of the study but overall, increased by 10% (95% CI: 9-12) over the study period. From November 1 2002 to November 1 2008, the use of traditional DMARDs decreased from 41.4% (95% CI: 40.8-42.0) to 37.9% (95% CI: 37.3-38.5) while that of biologic DMARDs increased up to 5.4% (95% CI: 5.2-5.7) (Figure 1A). Overall, the use of any DMARDs slightly increased by 1.9% (95% CI: 1.1-2.8), from 41.4% (95% CI: 40.8-42.0) to 43.3% (95% CI: 42.7-43.9). The use of non-DMARD treatments dropped significantly (Nov 2002: 30.6% [95% CI 30.0-31.1]; Nov 2008: 24.0% [95% CI: 23.5-24.5]). The main contributor to this was the decrease in overall NSAID use over the study period due to the rofecoxib withdrawal in September of 2004 (data not shown). The use of any DMARDs was higher in the subgroup of subjects followed by a rheumatologist (2008: 53.6%, 95% CI: 52.9-54.3) vs. the one not followed by a rheumatologist (2008: 20.7%, 95% CI: 19.8-21.5).

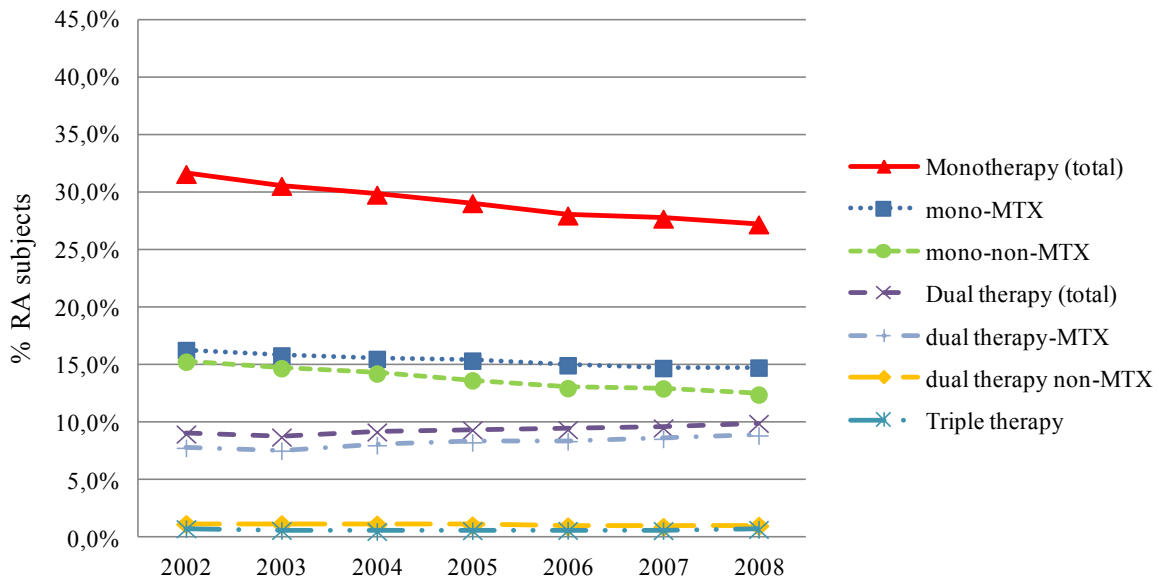
The use of a traditional DMARDs in monotherapy decreased by 4.4% (95% CI: 3.6-5.2) from November 1 2002 to November 1 2008 while that of traditional DMARD dual therapy increased by 0.9% (95% CI: 0.4-1.4) (Figure 1B, see online supplement for yearly and per treatment results, annexe 6). The prevalence of traditional DMARD triple therapy was rare (0.7% in 2008) and remained stable over time. The most common traditional DMARD regimens observed were methotrexate monotherapy (14.8% on Nov 2008), non-methotrexate monotherapy (12.4%), and dual therapy with methotrexate (8.9%), with the combination of methotrexate and hydroxychloroquine being the most common. These three regimens represented 95.2% of traditional DMARD use on November 1 2008. Similar trends were observed in the subgroups of subjects followed or not by a rheumatologist, though the use of traditional DMARD was lower in the group followed by a non-rheumatologist (data not shown).

Overall, there was a trend towards more biologic DMARD use over the study period (Figure 1C, see online supplement for yearly and per treatment results, annexe 6). On November 1 2008, 5.4% of subjects received a biologic agent (7.4% for those followed by a rheumatologist) and the regimens most often dispensed were, in order, a biologic DMARD plus methotrexate (1.9%), a biologic DMARD with no traditional DMARDs (1.5%), a biologic DMARD plus at least two traditional DMARDs (1.3%), and a biologic DMARD plus one non-methotrexate traditional DMARD (0.7%). The prescription of a biologic DMARD by a non-rheumatologist remained uncommon during the study period (data not shown).

a)



b)



c)

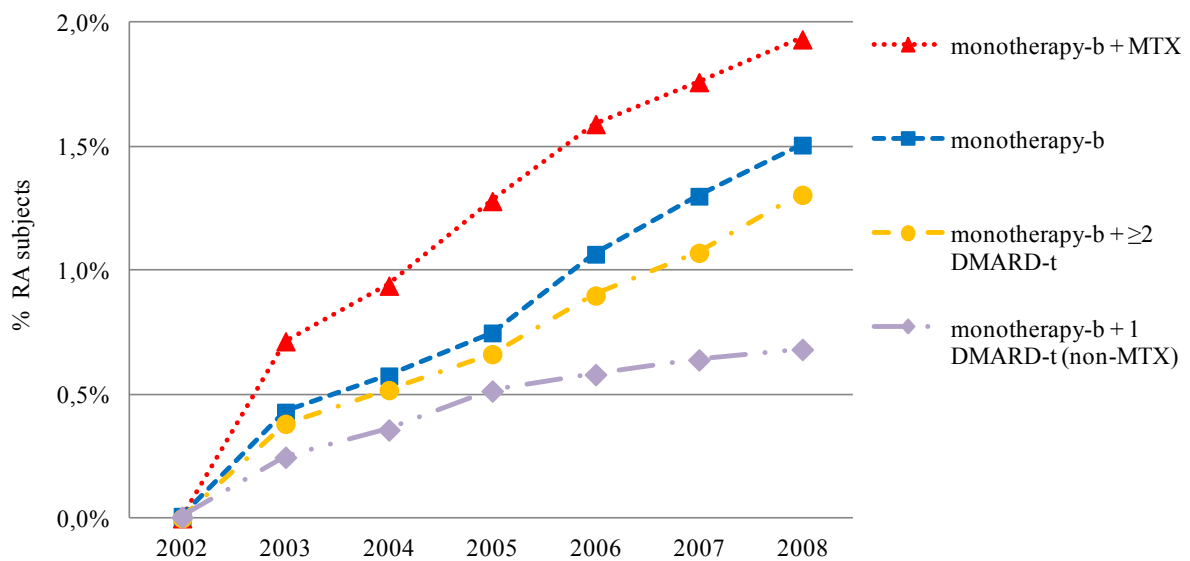


Figure 1: Percentage of RA subjects per treatment category on Nov 1 of each year: a) All treatments b) Traditional DMARDs c) Biologic DMARDs

DMARD-t = traditional DMARD, DMARD-b = biologic DMARD
 Non-DMARD = NSAIDs, corticosteroids, opioids, acetaminophen

Mono = monotherapy, MTX = methotrexate, HCQ = hydroxychloroquine, SSZ = sulfasalazine, LEF = leflunomide, monotherapy-b = monotherapy biologic

Factors associated with DMARD initiation in newly diagnosed RA

Among the 10,158 incidents and DMARD naive subjects identified in our study, 8,991 with at least 12 months of follow-up available post-RA diagnosis were included in this analysis. Of these, 3,386 (37.7%) initiated any DMARDs within 12 months of diagnosis. The strongest factor associated with DMARD initiation was being followed by a rheumatologist vs. a general practitioner. Over the same time horizon, 59 subjects (0.7%) initiated a biologic DMARD. In this case, the strongest predictor of initiation was the calendar year of study entry. Of subjects newly diagnosed in 2002, 1.2 in 1000 had a biologic initiated within one year, while for those newly diagnosed in 2007, it was 13.0 in 1000. Most of subjects (88.1%) had initiated a traditional DMARD before the biologic, as required by the public drug coverage criteria. All results are presented at Table II.

Table II. Predictors of DMARD initiation in newly diagnosed RA

Variables	Reference	Adjusted Odds Ratio (95% CI)	
		Any DMARDs initiation ^a	Biologic DMARD initiation ^b
Calendar Year			
2003	vs. 2002	1.14 (0.98-1.33)	4.91 (1.05-22.96)*
2004		1.19 (1.02-1.38)*	5.11 (1.09-23.85)*
2005		1.23 (1.05-1.43)*	5.26 (1.12-24.56)*
2006		1.35 (1.16-1.58)*	9.08 (2.04-40.39)*
2007		1.49 (1.27-1.75)*	11.81 (2.68-51.95)*
Age/10 years	---	0.96 (0.93-1.00)	0.62 (0.55-0.71)*
Sex (female)	vs. male	0.90 (0.81-0.99)*	0.70 (0.40-1.20)
Socioeconomic status (low)	vs. high	1.00 (0.91-1.10)	1.40 (0.81-2.43)
Comorbidity score	---	0.97 (0.95-0.99)*	0.85 (0.70-1.03)
Medical visits	---	0.98 (0.97-0.98)*	0.97 (0.93-1.02)
≥1 all-cause hospitalisation	vs. 0	1.23 (1.10-1.39)*	1.51 (0.77-2.97)
Specialty overseeing RA care			
Rheumatologist	vs. generalist	4.31 (3.73-4.97)*	8.22 (1.97-34.29)*
Internist		2.41 (2.03-2.85)*	4.47 (0.91-21.96)
Other specialists		0.73 (0.56-0.95)*	1.25 (0.11-14.11)
Drug use pre-study entry			
Opioid	≥1 claim vs. 0	1.15 (1.03-1.28)*	1.15 (0.62-2.12)
Acetaminophen		0.81 (0.72-0.92)*	1.40 (0.68-2.85)
NSAID		2.21 (1.99-2.46)*	1.04 (0.58-1.87)
Corticosteroid		1.26 (1.14-1.39)*	1.68 (0.93-3.04)

^a 3,386 subjects (37.7%) initiated any DMARDs within 12 months

^b 59 subjects (0.7%) initiated a biologic DMARD within 12 months

* Statistically significant (p<0.05)

Time to DMARD initiation in newly diagnosed RA

All incident and DMARD naive subjects (n=10,158) were included in this analysis. The probability of having initiated any DMARDs was 27.8% and 38.5% at 90 days and 365 days post-RA diagnosis, respectively. Being followed by a rheumatologist and increasing calendar year increased the probability of receiving a DMARD (Table III). Finally, the probability of having a biologic DMARD initiated within one, four, or seven years post-study entry was 0.7%, 3.1%, and 6.0%, respectively. The probability of biologic initiation after having initiated a traditional DMARD was 2.1%, 7.6%, and 13.1%, within one, four, or seven years post traditional DMARD initiation, respectively.

Table III. Probability of any DMARD initiation in newly diagnosed RA

	Probability of DMARD initiation according to time since RA diagnosis			
	90 days	1 year	2 years	7 years
All subjects	27.84	38.54	42.11	48.92
Subjects followed by:				
Rheumatologist	33.64	47.23	51.31	59.30
Internist	22.47	31.39	35.37	41.35
General practitioner	19.37	24.09	25.80	28.49
Other specialists	11.25	13.95	15.34	18.62
Subjects diagnosed in:				
2002	23.49	34.52	38.54	45.86
2003	25.62	36.94	39.83	N/A
2004	27.64	37.48	41.32	N/A
2005	27.53	37.18	41.43	N/A
2006	27.94	39.31	42.45	N/A
2007	30.99	41.43	45.01	N/A
2008	38.50	50.90	N/A	N/A

N/A: not applicable due to study end date (December 31 2008)

Discussion

This is the first study describing drug use in the Quebec RA population and the first Canadian study to specifically report on patterns of biologic DMARD use since their introduction in clinical practice. The study subjects mirrored the epidemiology of the disease, although because of the provincial drug coverage, the cohort was by construction skewed towards those aged over 65 years. The increased in prevalence of RA over the study period may reflect that some of the 'incident' cases each year were in fact latent prevalent cases, which is in keeping with other studies of systemic autoimmune rheumatic disease using administrative data [109].

As demonstrated by Tamblyn et al. [94], the reliability and comprehensiveness of the prescription claims database is sufficient to conduct drug utilization research. Thus, the low use of traditional and biologic DMARDs observed in our study cannot be attributed to a lack of validity of the prescription database. However, when using administrative data, one cannot be sure that billing codes for RA truly reflect the disease. Some physicians may bill for RA when it is a case of 'rule out RA' or 'query RA' (Canadian Rheumatology Association Joint Count Survey, 2010). To limit those false positives, we developed a disease case definition that required two ICD-9 codes to be apart by at least two months but no more than two years. No validation studies of RA case definitions have been conducted with the RAMQ database. In our study, 61.1% of RA subjects were identified with physician billing claims and 38.9% with the hospital discharge records. A significant proportion of them used a DMARD (57.6%) or was followed by a rheumatologist (66.1%) at any time over the study period. In fact, 76.4% were either on a DMARD or followed by a rheumatologist suggesting that most were truly RA cases. In one validation study conducted by Widdifield et al. [97] in Ontario, a disease case definition similar to ours lead to a PPV of 67% (95% CI: 61-74). This suggests that a third of our subjects may not have RA. At one end, they may have RA-like conditions that should be treated with DMARDs, but at the other end, they may have osteoarthritis (OA) and should not be on DMARDs. If the latter is true, our study is underestimating DMARD use in RA.

The percentage of RA subjects on any DMARDs slightly increased over the study period suggesting improvement in adherence to clinical practice guidelines. In newly diagnosed RA,

the factors associated with DMARD initiation were: follow-up by a rheumatologist, increasing calendar year, use of NSAIDs, corticosteroids, or opioids, and hospitalisation in the year prior to study entry. Factors such as comorbidity, number of medical visits pre-diagnosis, being a female, and the use of acetaminophen were associated with a decreased likelihood of DMARD initiation in the first 12 months of diagnosis. We were unable to demonstrate a definite effect for the socioeconomic status, as defined in our analyses. Since our study population included RA subjects of all ages and the effect of some study variables may not have been linear across all ages, we performed a sensitivity analysis excluding subjects aged less than 18 years (subjects excluded, n=158). The results remained the same except for the effect of increasing age which was inversely related to DMARD initiation (OR=0.93; 95% CI: 0.90-0.97).

Regarding the predictors of DMARD use in other Canadian studies [22-24], in the study by Lacaille et al. [22] conducted in the British Columbia general RA population, being a female and having a higher socioeconomic status increased the likelihood of receiving a DMARD. We, and others [23,24], were unable to demonstrate an association with the socioeconomic status and DMARD initiation. A likely reason was the crudeness of the measure that we used. It may also be that because our data, and that of Shipton et al. [23] and Widdifield et al. [24], were skewed toward seniors and were not necessary completely reflective of the socioeconomic status of the total RA population. Shipton et al. [23] and Widdifield et al. [24] found no differences regarding DMARD use in males vs. females, whereas in our study, females were slightly less likely to receive DMARDs. As previously mentioned, in Lacaille et al.[22], being a female significantly increased the probability of DMARD use. That might be because of their younger study population in which female vs. male might be more likely to seek medical care; in their study, females were 69% more likely than male to receive RA care by a specialist.

According to Widdifield et al. [24], the use of systemic steroids was associated with DMARD use, though they were not able to demonstrate an effect for NSAIDs, and did not study opioids. In our study, NSAIDs, corticosteroids, and opioids dispensation in the year prior to study entry predicted DMARD initiation in the year following study entry. These agents are likely reflective of a more active disease. Acetaminophen was the only agent that decreased

the likelihood of initiating a DMARD in our subjects, and likely is a marker for subjects with OA, who were incorrectly coded as having RA

Studies conducted in the US have also documented factors influencing DMARD initiation [26,28]. In Bonafede et al. [26] the authors used claims data from 2004-2008 and identified predictors of DMARD initiation in the 12 months of RA diagnosis. Their population represented a general RA population (71.7% female, mean age 59.7) and was selected based on the occurrence of two ICD-9 codes for RA within 120 days. According to their results, care by a rheumatologist, NSAID use, and corticosteroid use increased the likelihood of DMARD initiation. They also documented an association between rheumatoid factor testing and DMARD initiation. The latter was not explored in our study. They also found that older age and comorbidities (Charlson score ≥ 3) reduced the likelihood of DMARD use. Our study also found that patients with a higher comorbidity score were less likely to receive DMARDs.

In Schmajuk et al. [28], an older RA population was studied. Like others, they found that increasing age and lack of care by a rheumatologist reduced the likelihood of DMARD use. Both Bonafede et al. [26] and Schmajuk et al. [28] looked into individual comorbidities, including those representing contraindications to DMARD use. In Bonafede et al. [26] gastrointestinal disorders, cardiovascular diseases, hypertension, OA and respiratory infections decreased the likelihood of DMARD initiation whereas the presence of diabetes was the only comorbidity increasing the likelihood of DMARD use. In Schmajuk et al. [28], depression decreased the likelihood of receiving treatment and no effect was observed for the other studied comorbidities, including diabetes. In clinical practice, attention is paid to specific comorbidities (especially in presence of contraindications) when prescribing DMARDs, but it is less clear if the overall comorbidity burden truly influences the decision to initiate treatment. With an increasing comorbidity score, the probability that a subject has at least one contraindicated condition preventing traditional or biologic DMARD use also increases and that might be the small effect captured by our disease score, rather than the effect of the overall comorbidity burden.

One area where the results of Bonafede et al. [26] differ from ours and other Canadian studies is with regards to the percentage of subject on a DMARD at 12 months. It was higher in their study vs. ours (63% vs. 38%). Since DMARD prescribing improves with time, this may in part be related to their more recent study time horizon (2004-08) vs. ours (2002-08). Also, their study population was younger and included privately insured subjects. Finally, our study may have included a higher number of late-onset RA subjects for whom the approach to treatment may differ (vs. adult-onset RA). Other US studies in RA have documented a care gap in DMARD prescribing [28-31].

No published Canadian studies have focused on predictors of biologic DMARD initiation in newly diagnosed RA. In our study, the calendar year of study entry appeared to be an important factor. A subject entering the study in 2007 was 11 times more likely to initiate a biologic DMARD than a subject entering the study in 2002. A similar trend was observed for the initiation of any DMARDs in this study, a finding which has been suggested previously [24]. This suggests that clinical practice is moving toward an earlier and more aggressive RA management as recommended by guidelines [10,12,14,91]. Another factor positively associated with biologic initiation was being followed by a rheumatologist, which also increased the probability of initiating a DMARD by four fold. Also, older age had a stronger negative effect than that observed in the model looking at initiation of any DMARDs.

Our study has the advantage of being population-based and as such, represents real world drug use. However, data on pharmaceutical services for subjects with private insurance for drugs were not available. The RA subjects excluded on this basis were younger than the subjects we studied (mean age: 50.0 [+/-15.5]) but the sex distribution was similar (67.2% female). Thus, our estimates are not necessarily generalizable to younger patients, although they still emphasize important potential gaps in older adults with RA. Another limitation of our older population is that subjects with late-onset RA vs. adult-onset RA were likely overrepresented. The treatment recommendations are the same for both groups but in patients with RA onset at an older age, lower DMARD use might arise because of concerns over comorbidities and the increased risk of renal, cardiovascular, and gastrointestinal toxicity [110]. In a recent study of 9,541 patients enrolled at the German Collaborative Arthritis Centre between 2007 and 2009,

the use of traditional and biologic DMARDs was significantly lower in late-onset RA subjects than in other RA patients [111]. Also, in older patients, the confirmation of the RA diagnosis may be delayed due to subclinical RA, or similarities in symptoms with other diagnoses at initial presentation [112].

In recent years, a few authors have studied the quality of RA care. The studies conducted in the Canadian provinces of Quebec and Ontario [23,24] all included older populations which likely explain the observed low use of DMARDs. However, a study conducted in a more general RA population in British Columbia [22] also documented a treatment gap, and so did other studies conducted in the general US [26,30] and UK [27] population. The general practitioners level of comfort in prescribing DMARDs, delays in confirming the RA diagnosis in patients presenting with polymyalgic symptoms, and the patient's acceptance of available treatment options may all contribute to the lack of adherence to clinical practice guidelines. Additional research should attempt to identify the causes of suboptimal RA treatment. Also, data are fairly consistent in showing that patients followed by a rheumatologist are more likely to initiate RA treatment [22-24]. However, access to rheumatologist is not always timely. For instance, a study conducted in Quebec found that only 27.3% of subjects initially diagnosed with RA by a non-rheumatologist were seen by a rheumatologist within an average 3 years of follow-up [96]. According to a recent survey conducted in Canada among subjects referred to a rheumatologist, only 22.6% and 47.6% received a DMARD within three and six months of symptom onset, respectively, due to delays occurring prior to the rheumatology visit [113]. This truly is a lost opportunity since it is well established that early treatments with DMARDs translate into improved patient outcomes over the long-term [72].

In conclusion, from 2002 to 2008, the use of RA treatments in Quebec has evolved. Despite indications that the practice is moving toward earlier and more aggressive RA management, initiation of DMARD therapies still appears to be suboptimal. Improving access to rheumatologists could be an area of focus in order to enhance the quality of RA care.

ARTICLE 2

Biologic Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drugs and the Risk of Non-Vertebral Osteoporotic Fractures in Patients with Rheumatoid Arthritis Aged 50 Years and Over

Roussy JP, Bessette L, Bernatsky S, Rahme E, Lachaine J

Publié dans *Osteoporosis International* 2013; 24: 2483-92

[114]

Abstract

Purpose: Small studies have suggested biologic DMARDs preserve bone mineral density at 6-12 months. Our objective was to determine the association between biologic DMARD use and the risk of non-vertebral osteoporotic fractures in RA subjects aged \geq 50 years.

Methods: A nested case-control study was conducted using Quebec physician billing and hospital discharge data. RA subjects were identified from ICD-9/10 codes in billing and hospitalization data and followed from cohort entry until the earliest of non-vertebral osteoporotic fracture, death, or end of study period. Controls were matched to cases (4:1 ratio) on age, sex, and date of cohort entry. Biologic DMARD exposure was defined as being on treatment for \geq 180 days pre fracture (index). Conditional logistic regression was used, adjusting for indicators of RA severity, comorbidity, drugs influencing fracture risk, and measures of health care utilization.

Results: Over the study period, 1,515 cases were identified (6,023 controls). The most frequent fracture site was hip/femur (42.3%). In total, 172 subjects (49 cases, 123 controls) were exposed to biologic DMARDs. The median duration of exposure was 735 (interquartile range [IQR]: 564) and 645 (IQR: 903) days in cases and controls, respectively. We were unable to demonstrate an association between biologic DMARDs and fracture risk (odds ratio 1.03, 95% confidence interval 0.42-2.53). RA duration significantly increased the fracture risk.

Conclusions: Despite the positive impact of biologic DMARDs on bone remodelling observed in small studies, we were unable to demonstrate a reduction in the risk of non-vertebral osteoporotic fractures in older adults with RA.

Keywords: biologic DMARD, nested case-control, fracture, osteoporosis, rheumatoid arthritis, risk

Introduction

Chronic inflammation in rheumatoid arthritis (RA) is known to interfere with bone remodeling [40]. The prevalence of osteoporosis in RA is twice of that observed in a non RA population [92]. Studies have documented at least a 50% increase in fracture risk in RA [115,116], with important consequences in terms of disability and even mortality [6].

Disease-modifying anti-rheumatic drugs (DMARDs) are the cornerstone of RA pharmacotherapy and should be initiated as soon as possible in order to maximize long-term outcomes [14]. For over a decade, biologic DMARDs have been commercialized in Canada and elsewhere in the world. In small prospective studies in RA patients, anti-tumor necrosis factor (TNF) agents were shown to prevent loss [52-55,57,59,60,62,63] or even improve [64,65] bone mineral density (BMD) over follow-up periods of at least six months.

In this study, we aimed to test the hypothesis that the use of biologic DMARDs would reduce the risk of incident non-vertebral osteoporotic fractures in patients with RA aged 50 years and over.

Methods

Study design and data source

To assess the effect of biologic DMARDs on the risk of non-vertebral osteoporotic fractures, a retrospective nested-case control study was conducted. Administrative physician billing and pharmacy data from the *Régie de l'assurance maladie du Québec* (RAMQ) and records from the provincial hospital discharge database (MED-ECHO) were used. Files were linked using a common patient identifying number. Due to the universal healthcare system in Quebec, the RAMQ database contains all provincially reimbursed medical services provided to the population. Information on drug prescriptions is collected only for residents registered under the public drug program. In 2002, 41% of the 50-64 years old and 91% of the 65 years and over in Quebec were

covered by the public drug program (overall, 62% of those 50 years and over) [93]. The RAMQ database has been used extensively to conduct pharmacoepidemiological studies and its accuracy has been demonstrated before [94]. The use and the linkage of these data sources were approved by the McGill University and the *Commission d'accès à l'information*.

Study population

The study population was composed of RA subjects aged 50 years and over. To be defined as having RA, a subject had to have either 1) at least two International Classification of Diseases (ICD)-9 diagnosis codes for RA (714.x) in the physician billing claims file, separated by at least two months but no more than two years; or 2) one ICD code for RA in Med-Echo data [ICD-9 code before 2006 and ICD-10 code (M05.x, M06.x, M08.x) afterwards]. Although the administrative physician billing and pharmacy data from RAMQ contained information for all age groups, we restricted the study population to those aged 50 years and over because the outcome of interest is more common in older adults and the algorithm used to ascertain the outcome was validated in that population. To be included, all subjects also had to have at least 12 months of drug coverage by the public drug program prior to the cohort entry, and continuous coverage until death or end of study period.

Study period and follow-up

The study period spanned from January 1st 2002 to December 31st 2008. Prior to 2002, biologic DMARDs were not yet covered by the Quebec public drug program. The cohort entry date was January 1st 2002 for subjects meeting the RA disease definition before that date or the date of RA diagnosis for those meeting the disease definition after January 1st 2002. The date of RA diagnosis was set to be the date of the first ICD-9/10 code for RA in our dataset. After cohort entry, RA subjects were followed until the earliest occurrence of 1) non-vertebral osteoporotic fracture, 2) death, or 3) December 31st 2008. All subjects were required to have at least six months of follow-up available since by definition, one could not be a case or meet the exposure definition in the first 180 days of follow-up (see sections *Fracture ascertainment*, *Exposure ascertainment*).

Fracture ascertainment

Cases of fractures were identified with the algorithm developed by Jean et al. (third algorithm) [102]. This algorithm captures incident fractures of osteoporosis-related site (vertebra, sacrum, coccyx, pelvis, hip, femur, shoulder, humerus, elbow, forearm, wrist, knee, tibia, fibula, foot, or ankle) using specific medical service codes (immobilization, open or closed reduction) or non-specific medical service codes (e.g., medical visit with orthopaedic surgeon, emergency physician, general practitioners) combined with ICD-9 diagnostic codes for fractures. This algorithm has been previously validated in a population of women 50 years of age or older for use with the RAMQ administrative database. Both the positive predictive value (PPV) and sensitivity were generally high for the different fracture sites (e.g., hip/femur, PPV of 93% and sensitivity of 95%), with fractures of vertebra, sacrum, and coccyx being the exception (PPV of 85% and sensitivity of 40% for the combined outcome). For this reason, our study focused entirely on non-vertebral osteoporotic fractures.

The date of the first medical service or ICD-9 diagnostic code related to a fracture defined the index date for each case and its controls. All fracture related services and ICD-9 codes occurring within the following 180 days were gathered to characterize that incident event as per the case definition algorithm. Subjects with fractures occurring in the first 180 days of cohort entry could not be counted as cases since by definition the risk of being labelled as exposed over that time frame was nil (see section *Exposure ascertainment*). Such subjects were excluded from the study population. The risk of a subsequent fracture is known to be elevated for multiple years after a prior fracture [101]. Thus, we also excluded subjects with a fracture history in the 5 years prior to cohort entry. The impact of excluding those subjects was explored in a sensitivity analysis.

Control selection

Incidence density sampling was used to identify the control risk set at each index date. Controls were matched to cases based on sex, age (+/- one year), and date of cohort entry (+/- 30 days). The latter was to avoid calendar time bias. This bias may result from

changes in the treatment of RA between 2002 and 2008 due, for instance, to the publication of clinical practice guidelines stressing the importance of optimizing DMARD therapy, and the increasing use of biologic DMARDs over the same period of time (biologic exposure being more likely in 2008 than in 2002). Up to four controls were randomly selected per case and controls remained in the risk set until they became cases, or exited the study.

Exposure ascertainment

The biologic DMARDs included were those prescribed in the province of Quebec over the study period: etanercept (Enbrel), infliximab (Remicade), adalimumab (Humira), abatacept (Orencia), rituximab (Rituxan), and anakinra (Kineret). In this study, use of any of the above mentioned drugs was broadly classified as biologic DMARD use. Biologic DMARD exposure in the study population was expected not to be sufficiently high to allow the investigation of the effect of individual biologic agents, or the potential impact of switching from one agent to another.

For each case and control, the number of days of recent continuous biologic DMARD use before the index date was calculated using an algorithm that assessed use starting from the index date and going back in time up to the cohort entry date as necessary. This algorithm was based on drug dispensation dates, claim durations, and breaks in continuity of supplied days, defined as a gap of at least 180 days. Recent use was defined as one which supplied days included the index date or ended no more than 180 days before the index date (grace period). RA patients sometimes have to temporally stop their treatment due to infections, need for surgery, or other reasons. With this in mind, a break in treatment continuity of up to 180 days was allowed. Biologic DMARDs are not expected to have an immediate effect on bone remodeling, and ultimately on the risk of fractures. As discussed previously, BMD loss was prevented after at least six months of continuous treatment [65]. As such, we required a minimal exposure period (induction) of six months (180 days). Thus, to be labelled as exposed to biologic DMARD at the index date, a subject had to have at least 180 days of continuous exposure (dichotomous variable). A one-year induction period was also tested in a sensitivity analysis. Two other measures of

biologic DMARD use were also tested. Those two ignored the induction period and simply measured recent use of at least one day or ever use (i.e., at least one dispensation between the cohort entry and the index date). As mentioned previously, biologic DMARD use in our population was expected to be too low to further define levels of exposure.

Covariables

Variables potentially confounding the association between biologic DMARDs and the risk of fractures were adjusted for in the multivariable models. These variables included comorbidities, proxies of RA severity, and use of other drugs potentially influencing the risk of fractures (which may also have been distributed in an imbalanced way across our exposure groups of interest), and measures of health care resource use. More specifically, the time since first occurrence of a RA billing code diagnosis (a proxy for disease duration and referred as such hereafter in the text) was calculated for each case and control at the index date. A 5-year disease duration threshold was used to separate subjects. A comorbidity score based on an adaptation of the Charlson score for use with administrative databases [100] was also calculated using one year of medical services data before the index date. Osteoporosis, which is not part of the Charlson score, was defined as the presence of one ICD-9 (733.0)/10 (M80.0-M82.1, M82.8) code in hospitalization discharge data or two ICD-9 codes in medical services data in the year before index date, or the use of osteoporosis medication (biphosphonate, raloxifene, calcitonin, teriparatide) over the same period. Osteoporosis case definitions incorporating those elements have shown overall good validity in a Canadian administrative database [105]. As one proxy of RA severity, subjects with a history of arthroplasty in the 5 years pre cohort entry were also identified using the RAMQ procedure billing codes.

For drugs potentially influencing the risk of fractures over long-term use, we also required at least 180 days of treatment for subjects to be considered as users. That was the case for traditional DMARDs, osteoporosis medication (biphosphonate, raloxifene, calcitonin, teriparatide), calcium +/- vitamin D, hormone replacement therapy (HRT), proton pump inhibitors (PPI), and anticonvulsivants. Corticosteroid use is potentially an

important confounder since it directly affects the risk of fractures (stimulate bone loss) and, as an indicator of RA severity, is also likely associated with biologic DMARD exposure. As such, we looked at the cumulative use of corticosteroid, converted in milligrams (mg) of prednisone, in the year prior to the index date. Three levels of exposure were defined: the never users, the users of an equivalent of less than 7.5 mg per day for 90 days, and finally, the users of more than an equivalent of 7.5 mg per day for 90 days. In a sensitivity analysis, we looked at cumulative use over an elongated time window (from 12 months pre cohort entry to the index date).

Use of opioids, non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), antidepressants, anxiolytics, and antipsychotics increase the risk of fractures, but not via long-term or cumulative use, but via an immediate increased risk of fall [106]. Thus, for these drugs, active use as of the index date was defined by the supplied days of the last dispensed prescription, with a grace period of 30 days. Finally, the analysis was adjusted for two variables reflecting health care use in the year pre index date: the number of medical visits (all type) and the presence of any hospitalization.

Statistical analyses

Characteristics of cases and controls were summarized using descriptive statistics. Conditional logistic regressions were used to assess the association between biologic DMARDs and the risk of non-vertebral osteoporotic fractures. Adjusted odds ratios (OR) and their corresponding 95% confidence intervals (CI) were reported. The adjustment variables included in the model (see previous section) were selected based on clinical relevance. To avoid multicollinearity, the Pearson correlation coefficient was used to ensure that none of the correlations between the model variables exceeded 40%.

One-way and multi-way sensitivity analyses were performed to test the impact of key assumptions made. First, we created stricter criteria to define RA in our database. We then looked at the impact of not excluding subjects with prior fractures. Additional measures of biologic DMARD and corticosteroid use were tested. Finally, we restricted

the study population to subjects with less (or more) than 5 years of estimated disease duration at cohort entry. All analyses were conducted using SAS[®] 9.2 Software.

Results

A total of 27,076 subjects were included in the cohort. Over the study period, 1,518 subjects (5.6%) experienced a first non-vertebral osteoporotic fracture. With a total person-year at risk of 138,260, this led to an incidence rate of 11.0 per 1000 person-years (95% CI: 10.4 to 11.5 per 1000 person-years). On average, fractures occurred 3.4 years (+/- 1.9) after cohort entry. After removing cases for which no controls could be found (n=3), 1,515 fractures were included as cases in the analysis. The most common fracture sites, representing 67.9% of all fractures, were hip/femur (42.3%), humerus (14.1%), and the elbow/forearm (11.5%). Most cases (n=1,496, 98.7%) could be matched to four controls and in total 6,023 controls were selected. Cases and controls were mainly older women with longer disease duration. A full description is presented in Table I.

Table I. Description of cases and controls

Variables	Cases (n=1,515)	Controls (n=6,023)
Demographics		
Age, mean (+/- standard deviation [SD])	72.96 (9.08)	72.90 (9.01)
Sex, female (%)	83.43	83.63
Comorbidity		
Osteoporosis (%)	47.85	41.67

Fracture sites, N (%)		
Pelvis	34 (2.24)	N/A
Hip/femur	641 (42.31)	
Shoulder (clavicle, scapula)	33 (2.18)	
Humerus	214 (14.13)	
Elbow/forearm	174 (11.49)	
Wrist	70 (4.62)	
Knee (patella, tibia, fibula)	71 (4.69)	
Foot	34 (2.24)	
Ankle	125 (8.25)	
Other ^a	119 (7.85)	
Comorbidity score, mean (+/- SD)	2.37 (2.04)	1.98 (1.78)
Disease duration ≥5 years (%)	67.85	67.01
History of arthroplasty, N (%)	122 (8.05)	400 (6.64)
RA treatments		
Biologic DMARDs: N (%)		
<u>Recent use (days)</u>		
1- <180	9 (0.59)	33 (0.55)
≥180	49 (3.23)	123 (2.04)
<u>Ever use</u>	64 (4.22)	177 (2.94)
Synthetic DMARDs (%)	45.81	41.57
Drugs reducing fracture risk		
Osteoporosis medication (%)	40.46	34.72
Calcium +/- vitamin D (%)	38.55	34.67
HRT (%)	5.08	7.90
Drugs increasing fracture risk		
Oral corticosteroids, cumulative use		
<u>In year pre index</u>		
7.5 mg/day for 90 days (%)	31.16	23.99
Total mg, mean (+/- SD)	737.87 (1,250.28)	540.27 (1,120.64)
<u>Elongated time period</u>		
Total mg, mean (+/- SD)	2,816.30 (4,744.33)	2,179.15 (4,122.50)
PPIs (%)	42.97	34.92

Anticonvulsivants (%)	7.66	4.35
Drugs increasing risk of fall		
Opioids (%)	17.43	8.10
NSAIDs (%)	29.70	27.83
Antidepressants (%)	23.17	15.67
Anxiolytics (%)	36.11	32.34
Antipsychotics (%)	3.89	2.81
Health care utilization		
Medical visits, mean (+/- SD)	12.29 (8.32)	11.01 (8.11)
Hospitalization (%)	31.88	24.95

^a Multiple fractures (n=88), fracture of unspecified bone (n=31)

At the index date, 172 subjects (49 cases and 123 controls) were recently exposed to biologic DMARDs for at least 180 days. The median duration of exposure was 735 (IQR: 564) and 645 (IQR: 903) days for cases and controls, respectively. The unadjusted OR (95% CI) for the association between biologic DMARDs and the risk of fractures was 1.40 (0.62-3.20). All variables previously described were retained in the final model with the exception of osteoporosis and use of calcium +/- vitamin D which were both highly correlated (Pearson correlation coefficient >40%) with the use of osteoporosis medication. No associations between the use of biologic DMARDs and the risk of non-vertebral osteoporotic fractures could be confirmed in the adjusted model (see Table II). Longer disease duration significantly increased the risk of fractures (strongest effect) along with use of higher doses of corticosteroids, use of anticonvulsivants, osteoporosis medications, opioids, and antidepressants. Finally, use of HRT decreased the risk of fractures.

Table II. Results of the conditional logistic regression (adjusted model)

Variables	Risk of non-vertebral osteoporotic fractures	
	OR _{adjusted}	95% CI
Exposure		
Biologic DMARDs	1.03	0.42 - 2.53
Covariables		
Disease duration ≥ 5 years (yes vs. no)	3.51*	2.05 - 5.99

Comorbidity score	1.05	0.98 - 1.14
Arthroplasty history	1.68	0.96 - 2.94
Synthetic DMARDs	1.29	0.95 - 1.75
Drugs for osteoporosis	1.39*	1.03 - 1.88
HRT	0.42*	0.24 - 0.74
Corticosteroids		
0 mg	Reference	---
0 mg <use <7.5mg for 90 days	0.95	0.59 - 1.53
prise ≥7.5mg for 90 days	1.69*	1.19 - 2.40
PPIs	1.32	0.97 - 1.79
Anticonvulsivants	2.71*	1.40 - 5.26
Opioids	1.85*	1.24 - 2.75
NSAIDs	0.89	0.66 - 1.20
Antidepressants	1.95*	1.36 - 2.81
Anxiolytics	0.77	0.57 - 1.05
Antipsychotics	1.53	0.67 - 3.49
Medical visits	1.00	0.98 - 1.02
Hospitalization	1.11	0.82 - 1.52

*Statistically significant (p<0.05)

Results of the sensitivity analyses are presented in Table III. Despite varying key study assumptions, still no associations could be confirmed between the use of biologic DMARDs and the risk of non-vertebral osteoporotic fractures.

Table III. Sensitivity analyses

Scenarios	Biologic DMARDs and the risk of non-vertebral osteoporotic fractures	
	OR _{adjusted}	95% CI
Base case scenario	1.03	0.42 - 2.53
One-way analyses		
<u>Biologic exposure definition</u>		
(A) Recent use ≥1 days	0.96	0.44 - 2.07
(B) Ever use over follow-up period	1.00	0.47 - 2.14
(C) 1-year induction period ^a	1.66	0.62 - 4.46
<u>RA disease definition</u>		

(D) Exclusion of subjects with 2 ICD-9/10 codes for non RA diseases ^b following RA diagnosis	0.87	0.32 - 2.33
(E) Exclusion of never users of any DMARDs over study period	1.21	0.49 - 3.00
<u>History of fractures</u>		
(F) Non exclusion of subjects with a prior fracture	1.38	0.61 - 3.16
<u>Disease duration</u>		
(G) Disease duration at cohort entry:		
<5 years	2.43	0.37 - 15.96
≥5 years	1.89	0.61 - 5.79
<u>Measure of corticosteroids use</u>		
(H) Cumulative use during elongated time period	0.96	0.39 - 2.34
Multi-way analyses		
(D) + (E)	0.83	0.27 - 2.51
(D) + (E) + (H)	0.72	0.24 - 2.20

^a Biologic exposure defined as ≥ 1 year of recent use at index date

^b Crohn disease, ulcerative colitis, arthropathy in Crohn disease/ulcerative colitis, systematic lupus erythematosus, other connective tissue diseases, psoriatic arthritis/psoriasis, ankylosing spondylitis, other inflammatory spondylopathies.

Discussion

Pro-inflammatory cytokines involved in RA such as the receptor activator of nuclear factor kappa B ligand (RANKL), the TNF- α , and other interleukins, stimulate osteoclast maturation and activation (responsible for bone resorption) and inhibit osteoblast function (responsible for bone formation). In recent years, it has been described as the crosstalk between bone cells and the immunity system [40]. This imbalance leads to osteoporosis, an extra-articular complication with important clinical consequences. In the US, data from the National Data Bank for Rheumatic Diseases indicated that osteoporotic fractures are the third cause of mortality in RA patients, after respiratory problems and myocardial infarctions, and the second cause of invalidity, after depression [6]. In Canada, studies conducted with health care administrative data in Ontario [117], Manitoba [118], and

Quebec [119] have shown significant total healthcare costs associated with incident hip fractures in the year following the event ranging from \$36,929 CAD to \$46,664 CAD. The costs also remained elevated in the second year following the fracture [117,119]. Despite the tremendous burden imposed by osteoporotic fractures, studies have shown suboptimal management of underlying osteoporosis (i.e., BMD testing and/or use of osteoporosis drugs) in the RA population [32,33]. More emphasis should be put on preventing fractures in RA patients.

Biologic DMARDs target pro-inflammatory mediators such as the TNF- α (adalimumab, certolizumab, etanercept, golimumab, infliximab), CD80/CD86 (abatacept), IL-6 (tocilizumab), CD20 (rituximab), and IL-1 (anakinra). Despite prevention of BMD loss observed in small prospective studies in RA patients, and the fact that our cases and controls were exposed to biologic DMARDs for long enough to experience that benefit, in our study, we could not confirm the hypothesis that biologic DMARD use would lead to a reduction in the risk of non-vertebral osteoporotic fractures. However, we could highlight the effect of important independent risk factors. For instance, RA disease duration of at least 5 years was shown to increase the risk of fractures by almost 4 fold. Other significant risk factors were, in order of magnitude, use of anticonvulsivants, antidepressants, opioids, and corticosteroids. The increased risk of fractures associated with the use of drugs for osteoporosis reflects indication bias. The use of HRT was the only factor to reduce the risk of fractures. Although bone mineral density can be improved by hormone replacement, it is possible that some of the effect of HRT that we observed was due to a 'healthy user' effect.

Our study also produced new data on the rate of non-vertebral osteoporotic fractures in a Canadian RA population, something that had not been done before. In our study population of RA patients aged 50 years and more, we found a rate of incident non-vertebral osteoporotic fractures of 11.0 per 1000 person-years. At least two other studies specifically reported on this outcome. In Kim et al. [120], a US commercially insured RA population aged 18 years and over was studied using a health care utilization database. Their RA disease definition was close to ours (i.e., two medical visits with recorded ICD-

9 codes for RA). The study population was younger than ours (mean age of 55 years) but also mainly composed of women (73%). An overall rate of incident non-vertebral osteoporotic fractures of 9.6 per 1000 person-years was found. When pooling their results for the 50 years and over, the rate increased to 13.0 per 1000 person-years. In a European prospective cohort study following a population of postmenopausal RA women aged 50 to 70 years (mean age of 61 years), Vis et al. [121] documented a rate of incident non-vertebral fractures of 32 per 1000 person-years. This higher estimate compared to ours may be explained by different factors, including the fact that their population had longer RA duration, history of prior fractures, and seemed to have more severe RA. Also, although our case definitions to capture non-vertebral osteoporotic fractures showed high sensitivity values in a validation study [102] with a lowest estimate of 70% for the identification of foot fractures and a highest one of 95% for the identification of hip fractures, studies using administrative data, compared to those using prospective data collection, may slightly under-ascertain clinical events.

Studies reporting on the effect of biologic DMARDs and the risk of fractures are scarce. Two studies could be found in the literature. In the first one, Coulson et al. [35] had as one of their primary objectives to assess, in a group of 8,419 RA women part of the Consortium of Rheumatology Researchers of North America (CORRONA) registry, the influence of different clinical factors on the fracture risk. Two of those factors were the use of anti-TNF monotherapy and the use of anti-TNF in combination with methotrexate. That study reported incidence rates of any fractures (included fractures of spine, hip, wrist, ribs, pelvis, other) of 37.1 per 1000 person-years, and of non-vertebral fractures of 28 per 1000 person-years. In a statistical model adjusting for postmenopausal status, body mass index (BMI), marital status, modified health assessment questionnaire (mHAQ), prednisone use, and use of other DMARDs, the use of anti-TNF monotherapy was shown to reduce the risk of any fractures (adjusted incidence rate ratio: 0.568 (p=0.035)). The risk reduction was no longer statistically significant when looking separately at spine fractures, hip fractures, and non spine/hip fractures. The use of anti-TNF in combination with methotrexate was not associated with a reduction in the risk of fractures. The authors did not provide details on how was defined the exposure to anti-TNF in their study (e.g.,

ever use, cumulative use, etc.). In the second study using healthcare administrative data from the US and Canada, Kim et al. [70] found no differences in the adjusted risk of non-vertebral fractures in users of anti-TNF (hazard ratio [HR] 1.07, 95% CI: 0.57-1.98) or MTX (HR 1.18, 95% CI 0.60-2.34) compared to the user of other non-traditional DMARDs. Although their approach was closer to ours (i.e., retrospective database analysis) vs. Coulson et al., some differences exist. Kim et al. performed their study in an overall younger population of RA patients treated with DMARDs. Their definition of RA was based on the occurrence of two ICD-9 codes and at least one filled prescription for a DMARD, and the study follow-up would start with the latter. In our study, the RA definition only included ICD-9/10 codes recorded in outpatient and inpatient medical visits. We chose that definition because despite practice recommendations, not all RA patients are on a DMARD treatment [22-24]. However, in sensitivity analyses (see Table III), we tested stringent RA disease definitions with expected higher PPV, and all also led to inconclusive results on the association between biologic DMARDs and the risk of fractures (see below further discussion on the validity of our RA case definition). Other differences include the study design used (cohort vs. nested case control), the valuation of biologic DMARD exposure, and the choice of the reference group. Kim et al.[70] showed no fracture risk reduction associated with anti-TNF use compared with non-MTX traditional DMARD use whereas we showed no fracture risk reduction with recent use of any biologic DMARDs for at least 180 days. One should note that our results remained similar when testing different measures of biologic DMARD exposure.

In summary, osteoporosis is a common comorbidity in RA with potentially severe consequences [6]. Our study highlighted a high rate of osteoporotic fractures in an older Canadian RA population and, by doing so, validated the need to pay more attention to this outcome. At this stage, there is increasing evidence on the beneficial effect of anti-TNF agents to prevent bone loss but the clinical impact, in terms of fracture risk reduction, is yet to be confirmed.

Our study has some strengths and limitations. First, our study is population based. Also, the fracture ascertainment was based on a validated algorithm developed specifically for

use with the RAMQ database. On the down side, that algorithm, like others developed to identify cases of fractures in administrative databases [103,104], did not perform well to identify incident vertebral fractures, a common site of osteoporotic fractures. For that reason, vertebral fractures were not included as outcomes in our analyses. Given the preventive effect of anti-TNF on BMD loss observed at the spine [52,53,59,60,62-65], it is possible that we may have missed a beneficial effect of biologics specific to vertebral fractures. In the study by Coulson et al. [35], positive trends were observed in terms of fracture risk reduction in the models individually looking at spine fractures, hip fractures, and nonspine/hip fractures but the results only became statistically significant for the model including any fractures. Another limitation lies in the fact that no validation studies of RA case definitions have been conducted with the RAMQ database. Among subjects included in our study, 37.7% were identified with hospital discharge records and 62.3% with the physician billing claims (two ICD-9 codes). A significant proportion of the study subjects used DMARDs (61.5%) or was followed by a rheumatologist (66.6%) at any time over the study period. One study conducted in the US in the ≥ 65 years covered by an insurance company showed that a disease case definition with two diagnostic codes separated by 30 days led to a PPV of 92% (95% CI, 91-94). In that study, the administrative case definition was compared to self-reported RA [98]. Another validation study by Kim et al. looked at different RA case definitions against multiple gold standards in a US population aged 65 years and over [99]. The definition based on the presence of at least two claims coded for RA (ICD-9), when compared to a RA diagnosis by a rheumatologist recorded in a medical chart, led to a PPV of 55.7% (46.8-64.4). One should note that this definition did not require ICD-9 codes to be apart by a certain amount of time which increased the risk of false positives potentially resulting from 'rule out RA' or 'query RA'. When they added the requirement for at least one claim for a DMARD, the PPV increased. As discussed previously, we did not include the need for DMARD use in our RA case definition. When considering this additional criteria in a sensitivity analysis (see Table III, scenario E), the study results remained unchanged. As a matter of fact, in our study population, 78.4% of subjects were at any point on a DMARD or followed by a rheumatologist suggesting that these were truly RA cases. Also, exposure to biologic DMARDs in our population was low. Among subjects

included in the study (n=27,076), 5.1% were exposed to a biologic DMARD (≥ 1 claim) at any time over the study period. The proportion of subjects exposed between 2002 and 2008 was: 0.3% (2002), 1.8% (2003), 2.4% (2004), 3.0% (2005), 3.8% (2006), 4.2% (2007), and 4.9% (2008). Only 3.2% and 2.0% of cases and controls, respectively, had a recent exposure for at least 180 days at the index date. The percentages for those who had ever used a biologic DMARD between the cohort entry and the index date were not much higher (4.2% for cases, 2.9% for controls). Two factors may explain the low exposure to biologic DMARDs in our study. The first one is the fact that over the study time horizon, the biologic DMARDs were being introduced in the province of Quebec and as a consequence, their use was limited to the more severe cases of RA. The other factor is age. Our study population was mainly women in their seventies, thus clinicians may have been less likely to use biologic DMARDs in this population. This low exposure to biologic DMARDs negatively impacted the statistical power in our study. With 2.0% of our control exposed, we were able to detect a 50% risk reduction with a power of about 80%. To detect a smaller risk reduction of for instance 20% with the same power, exposure to biologic DMARDs in the controls should have been 20%. Finally, although we adjusted our regression model for several important clinical risk factors for fractures, not all documented [35,51,122] factors were available in our administrative database. For example, we could not adjust for weight (or BMI), level of physical activity (shown to be a stronger risk factor than corticosteroid use for pelvic and lower limb fractures [51]), HAQ score, joint deformation, level of residual disease activity when on treatment, smoking, and alcohol consumption. The variables representing level of disease activity (e.g., HAQ score) are more clearly associated with RA treatment selection than the others. In fact, subjects with severe RA are more often on biologic DMARDs as per clinical practice guidelines [14] and RA disease severity correlates with periarticular and generalized osteoporosis, hence with fracture [41]. By adjusting our analyses for the cumulative use of prednisone, the use of traditional DMARDs, the number of medical visits, and the history of joint replacement, we in part adjusted for RA severity, but as pointed out by Vinet et al.[123], an efficient measure of RA severity is yet to be developed for use with administrative databases. Thus, despite our attempt to control for RA severity, there might be residual confounding in our results. Also, BMD was not

accounted for. BMD (baseline or final) is an important independent risk factor for fracture [124] and it cannot be excluded that the effect of biologic DMARD exposure on the risk of osteoporotic fractures would vary according to levels of baseline BMD.

In conclusion, to this date, two administrative database studies, one of them our study, have failed to find a risk reduction of non-vertebral osteoporotic fractures with biologic DMARD use. In contrast, one study based on a patient registry found a reduction of any fractures. At present, despite evidence of the beneficial effect of anti-TNF agents in terms of bone loss, the clinical impact, in terms of fracture risk reduction, is yet to be confirmed.

ARTICLE 3

Rates of non-vertebral osteoporotic fractures in rheumatoid arthritis and post fracture osteoporosis care in a period of evolving clinical practice guidelines

Roussy JP, Bessette L, Bernatsky S, Rahme E, Lachaine J

Publié dans *Calcified Tissue Intl* 2014; 95(1): 8-18

[125]

Abstract

Purpose: In 2002, guidelines for the management of osteoporosis were published by Osteoporosis Canada and widely disseminated. We aimed to assess if those guidelines had any impact on clinical practice and ultimately on the fracture rates in rheumatoid arthritis (RA).

Methods: This was an observational study using the Quebec healthcare databases. To quantify the use of osteoporosis drugs, hormone replacement therapy (HRT), bone mineral density (BMD) testing, and fracture rates, quarterly age-standardized rates between 1998 and 2008 were calculated. A time series approach was used to predict fracture rates from 2003 onward, based on the earlier data. The provision of post fracture osteoporosis care, as defined by the initiation of osteoporosis drugs, or HRT, or BMD testing, was examined, and logistic regressions identified factors associated with care.

Results: The study population in each quarter was mainly composed of older women. The use of osteoporosis drugs and BMD testing increased over the study period. The actual fracture rates from 2003 onward fell within the projected rates and their 95% CI indicating no reduction. A total of 1,279 subjects were included in the post fracture care analysis. Over time, the likelihood of receiving osteoporosis care increased by 64% (OR=1.64, 95% CI, 1.27-2.11) and the two strongest predictors of care were female gender, and corticosteroid use.

Conclusions: Over our study period, fracture rates remained stable in this RA population. However, the use of osteoporosis drugs, BMD testing, and provision of post fracture osteoporosis care improved which may result from gradual guidelines adoption.

Keywords: Rheumatoid arthritis, osteoporosis, fractures, observational study, time series

Introduction

Osteoporosis is common in rheumatoid arthritis (RA) due to the effect of the disease and/or some of its treatments such as corticosteroids [6]. The prevalence of osteoporosis in RA is twice as high as in the general population [92]. As a consequence, patients with RA are at increased risk of fractures [115,116], an outcome that impairs quality of life [126] and leads to significant healthcare expenditures [127].

In 2002, Osteoporosis Canada published clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada. Those guidelines were endorsed by different organisations including the Canadian Rheumatology Association [19]. The bone mineral density (BMD) is a focal point for treatment recommendations although, since 2010, the guidelines were revised to further emphasize fracture risk factors [21]. In 2001, the American college of Rheumatology (ACR) published recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis which may have had an influence on the Canadian clinical practice [34]. Those guidelines were also updated in 2010 [128].

With the availability of effective osteoporosis treatments since the mid 90s, and the evolving clinical practice guidelines for osteoporosis, a reduction in the rate of fractures may be expected. In this study, we assessed if the 2002 guidelines had any impact on clinical practice and ultimately on the rate of fractures in RA, a group clearly identified as having a higher risk of osteoporosis and fractures. More specifically, among RA patients aged ≥ 50 years, we quantified the use of osteoporosis drugs, hormone replacement therapy (HRT), and BMD testing between 1998 and 2008, identified the rates of non-vertebral osteoporotic fractures over the same period, and assessed care provided for osteoporosis following a non-vertebral osteoporotic fracture.

Methods

Study design and data source

This is an observational population-based study making a parallel between potential change in clinical practice following the dissemination of the 2002 guidelines for the management of osteoporosis in Canada and the rates of non-vertebral osteoporotic fractures. Administrative physician billing and pharmacy data from the *Régie de l'assurance maladie du Québec* (RAMQ) and records from the provincial hospital discharge database (MED-ECHO) were used. Files were linked using a common patient identifying number. Due to the universal healthcare system in Quebec, the RAMQ database contains all provincially reimbursed medical services provided to the population. Information on drug prescriptions is available only for residents registered under the public drug program. In 2002, 41% of the 50-64 years old and 91% of the 65 years and over in Quebec were covered by the public drug program (overall, 62% of those 50 years and over) [93]. The RAMQ database has been used extensively to conduct pharmacoepidemiological studies and its accuracy has been demonstrated before [94]. The use and the linkage of these data sources were approved by the Ethics Review Boards of the Research Institute of the McGill University Health Centre and of the Quebec Government (*Commission d'accès à l'information*).

Study population

The study population was composed of RA subjects aged 50 years and over covered by the Quebec public drug program. RA identification was based on recorded diagnosis codes. More specifically, a subject had to have either 1) at least two International Classification of Diseases (ICD)-9 diagnosis codes for RA (714.x) in the physician billing records, separated by at least two months but no more than two years; or 2) one ICD code for RA in the hospitalisation records [ICD-9 code before 2006 and ICD-10 code (M05.x, M06.x, M08.x) afterwards]. We restricted the study population to those aged 50 years and over because osteoporotic fractures are more common in older adults and the algorithm used to ascertain fractures was validated in that population.

Study period

The study period spans over 11 years, from 1 January 1998 to 31 December 2008. The publication and dissemination of the clinical practice guidelines for the management of osteoporosis over the course of 2002 marked our two study periods of interest, the pre-period [January 1998 to December 2002] and the post period [January 2003 to December 2008], where rates of fractures and post-fracture osteoporosis care were compared. The dataset available led to two study periods of unequal duration although this had no impact on the study validity.

Rates of osteoporosis drug use, HRT, BMD testing, and fractures over time

Calendar time quarterly rates of osteoporosis drug (biphosphonates [etidronate, alendronate, risedronate], raloxifene, calcitonin, and teriparatide) and HRT use, BMD testing, and non-vertebral osteoporotic fractures (all non-vertebral osteoporotic fractures [hereafter referred to as all fractures], and hip/femur fractures) were calculated. The hip/femur category included fracture of the neck of the femur and other or unspecified part of the femur. In a given quarter, the rate denominator was the number of prevalent RA subjects aged 50 years and over and covered by the public drug program. The numerator represented the number of osteoporosis drug or HRT users, BMD tested patients, or fracture cases. Age specific rates (50-64, 65-84, and ≥ 85 years) were first calculated. Then, using the distribution of subjects among the age groups observed in the first quarter (Q1) of 1998, we calculated and reported age standardized rates.

The presence of at least one claim for an osteoporosis drug or HRT for a patient in a given quarter marked this patient as a user over that quarter. The BMD tests were captured with RAMQ procedure billing codes. Cases of fractures were identified with the RAMQ validated algorithm developed by Jean et al. (third algorithm) [102] and used in other studies [114,127]. This algorithm captures incident fractures of osteoporosis-related site using specific medical service codes (immobilization, open or closed reduction) or non-specific medical service codes (medical visit with orthopaedic surgeon, emergency physician, general practitioners) combined with ICD-9 diagnostic codes specifying the

fracture sites. More specifically, for non-specific medical service codes, a fracture would only be confirmed if a principal visit or a consultation with an orthopaedic surgeon was accompanied by at least one other claim for a follow-up visit with an orthopaedic surgeon or a physical exam/consultation with an emergency physician or a general practitioner. The date of the first medical service or ICD-9 diagnostic code related to a fracture defined the fracture date. All fracture related services and ICD-9 codes occurring within the following 180 days were gathered to characterize that incident event. Because of that 180-day period, although data were available up to 31 December 2008, data from the third and fourth quarter of 2008 had to be eliminated since the number of fractures in those two quarters may have been artificially lower than in the previous quarters. Also, due to the algorithm's low sensitivity to detect fractures of vertebra, sacrum, and coccyx (sensitivity of 40% for the combined outcome), our study focused entirely on non-vertebral osteoporotic fractures. The ability of the algorithm to detect those was higher with sensitivities of at least 70% (foot) and reaching 95% for the hip/femur. Furthermore, in most cases, the algorithm accurately identified the site as supported by positive predictive values (PPV) ranging between 66% (knee, tibia, fibula) and 96% (wrist), with a VPP for the hip/femur of 93%. As detailed in the section entitled *Statistical analyses*, time series were conducted to assess any impact on the fracture rates that could result from improvement in the management of osteoporosis post 2002.

Post fracture osteoporosis care

- Subject inclusion

In this analysis, subjects included were those with a fracture over the study period. For subjects with multiple fractures over time, only the first fracture was analysed. The date of the fracture marked the index date. Subject also had to have public drug coverage for 12 months pre and post index date, follow-up post index date of at least 12 months, and no prior use of osteoporosis drugs or HRT in the 12 months pre index date. Initiation of osteoporosis drugs during follow-up, HRT, and BMD testing were then captured.

- Definition of osteoporosis care

According to the 2002 Osteoporosis Canada guidelines [19], patients with one major risk factor of osteoporosis or two minor risk factors had to have their BMD assessed and in presence of low results, treatment initiation would be considered. The major risk factors were: age ≥ 65 , history of vertebral fracture or fragility fracture after ≥ 40 years old or family history of osteoporotic fracture, malabsorption syndrome, primary hyperparathyroidism, propensity to fall, osteopenia, hypogonadism, premature menopause, and the use of glucocorticosteroid for at least three months. For the latter, immediate treatment initiation was recommended for patients planning to be or already on daily doses in prednisone equivalent of at least 7.5 mg, and at a minimum a BMD test had to be administered along with a close monitoring of osteoporosis risk factors for those with a lower exposure. The minor risk factors included: RA, history of hyperthyroidism, chronic anticonvulsivant or heparin therapy, low calcium intake, smoking, excessive caffeine or alcohol intake, and low body weight or significant weight loss. For the prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis, biphosphonates and raloxifene were the first-line agents whereas HRT was a first-line option only for the prevention in presence of vasomotor symptoms, otherwise a second-line option. Calcitonin was a second-line treatment option, but a first line when used to relieve pain associated with a vertebral fracture. For men and for patients planning to be or already on a long-term glucocorticosteroid therapy, biphosphonates were the first-line agents. In the 2001 ACR guidelines [34], although biphosphonates were also first-line agents, in patients who had already received long-term glucocorticosteroid (vs. newly users), treatment would only be recommended in presence of a low BMD. Finally, non pharmacological measures including calcium and vitamin D supplementation and physical activities were recommended in both guidelines [19,34].

In the patient population for this analysis, all subjects had at least one major risk factor for osteoporosis, i.e., a recent fragility fracture, and also at least one minor risk factor as they all had RA. That by itself should have triggered post fracture osteoporosis care. In this study, the provision of osteoporosis care was considered if 1) a BMD test was performed in the year before or after the fracture and/or 2) an osteoporosis drug or HRT was initiated in the 12 months following the fracture. A BMD test performed in the year

before the fracture could characterize post fracture care because the results were deemed to still be valid and accessible in the post fracture period.

- Exposure: study periods

The exposure variable assessed in this analysis was the study period. Subjects with their index date between 1 January 1998 and 31 December 2002 were included in the pre period. The others, i.e., those with an index date after 31 December 2002, were included in the post period.

- Factors influencing osteoporosis care

Other factors potentially influencing the provision of osteoporosis included 1) fracture sites (hip/femur vs. others), 2) patient demographics (age, sex, living in rural area, socioeconomic status), 3) measures of comorbidity and osteoporosis/RA care (comorbidity score, osteoporosis, BMD test, use of calcium +/- vitamin D, history of arthroplasty, care by a rheumatologist), and 4) measures of healthcare resource use (number of any medical visits and presence of at least one hospitalisation, for any cause, in the year pre index date). In the 2002 guidelines for the management of osteoporosis, propensity to fall was a major risk factor of osteoporotic fractures, and the use of chronic anticonvulsivant therapy a minor one [19]. As such, our fifth category of variables was composed of drugs known to increase the risk of fall (opioids, non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), antidepressants, anxiolytics, and antipsychotics [106]) and drugs affecting the risk of fractures via an impact on bone remodeling (proton pump inhibitors [PPI] [129], selective serotonin reuptake inhibitors [SSRI] [130], anticonvulsants [131], systemic corticosteroids [132]).

The postal codes recorded in the RAMQ files at the index date were used to assess if subjects were living in a rural area. Socioeconomic status was a dichotomous variable defined as either being on social assistance or elderly ≥ 65 years receiving 94% to 100% of government guaranteed income supplement. A comorbidity score based on an adaptation of the Charlson score for use with administrative databases [100] was calculated using one year of medical services data before the index date. Because all

patients included in the post fracture care analysis had by design no exposure to osteoporosis drugs in the year before the fracture, the definition of osteoporosis relied only on the presence of one ICD-9 (733.0)/10 (M80.0-M82.1, M82.8) code in hospitalisation discharge data or two ICD-9 codes in medical services data in the year before index date. This definition has been shown to have a low sensitivity and VPP [105] and as such, this variable was only used to describe the subjects and was not included in the multivariable logistic regression model. The RAMQ medical service file was also used to identify BMD test (procedure codes in year pre or post index date) and the pharmaceutical file for the use of calcium +/- vitamin D (drug identification number in year pre or post index date). Of note, it is possible that some subjects were purchasing their calcium and vitamin D supplements over the counter in which case the use would not be captured in the RAMQ database. As a proxy for RA severity, the history of arthroplasty of any joint was defined with RAMQ procedure billing codes using one year of data preceding the index date. An algorithm based on medical visits and claims for RA drugs was used to determine the specialty of physician overseeing RA care. For drugs increasing the risk of fall, a composite variable was created. The active use at the index date of either opioids or NSAIDs or antidepressants or anxiolytics or antipsychotics characterized this category. The active use was defined by the supplied days of the last dispensed prescription overlapping the index date, with a grace period of 30 days. The uses of PPI, SSRI, and anticonvulsant were defined similarly. Finally, cumulative use of oral corticosteroid, converted in milligrams of prednisone, in the year prior to the index date was calculated. The levels of use were based on a cumulative threshold of 675 mg. This threshold was meant to reflect an equivalent of 7.5 mg per day for at least 90 days (use considered significant as per guidelines [21]), although some subjects may actually have been on different regimens, but still reaching the cumulative threshold over a given year. Thus, three levels of use were defined: never user (0 mg), user of an equivalent of < 7.5 mg per day for 90 days (< 675 mg), and finally, user of ≥ 7.5 mg per day for 90 days (or ≥ 675 mg).

Sensitivity analyses

Sensitivity analyses were performed. First, in an exploratory analysis of the rates of fractures pre and post 2002, we included vertebral fractures (composite of vertebra, sacrum, and coccyx) despite our algorithm having a poor sensitivity for this outcome. Then, for the analysis of post-fracture osteoporosis care, the impact of removing very old adults (85+) from the study population was explored. Also, a model looked at factors associated specifically with the initiation of osteoporosis drugs (instead of the *osteoporosis care* composite endpoint which also includes HRT and BMD testing).

Statistical analyses

Descriptive statistics were used to summarize subject characteristics. For forecasting time series, an autoregressive integrated moving average model (ARIMA) was fit using quarterly fracture rates from 1998 to 2002, and then used to predict subsequent fracture rates and their 95% CI. The augmented Dickey-Fuller test assessed stationarity of the data and the need to differentiate the series, and auto-correlation and partial auto-correlation functions were examined to inform the autoregressive and moving average terms.

Multivariable logistic regressions were used to assess the factors influencing the provision of post fracture osteoporosis care. Adjusted odds ratios (OR) and their corresponding 95% confidence intervals (CI) were reported. The factors included in the model were selected based on clinical relevance and as such, were included in the multivariable model even if not statistically significant in the univariate analyses. To avoid multicollinearity, the Pearson correlation coefficient was used to ensure that none of the correlations between the model variables exceeded 40%. All analyses were conducted using SAS[®] 9.2 Software.

Results

Rates of osteoporosis drug and HRT use, BMD testing, and fractures over time

Between 1998 and 2008, the average number of prevalent RA subjects rose from 13,341 to 30,678. The study population in each quarter was mainly composed of older women

(e.g., Q1 1998: female, 73.3%; mean (SD) age: 70.2 (9.0)). In Q1 1998, 27.0%, 68.5%, and 4.6% of subjects were in the age groups 50 to <65, 65 to <85, and ≥ 85 , respectively. By Q2 2008, the percentage of subjects in the older age group had grown to 9.9%, whereas the gender distribution remained stable. Typically, less than one third of patients were exposed to corticosteroids at the initiation of a given quarter (corticosteroids: Q1 1998: 30.6%, Q2 2008: 22.7%) and more or less half of them were followed by a rheumatologist (Q1 1998: 56.2%, Q2 2008: 45.0%).

Age standardized rates of osteoporosis drug use and BMD testing increased over the study period whereas use of HRT decreased (figure 1). The total numbers of non-vertebral osteoporotic fractures in each study year are presented in table I. The actual and predicted quarterly rates of fractures are presented at figure 2. For forecasting rates of all fractures, a moving average model of order $q=0$ ((ARIMA (0,0,0)) corresponding to the mean of the series was used (mean: 38.8 fractures per 10,000, 95% CI: 31.1 to 46.5). For the post period, all actual quarterly rates of fractures fell within the projected rates and their 95% CI, at the exception of the rate observed in Q2 2007 which crossed the 95% CI lower bound. For hip/femur fractures, the fitted model was a moving average of order $q=1$ (ARIMA (1,1,0)). No reduction in the rates of hip/femur fracture could be definitively detected in the post period. Similarly, when looking at rates of all fractures and hip/femur fractures by sex, or when including vertebral fractures as part of an exploratory analysis, no significant decrease could be observed (data not shown).

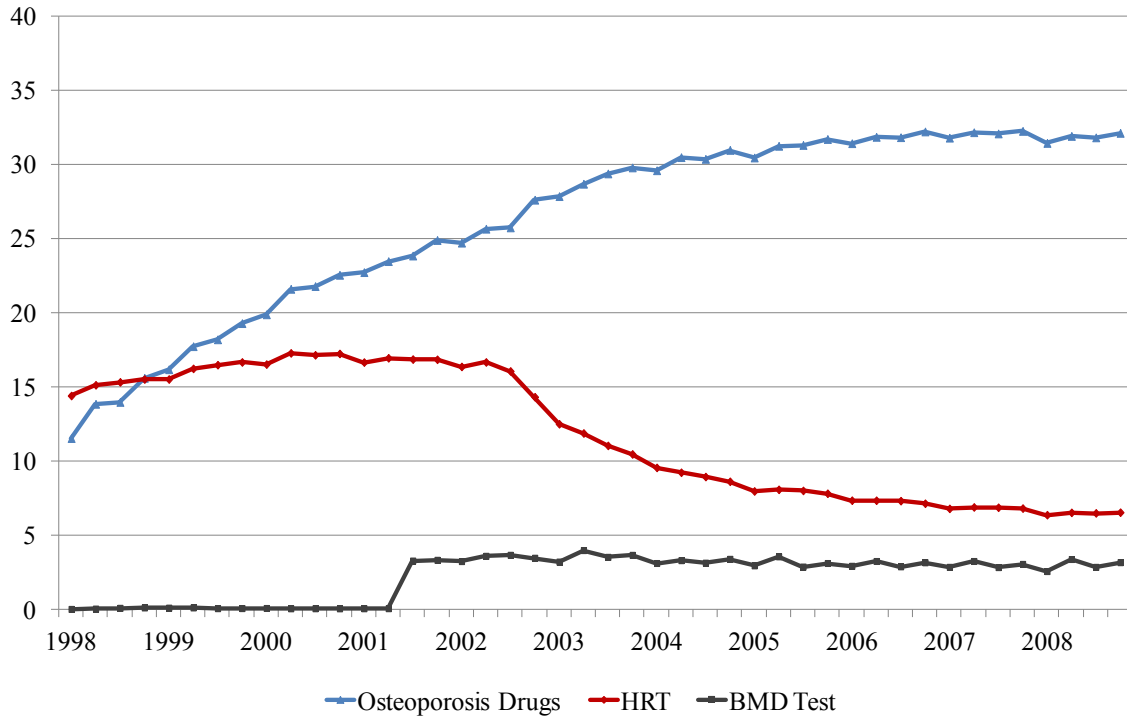


Figure 1. Standardized quarterly rates (x100) of osteoporosis drug and HRT use, and BMD testing over the study period

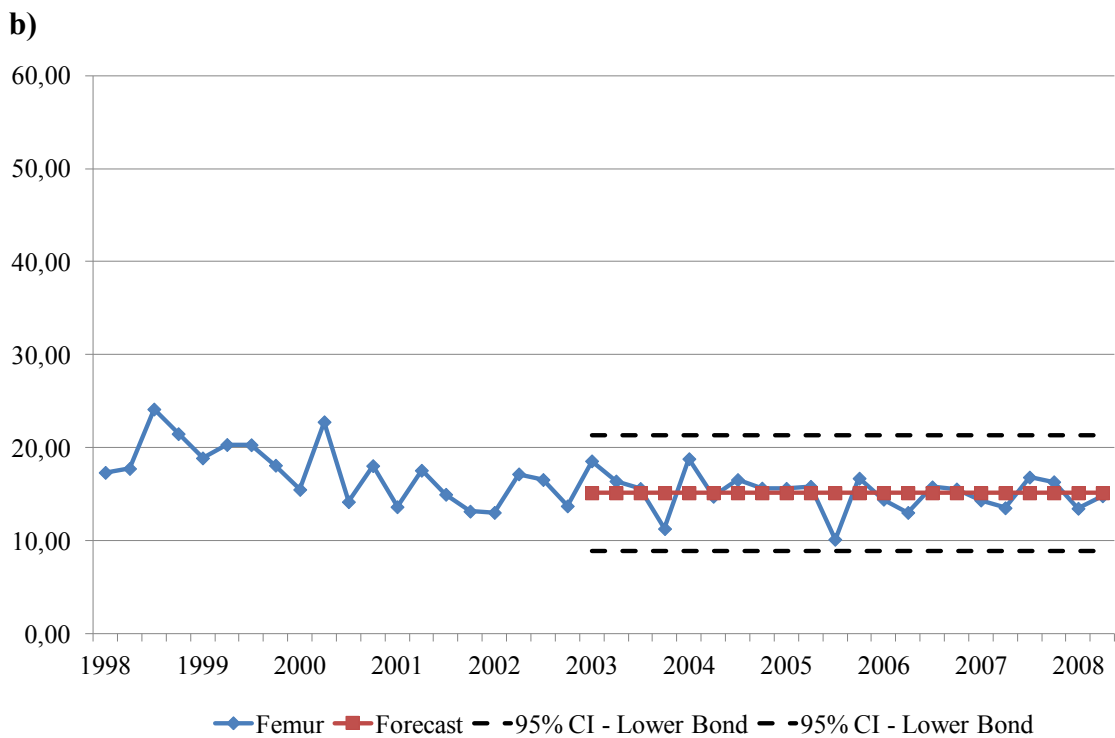
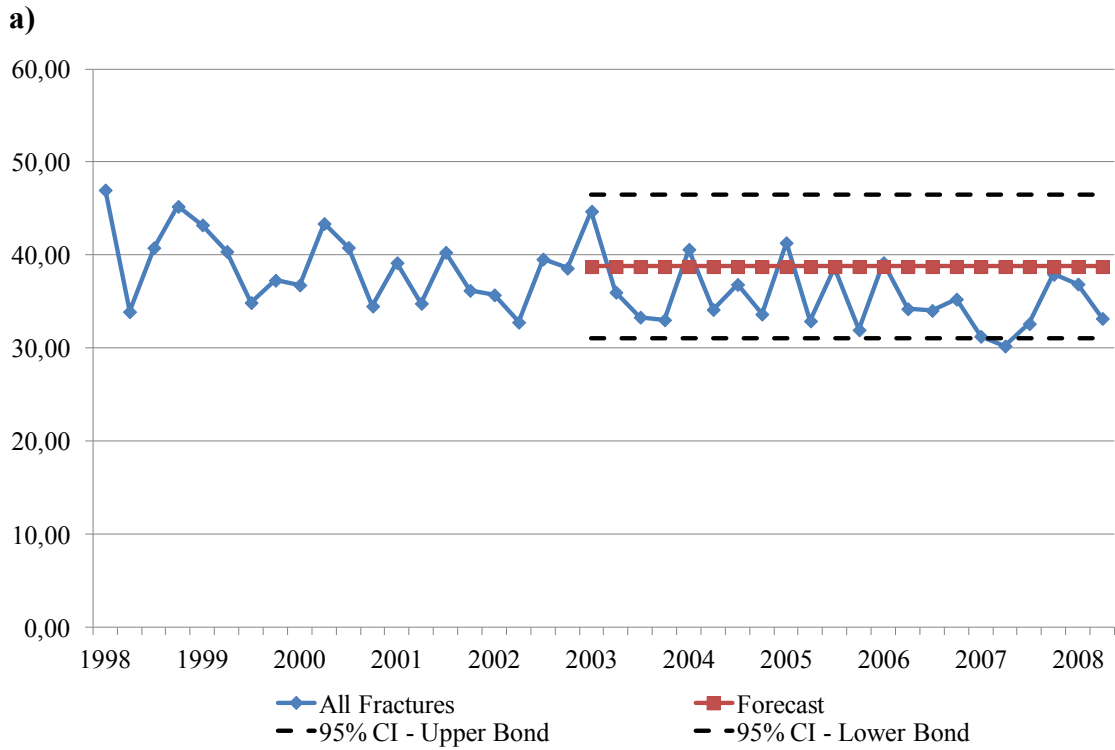


Figure 2. Actual and projected quarterly rates (x10,000) of fractures; a) all fractures; b) hip/femur fractures

Table I. Number of fractures and prevalent RA subjects over the study period

Year	All Fractures (prevalent RA subjects)		Hip/Femur (prevalent RA subjects)	
	Female	Male	Female	Male
1998	194 (9,744)	31 (3,597)	95 (9,744)	15 (3,597)
1999	222 (11,787)	36 (4,470)	110 (11,787)	21 (4,470)
2000	242 (13,147)	46 (5,091)	99 (13,147)	33 (5,091)
2001	249 (14,540)	61 (5,666)	93 (14,540)	31 (5,666)
2002	293 (15,858)	47 (6,263)	121 (15,858)	25 (6,263)
2003	312 (16,866)	54 (6,757)	130 (16,866)	30 (6,757)
2004	322 (17,994)	60 (7,228)	155 (17,994)	25 (7,228)
2005	342 (19,108)	72 (7,701)	149 (19,108)	27 (7,701)
2006	370 (20,169)	55 (8,180)	163 (20,169)	22 (8,180)
2007	340 (21,112)	74 (8,614)	165 (21,112)	39 (8,614)
2008	200 ^a (21,745)	36 ^a (8,933)	82 ^a (21,745)	20 ^a (8,933)

^a Number of fractures in Q1 and Q2 of 2008 only

Post fracture osteoporosis care

A total of 1,279 subjects were included in this analysis (pre period: 602, post period: 677). The characteristics of subjects are presented in table II. The most common fracture site was the hip/femur. In the pre period, 36.7% of subjects received osteoporosis care compared to 44.2% in the post period (difference: 7.5%, 95% CI: 2.1 – 11.5). The percentage of patients receiving osteoporosis care was highest in those followed by a rheumatologist and taking at least 7.5 mg per day of prednisone equivalent for 90 days (pre period: 48.8%, post period: 61.3%, data not shown). Results of the multivariable logistic regression (Table III) revealed that subjects in the post period were 64% more likely to receive osteoporosis care than subjects in the pre period (OR = 1.64, 95% CI, 1.27 – 2.11). When excluding very old subjects (85+), the likelihood of osteoporosis care in the post vs. pre period remained the same in direction and magnitude (OR = 1.68, 95% CI, 1.28 – 2.21). The increase in the provision of osteoporosis care was driven by BMD testing as illustrated in table II and further supported by the model specifically looking at the initiation of osteoporosis drugs (vs. composite end point “osteoporosis care”) that failed to detect an improvement (OR = 1.23, 95% CI, 0.94 – 1.61).

Table II. Description of subjects with fractures in the pre and post periods

Variables	Pre Period (n=602)	Post Period (n=677)
Fracture sites, n (%)		
Pelvis	11 (1.83)	12 (1.77)
Hip/femur	230 (38.21)	260 (38.40)
Shoulder (clavicle, scapula)	10 (1.66)	12 (1.77)
Humerus	69 (11.46)	99 (14.62)
Elbow/forearm	102 (16.94)	90 (13.29)
Wrist	20 (3.32)	31 (4.58)
Knee (patella, tibia, fibula)	36 (5.98)	43 (6.35)
Foot	11 (1.83)	11 (1.62)
Ankle	38 (6.31)	63 (9.31)
Other ^a	75 (12.46)	56 (8.27)
Age (mean, SD)	74.04 (8.97)	74.54 (10.17)
Sex (% female)	79.40	75.33
Low socioeconomic status (%)	49.83	48.45
Living in a rural area (%)	17.11	18.02

Comorbidity score (mean, SD)	2.14 (1.91)	2.17 (1.80)
Osteoporosis (%) ^b	11.79	7.68
History of arthroplasty (%)	3.65	3.10
Rheumatologist care (%)	45.51	38.70
DMARDs (%) ^c		
Biologic	0	2.7
Traditional	33.89	35.75
Any	33.89	36.19
Drugs increasing propensity to fall (%) ^d	61.46	62.33
SSRI (%) ^d	6.48	11.08
PPI (%) ^d	26.58	38.55
Anticonvulsant therapy (%) ^d	3.32	7.53
Corticosteroid ^c		
0 mg	63.79	76.96
0< use <7.5 mg/d x 90d	8.64	6.94
≥ 7.5 mg/d x 90d	27.57	16.10
Calcium +/- vitamin D (%)		
12 months pre fracture	8.14	23.04
12 months post fracture	29.07	47.71
Post fracture osteoporosis care		
(a) Any osteoporosis drugs (%)	32.39	32.35
etidronate	6.15	0.15
alendronate	19.93	15.36
risedronate	6.48	15.21
raloxifene	0.17	0.44
calcitonin	4.32	3.84
teriparatide	0.00	0.15
(b) HRT (%)	1.16	0.30
(c) BMD Test (%)	8.14	24.82
Osteoporosis care (a and/or b and/or c)	36.71	44.17
Number of medical visits ^c (mean, SD)	8.88 (7.60)	11.88 (8.80)
≥ 1 Hospitalisation ^c (%)	30.23	27.77

^a Multiple fractures or fractures of unspecified bones

^b Based on ICD-9/10 codes only

^c In the year pre fracture

^d Active use at index date

SD = standard deviation; d = days

Table III. Results of the multivariable logistic regression

Exposure	Likelihood of post fracture osteoporosis care	
	OR adjusted	95% CI
Study period (post vs. pre)	1.64*	1.27 - 2.11
<u>Covariables</u>		
Hip/femur fracture (vs. other sites)	1.77*	1.38 - 2.27
Age ≥85 years	0.54*	0.37 - 0.80
Sex (female vs. male)	2.41*	1.77 - 3.29
Low socioeconomic status ^a	1.21	0.95 - 1.54
Living in a rural area ^a	0.82	0.59 - 1.13
Comorbidity score	1.02	0.95 - 1.10
History of arthroplasty ^a	0.96	0.48 - 1.91
Rheumatologist care ^a	1.84*	1.43 - 2.36
Calcium +/- vitamin D ^a	1.42*	1.02 - 1.98
Drugs increasing propensity to fall ^a	0.92	0.71 - 1.19
SSRI ^a	0.64	0.41-1.00
PPI ^a	0.97	0.74-1.27
Anticonvulsivant therapy ^a	1.84*	1.09 - 3.11
Corticosteroid in 12 months pre index date		
0 mg	Reference	---
0< use <7.5 mg/d x 90d	1.23	0.79 - 1.94
≥ 7.5 mg/d x 90d	2.17*	1.60 - 2.93
Number of medical visits	1.00	0.98 - 1.01
Hospitalisation ^a	0.96	0.71 - 1.30

^a yes vs. no

*Statistically significant (p<0.05)

Discussion

Despite the publication of guidelines for the management of osteoporosis [19,34] and an increasing use of osteoporosis drugs and BMD testing over the study period, we could not demonstrate a reduction in the incidence of non-vertebral osteoporotic fractures in an older RA population following the year 2002. The provision of post fracture care for osteoporosis improved over the study period but this was essentially driven by an increase in BMD testing. However, in the subpopulation of patients followed by a rheumatologist, the initiation of osteoporosis drugs in the post vs. pre period did improve significantly (OR: 1.56, 95%CI: 1.03 – 2.35, data not shown). The other factors positively associated with the provision of osteoporosis care in our main study population were the fracture site (hip/femur vs. others), being female, follow-up by a rheumatologist, the use of calcium +/- vitamin D, anticonvulsivant therapy, and corticosteroid use. As previously mentioned, the propensity to fall is a major risk factor of fractures [19]. In our study, the use of drugs increasing the risk of fall was not associated with the provision of osteoporosis care. Physiologic factors such as muscle strength, impaired balance, and reduced visual acuity may have been better attributes of propensity to fall but those were not available in our dataset. As was expected due to the benefit of osteoporosis treatments materializing over long-term use, being very old (≥ 85 years) prevented the provision of osteoporosis care.

No special attention was attributed to DMARD use in this study of RA patients. In fact, we previously found that the use of any DMARDs in the Quebec RA population just slightly increased (1.9%) between 2002 and 2008. This could not contribute significantly to any fracture risk reduction at the population level. In the subpopulation of fractured patients, no subjects were on a biologic DMARD in the pre period whereas 2.7% were in the post period. Overall, 33.9% and 36.2% of subjects were of any DMARDs (traditional or biologic) in the pre and post periods, respectively. Studies have shown a beneficial effect of biologic DMARDs for the prevention of bone loss in RA, but we [114] and others [70,71] failed to demonstrate a fracture risk reduction. Despite the above mentioned, we investigated the effect of any DMARD use on the provision of post fracture care in an exploratory analysis. No association was found. Actually, an analysis of correlation demonstrated that the effect of

DMARD use was already largely accounted for by the inclusion of the variable *rheumatologist care* (Pearson coefficient >40%).

Other Canadian studies have looked at fracture rates over time [74,76,77], but not specifically in an RA population, and only one made a parallel with the underlying clinical practice [74]. Also, only one Canadian study has investigated the osteoporosis care gap specifically in an inflammatory arthritis population [32]. In that study, Cheng et al. [32] used the FRAX tool to identify patients at high risk for a major osteoporotic fracture. Among high risk patients, only 13% received a biphosphonate and 19% a calcium and vitamin D supplement [32]. Other studies conducted in the US have also documented suboptimal management of osteoporosis in RA [33,36]. Reviewing charts of 193 patients in 2004, Solomon et al. [33] found that 48% of patients had received either a treatment for osteoporosis or a BMD test in the prior 24 months. That percentage was higher (64%) for those on chronic oral corticosteroids. Being female, age over 50 years, prior osteoporosis or fracture, and long-term oral corticosteroid use were all factors positively associated with osteoporosis management (BMD test and/or treatment). The same factors, but with the addition of physician's assessment of RA disease activity, were also predictors of BMD testing in Aizer et al.[36]. Solomon et al. [33] could not demonstrate an effect of RA disease duration, use of any DMARDs, and presence of any comorbidities on osteoporosis management.

Multiple Canadian studies [82,84,86,88,89] have documented the care gap after an osteoporosis fracture, but none specifically in RA patients. In our study, post fracture osteoporosis care was more likely in the period spanning over 2003-2008 than in the previous period (OR: 1.64, 95% CI: 1.27 – 2.11), but osteoporosis drug initiation remained suboptimal at 32% across the two periods despite an increase in BMD testing. Similar to our study, other authors found that the likelihood of osteoporosis care is influenced by the fracture site [82,84], the use of oral corticosteroids [84], calcium +/- vitamin D [82], and is usually suboptimal in very old adults [84].

Despite active dissemination to health care professionals of the 2002 guidelines for the management of osteoporosis in Canada, our results suggested an underuse of osteoporosis

drugs and BMD testing, and ultimately, no further gain in terms of fracture rate reduction in our older RA population. In the post period vs. pre period, the average quarterly rates of osteoporosis drug use increased by 51% (from 21/10,000 to 31/10,000) and BMD testing by 171% (from 1/100 to 3/100). One may wonder if a gain in treatment rate of 10/10,000 over our two study periods was sufficient to trigger a fracture rate reduction at the population level, and if our study could detect it given the moderate effect size of osteoporosis drugs on non-vertebral fractures. This may have been further impacted by a lack of adherence to treatment in the real-world setting, as observed by Sampalis et al. [133]. That said, this study was not designed to specifically assess the association between osteoporosis drugs and the rate of fractures but rather to explore, in an ecological way, if an overall improvement in the diagnosis and management of osteoporosis, following the dissemination of the 2002 guidelines, would trigger a reduction in the fracture rates. Some of the included drugs (i.e., etidronate, calcitonin) have limited or no effect on non-vertebral fractures, however, just the fact that they were prescribed indicated that patients were in an care pathway which may involve the use of different drugs over time, monitoring of BMD, and the implementation of non-pharmacological measures to improve bone health.

We have investigated other potential causes contributing to the non reduction of fracture rates post 2002. First, the aging population cannot be an explanation since our rates were age standardized. Second, an increase in the average RA severity could have offset the benefit of improved osteoporosis management, although we don't have indicators that our population became more severe over time. In fact, the percentage of subjects followed by a rheumatologist and the prevalence of corticosteroid use decreased over time. Third, we compared our results with the existing literature. In Auais et al. [73], the incidence of hip fracture was studied in Quebec between 2001 and 2008. In their overall population, they found no significant annual changes in the incidence rate of hip fractures in the age group 45-65, and then significant annual reductions of 2%, 1%, and 2% in the age groups 65-74, 75-84, and ≥ 85 , respectively. In our study, we did not assess the annual decline in the rates of fractures but rather investigated if, after 2002, the observed fracture rates would be lower than the predicted ones. Although no significant reductions could be observed post 2002, a visual look at the data points for all fractures (figure 2a) suggests a downward trend. The available length

of follow-up post 2002 may have been too short to detect the full benefit of the improvement in the management of osteoporosis. Auais et al. [73] also demonstrated that the prevalence of frailty-related characteristics (e.g., higher comorbidity score, dementia, osteoporosis risk factors) increased between 2001 and 2008, which may have dampen the impact of improved osteoporosis management. Finally, we observed a steep decrease in HRT use over the year 2002 that mirrored the termination of the WHI study. Based on the results of Huot et al. [134], we can assume that a percentage of patients discontinuing HRT were not transferred to another osteoporosis treatment, leaving them more vulnerable to fractures.

Our study has some strengths and limitations. This was a population-based study where all patients with RA and covered by the Quebec public drug program were included. Another strength was that a validated algorithm for use with the RAMQ database identified cases of non-vertebral osteoporotic fractures. However, due to lack of sensitivity to identify vertebral fractures, this outcome was excluded from the main analysis. Vertebral fractures are an important proportion of all osteoporotic fractures thus it would have been interesting to assess how the rates evolved over time, and see if the post-fracture care was different than that observed for the non-vertebral fractures. To this date, no fracture identification algorithms developed for use with administrative databases have shown sufficient validity for vertebral fracture [103,104]. As another limitation, even if the Quebec health care system is universal, coverage for drugs is not, as many people have private health insurance through their employer. Since we restricted our study subjects to those covered by the Quebec public drug program, our results may not apply to a privately insured population. However, this exclusion may have had a minimal impact since older adults in Quebec are primarily covered by the public drug program. In fact, in 2002, 91% of the 65 years were [93]. Also, given that the 2002 guidelines were not specifically targeting RA patients, implementing this study in a general population, in addition to the RA subpopulation, would have been of interest, but impossible due to the dataset available. Thus, our results only apply to RA and cannot be generalized to the whole population.

Another potential limitation relates to the fact that RA cases were not clinically validated. However, the requirement of “two or more physicians billing diagnoses, at least two months

apart and within a two year span” reflects an algorithm first presented by Maclean et al. [95] and then modified for use by others [22,96]. Furthermore, the Public Health Agency of Canada includes a similar case definition in their surveillance definitions, and across all provinces, this algorithm works well in terms of providing reasonable and stable estimates of disease prevalence [135]. As discussed in a previous study using the same RA definition within the same population [114], we have good indicators that our subjects were truly RA cases. That is more than a third of patients were identified from hospital discharge records, and most (78%) were eventually followed by a rheumatologist or on a DMARD treatment.

Our research demonstrated that years of availability of effective preventive measures, and investments in the development and promotion of clinical practice guidelines, have not yet translated into further reduction in the rate of fractures in our RA population over our study time horizon. However, improvement in osteoporosis drug use, BMD testing, and post fracture care was observed. In 2010, revised clinical practice guidelines for the management of osteoporosis in Canada were published. These further emphasized the need to consider the absolute risk of fractures when considering treatment. Efforts to ensure the adoption of these clinical practice recommendations should continue.

CHAPITRE 6. DISCUSSION

6.1. Résumé et interprétation des résultats

La PAR est la plus commune des maladies inflammatoires et touche approximativement 1% de la population. Si elle n'est pas traitée, elle peut éventuellement mener à une perte de fonction des articulations touchées. Celle-ci, ou plus précisément le processus inflammatoire systémique sous-jacent, est également responsable de complications extra-articulaires. Par exemple, le risque d'évènements cardiovasculaires tel l'infarctus du myocarde, ou bien les risques de cancer et d'infection sont augmentés dans la population atteinte comparativement à la population générale, et ce, indépendamment des traitements pharmacologiques reçus, bien que ceux-ci y contribuent également. Il en est de même pour l'ostéoporose. Il est bien connu que la prise de corticostéroïdes, commune dans la gestion de la PAR, est associée avec une perte osseuse, et éventuellement avec une augmentation du risque de fracture. En revanche, la PAR est aussi associée, de façon indépendante, à une augmentation du risque d'ostéoporose. Au total, la prévalence d'ostéoporose dans cette population représente le double de celle qui est observée dans la population générale. La santé osseuse des sujets PAR, sous corticostéroïdes ou non, devrait donc être étroitement suivie.

Ces dernières années, suivant l'évolution des connaissances sur la maladie et le développement de nouveaux médicaments, les lignes directrices pour le traitement de la PAR ont également évolué [10,12-14,72]. Plus précisément, depuis le début des années 2000, les experts prônent une prise en charge plus agressive de la maladie, afin d'en limiter l'évolution et les conséquences fâcheuses telle la destruction articulaire. Les DMARD sont au centre de ces recommandations et doivent être initiés immédiatement après le diagnostic. Le régime à base de DMARD est adapté en fonction de la sévérité de la maladie, des facteurs de mauvais pronostics, et finalement de la durée de la maladie. Dans tous les cas, l'objectif de traitement est la rémission ou au moins une réduction significative de l'inflammation. Ces régimes de traitements comportent des DMARD synthétiques et biologiques utilisés en monothérapie ou

en combinaison, et ceux-ci sont généralement réévalués régulièrement afin d'assurer l'atteinte des objectifs thérapeutiques.

En parallèle de l'évolution des recommandations pour la prise en charge de la PAR dans les années 2000, des lignes directrices pour le diagnostic et le traitement de l'ostéoporose ont été également mises en place et publiées par des organisations telles que Ostéoporose Canada [19,21] et l'ACR [34,128] aux États-Unis. Avec l'arrivée des nouveaux traitements au cours des années 1990, tels les biphosphonates, les modulateurs sélectifs des récepteurs aux estrogènes (MSRE), la calcitonine et le tériparatide, il était important de s'assurer que les professionnels de la santé puissent reconnaître les sujets à risque d'ostéoporose et savoir quand initier un traitement, et avec quel type d'agents. La PAR étant reconnue comme un facteur de risque mineur d'ostéoporose, et la prise de corticostéroïdes à un certain dosage comme un facteur risque majeur, la population qui en est atteinte est d'emblée à risque d'ostéoporose, et l'implémentation des recommandations de traitement dans cette population devrait contribuer à diminuer le risque de fracture, la conséquence ultime de l'ostéoporose.

Dans ce doctorat, l'utilisation des DMARD et des médicaments pour l'ostéoporose dans la population PAR a été étudiée, et également l'impact de cette prise en charge, potentiellement améliorée au cours de la période à l'étude, sur le risque de fractures ostéoporotiques. Plus précisément, l'objectif de la première étude était d'examiner l'utilisation des DMARD dans la population PAR entre le 1^{er} janvier 2002 et le 31 décembre 2008, c'est-à-dire au cours d'une période où les recommandations cliniques devenaient de plus en plus établies et où les DMARD biologiques faisaient leur entrée dans la pratique clinique. De plus, chez les patients nouvellement diagnostiqués, les déterminants de l'initiation d'un traitement DMARD suivant le diagnostic ont été identifiés, de même que la probabilité d'initiation à différents moments dans le temps. Comme le démontrent d'autres études canadiennes [22-24], les résultats ont révélé une sous-utilisation des DMARD dans la population PAR au cours de la période à l'étude, avec seulement 43,3% des sujets sous traitement (DMARD synthétique et/ou biologique) à la fin de l'étude, soit en 2008. De plus, l'augmentation de la prévalence d'utilisation au cours de l'étude, bien que statistiquement significative, était faible, soit 1,9% (IC 95% : 1,1 - 2,8), avec une entrée plutôt conservatrice des agents biologiques, malgré leur

effet prometteur (prévalence d'utilisation en 2008 de 5,4% [7,4% pour les sujets suivis par un rhumatologue]. Le faible niveau d'utilisation des DMARD biologiques s'explique fort probablement par les critères de remboursement plus stricts comparativement aux DMARD synthétiques, limitant l'utilisation en présence de maladie modérée à sévère, le coût élevé de ces thérapies, et finalement le manque d'expérience clinique au cours de la période à l'étude.

Le résultat le plus important de cette première étude est le fait qu'un suivi en rhumatologie augmente la qualité des soins, tel que mesuré par la prévalence d'utilisation des DMARD dans notre population, et également la probabilité d'initier un traitement suivant le diagnostic. En bref, davantage de sujets sont sous DMARD lorsqu'ils sont suivis par un rhumatologue, et chez ceux qui ont été nouvellement diagnostiqués, l'initiation du traitement est plus rapide, donc plus en lien avec les recommandations cliniques. Ces résultats suggèrent donc qu'un meilleur accès aux rhumatologues pourrait faire partie d'une solution pour améliorer la qualité des soins.

L'amélioration de l'accès aux soins en rhumatologie passe, entre autres, par de meilleures pratiques de référence des patients par les médecins généralistes. Une étude menée au Québec a démontré qu'un faible pourcentage (27,3%) des patients initialement diagnostiqués par un médecin généraliste était ensuite référé en rhumatologie, avec un délai de 79 jours entre la visite initiale et la rencontre avec le rhumatologue [96]. De plus, selon les résultats d'une enquête menée auprès de médecins généralistes, ceux-ci évitaient d'initier un traitement DMARD lorsqu'un patient était référé en rhumatologie [136]. Selon une étude menée dans la région de Toronto, chez les sujets référés en rhumatologie, seulement 22,6% et 47,6% recevaient un DMARD dans les trois et six mois suivant le début des symptômes, respectivement, en raison de délais survenant avant la consultation en rhumatologie [113]. Dans bien des cas, l'initiation d'une thérapie se fait donc au-delà des 90 jours recommandés dans les lignes directrices de traitement. De plus, selon une autre étude québécoise, 34% des demandes de consultation en rhumatologie étaient refusées à cause d'une incapacité à recevoir davantage de patients [137]. Par conséquent, l'amélioration des soins devrait découler d'une approche diversifiée, ne visant pas uniquement l'amélioration des pratiques de référence des patients. En fait, les résultats d'une rencontre de consultation à propos de la provision de soins

à la population PAR ont révélé d'importantes barrières au niveau du patient, de l'accès aux soins primaires, des pratiques de référence vers les soins spécialisés – tel que discuté ci-dessus –, de la coordination entre professionnels, et finalement au niveau des ressources disponibles. Les pistes de solutions soulevées incluent l'amélioration de l'éducation des médecins, des patients et de la population en général, une meilleure communication entre les patients et les professionnels de la santé et, enfin, une utilisation plus efficiente des ressources [138].

Comme conséquence d'un meilleur accès à des soins en rhumatologie, on pourrait s'attendre, par exemple, à une utilisation plus importante des DMARD biologiques, des médicaments au puissant pouvoir anti-inflammatoire. Au-delà de leur effet bénéfique au niveau de la maîtrise de la PAR, ces agents ont également démontré un effet positif au niveau du remodelage osseux, grâce, encore une fois, à une réduction accrue de l'inflammation comparativement aux agents synthétiques. En effet, dans plusieurs études, leur utilisation s'est traduite par une préservation [52-63] et parfois même une augmentation [64,65] de la DMO chez les patients PAR après plusieurs mois de traitement. Au début des travaux de ce doctorat, aucune étude n'avait tenté d'établir l'association entre la prise de DMARD biologiques et le risque de fracture. Donc, dans la deuxième étude, nous avons émis l'hypothèse que l'utilisation des biothérapies diminuerait le risque de fracture. Puisque les banques de données de la RAMQ et de MED-ÉCHO ne permettaient pas une identification de façon valide des fractures vertébrales, cette étude n'a examiné que les fractures ostéoporotiques non vertébrales chez les patients âgés de 50 ans et plus. Quant aux résultats, aucune association entre la prise de DMARD biologique et le risque de fracture n'a pu être démontrée dans l'analyse primaire (OR : 1,03, IC 95% : 0,42 - 2,53), de même que dans les analyses de sensibilité testant, entre autres, différentes mesures d'exposition aux biothérapies et aux corticostéroïdes. Ces résultats concordent avec ceux de Kim et *al.* [70] et Kawai et *al.* [71], ces auteurs ayant également tenté d'évaluer cette association en menant des études rétrospectives à l'aide de banques de données administratives. D'autres études devront donc être effectuées avant de conclure sur l'effet des DMARD biologiques sur le risque de fracture. Pour le moment, notre étude a tout de même permis de documenter l'incidence de fractures non vertébrales chez les sujets PAR âgés de 50 ans et plus au Québec (11,0 pour 1 000 personnes - années), et l'effet de facteurs de risque tels

que la durée de la maladie et la prise de certains médicaments (corticostéroïdes, opioïdes, antidépresseurs, anticonvulsivants).

L'étendue des données disponibles (1998-2008) a également permis, dans le cadre de la troisième et dernière étude de ce doctorat, d'examiner l'évolution des taux de fractures dans une population atteinte de PAR, chose qui n'avait été faite à ce jour que dans la population générale [73-78]. Étant donné les changements dans la pratique clinique prônés au début des années 2000, avec la publication de lignes directrices pour le traitement de l'ostéoporose au Canada [19], nous avons l'opportunité d'évaluer si cela avait engendré une diminution des taux de fractures, tout en dressant un parallèle avec la gestion de l'ostéoporose dans cette population, au cours de cette période. Les résultats ont révélé une augmentation de l'utilisation des traitements pour l'ostéoporose et du recours à l'ostéodensitométrie au cours de l'étude qui, en revanche, ne se sont pas traduits par une réduction des taux de fractures non vertébrales dans la population PAR âgée de 50 ans et plus. De surcroît, pour les sujets ayant eu une fracture, la provision de soins pour l'ostéoporose suivant celle-ci était sous-optimale, avec seulement 36,7% et 44,2% des sujets passant un test de la DMO et/ou initiant un traitement dans les périodes avant et après 2002, respectivement. De plus, l'amélioration observée dans la période postérieure à 2002 était essentiellement occasionnée par une augmentation de l'utilisation de l'ostéodensitométrie, due aux recommandations cliniques et à l'amélioration de l'accessibilité au service, qui ne résultait pas dans l'initiation d'un traitement. Il est à noter qu'au Québec, au cours des années 2000, l'accès à l'ostéodensitométrie n'était pas la même en milieu rural par rapport au milieu urbain, ce qui pourrait avoir ralenti, dans l'ensemble, l'adoption de ce service. À l'époque, la décision de traitement était davantage ancrée sur les résultats de la DMO, tandis qu'aujourd'hui, l'approche considère le risque de fracture à 10 ans, selon un ensemble de facteurs. Néanmoins, chez les sujets à l'étude, étant donné leur profil de risque (PAR, fracture ostéoporotique récente après 50 ans, et dans certains cas utilisation de corticostéroïdes), la mesure de la DMO n'avait pas d'utilité diagnostique et l'initiation d'une pharmacothérapie était indiquée, en l'absence de contre-indications. Tout comme pour l'initiation d'un DMARD suivant le diagnostic de PAR, la prise en charge de l'ostéoporose était plus fréquente lorsqu'un rhumatologue était impliqué dans le suivi des soins (RC : 1,84, IC 95% : 1,43 - 2,36), soulignant encore une fois l'importance d'améliorer

l'accès aux soins en rhumatologie et/ou la formation des professionnels de la santé de première ligne.

La population étant vieillissante et la prévalence des facteurs de risque de fracture de fragilité (ex. : comorbidité, ostéoporose, démence) augmentant [73], il est important que des soins préventifs adéquats soient offerts, afin de limiter l'impact sociétal qu'auront ces fractures dans le futur. Dans notre étude, et également dans d'autres études [32,33], il a été démontré que la prise en charge de l'ostéoporose est sous-optimale dans la population atteinte de PAR. De plus, des études menées au Québec [82-84] et au Canada [85-89] soulignent un écart dans la provision des soins pour l'ostéoporose suivant une fracture de fragilité. Ainsi, plusieurs chercheurs se sont intéressés au développement d'interventions pour améliorer la qualité des soins. Pour Laliberté et *al.* [139], l'impact d'une séance de formation continue d'une heure destinée aux médecins généralistes a été évalué. La formation traitait d'un outil visant à soutenir les médecins dans la gestion du risque de fracture ostéoporotique et basé, entre autres, sur les lignes directrices canadiennes pour le diagnostic et le traitement de l'ostéoporose publiées en 2002 [19]. Un an après la formation, les taux d'utilisation de l'ostéodensitométrie et d'initiation de traitement étaient supérieurs chez les femmes (≥ 70 ans) suivies par les 25 médecins exposés au programme, comparativement au groupe témoin (ostéodensitométrie : groupe exposé : 8,5%, groupe témoin : 4,2%; RC : 2,81, IC 95% : 1,60-4,94; traitement : groupe exposé : 4,8%, groupe témoin : 2,4%; RC : 1,95, IC 95% : 1,06-3,60). Chez les sujets à haut risque de fracture, dû à la prise à long terme de corticostéroïdes ou bien à un antécédent de fracture ostéoporotique, les taux de traitements étaient plus élevés et augmentaient également dans le groupe exposé au programme, mais demeuraient tout de même en deçà des attentes (groupe exposé : 12%, groupe témoin : 1,9% ; RC : 7,38, IC 95% : 1,55 - 35,26). Pour les hommes faisant partie du groupe intervention, aucun impact au niveau de la provision de soins n'a été observé, à l'exception d'une augmentation de l'initiation d'un supplément de calcium et vitamine D chez les sujets à haut risque, tel que défini précédemment. Dans une autre étude, Bessette et *al.* [140] ont évalué des interventions destinées à des patientes âgées de 50 ans et plus avec un antécédent de fracture de fragilité récente. Dans cette étude, l'envoi de matériel éducationnel (documents +/- vidéocassette), incluant un sommaire des recommandations canadiennes de 2002 [19] que les patientes devaient partager avec leur

médecin, n'a pas généré d'impact satisfaisant sur le diagnostic ou le traitement de l'ostéoporose, approximativement un an après l'intervention. Dans une dernière étude québécoise, Roux et *al.* [141] ont cette fois évalué deux interventions ciblant directement des patients hommes et femmes âgés de 50 ans et plus avec une fracture ostéoporotique récente, et leur médecin généraliste. Pour la première intervention, nommée « minimale », une coordinatrice fournissait de l'information verbale et écrite aux patients à propos de la fracture de fragilité, en lien avec l'ostéoporose, et leur demandait de contacter leur médecin de famille à ce sujet. En parallèle, une lettre était envoyée aux médecins de famille, les informant de la fracture récente, de l'importance d'initier un traitement pour l'ostéoporose et finalement des méthodes diagnostiques disponibles ainsi que des options de traitement. Dans la seconde intervention, « intensive », la même procédure était appliquée mais en plus, les patients recevaient une ordonnance pour des tests sanguins (incluant niveaux sériques de calcium et vitamine D) et d'une ostéodensitométrie ; les résultats étaient ensuite envoyés au médecin traitant, spécifiant qu'une fracture de fragilité nécessite généralement un traitement pour l'ostéoporose, indépendamment du niveau de la DMO. Comparativement aux soins habituels, les deux interventions ont augmenté la probabilité d'être sous traitement à 12 mois de façon significative (intervention minimale : RC : 2,06, IC 95% : 1,32 - 3,21 ; intervention intensive : RC : 4,23, IC 95% : 2,67 - 6,70).

D'autres études canadiennes [142-144] ont démontré des effets bénéfiques suivant l'implémentation d'interventions visant les patients et/ou les médecins traitants. Par exemple, Majumbar et *al.* [143] ont démontré que l'envoi par fax d'un sommaire des lignes directrices d'identification et de traitement de l'ostéoporose par un clinicien expert local à un médecin ayant un patient avec une fracture vertébrale récente augmentait les taux d'utilisation d'ostéodensitométrie et d'initiation d'un traitement chez ces patients. De plus, lorsque l'intervention ciblait également les patients (envoi de matériel éducationnel par la poste, suivi d'un appel par une infirmière), la provision de soins augmentait davantage (RC [vs soins habituels] : 11,3, IC 95% : 5,3 - 24,2). En somme, il semble possible d'améliorer la qualité des soins en mettant en œuvre des mesures destinées à éduquer à la fois les patients et les professionnels de la santé. Tel que démontré par Beaton et *al.* [85,145] en Ontario, pour qu'un patient accepte d'initier un traitement, il doit au minimum comprendre le lien entre la fracture

de fragilité et l'ostéoporose. Finalement, la recherche dans ce domaine étant toujours active, une étude clinique pragmatique, présentement en cours au Québec, devrait fournir davantage d'indices sur le modèle d'intervention idéale afin d'améliorer la qualité des soins [146].

6.2. Les forces et les limites

Dans les sections suivantes, les principales forces et limites des études sont présentées. Une discussion plus spécifique à chaque étude est disponible dans les manuscrits formant le corps de cette thèse (voir section intitulée *Résultat*).

6.2.1. Les forces

Tout d'abord, l'utilisation des banques de données québécoises a permis d'étudier une large population de patients atteints de PAR. En fait, la RAMQ a fourni la totalité des patients ayant au moins un code CIM-9 correspondant à la PAR. Tel que mentionné précédemment, nous avons ensuite appliqué des critères d'identification supplémentaires afin d'obtenir une population réellement atteinte de la maladie. Pour tous les sujets identifiés, les différents fichiers de la RAMQ, de MED-ÉCHO et de l'ISQ ont fourni une panoplie de données caractérisant *l'expérience* de notre population PAR, découlant de son utilisation du système de santé (soins médicaux, interventions médicales, hospitalisation, services pharmaceutiques). De plus, ces données, particulièrement lorsqu'elles sont obligatoires pour le paiement des professionnels administrant les soins, ont démontré un niveau de validité suffisant pour appuyer des études pharmacoépidémiologiques. En revanche, d'autres variables tels les codes diagnostiques ont une validité moindre, puisque leur présence dans les demandes de remboursement pour des services médicaux n'est pas obligatoire. La prudence est donc de mise et idéalement, leur utilisation (pour identifier une maladie ou bien un évènement) devrait être basée sur des algorithmes validés. Une autre force des études présentées dans cette thèse découle donc de l'utilisation d'un algorithme pour l'identification des fractures

ostéoporotiques non vertébrales, qui a été validé pour une utilisation avec les données de la RAMQ. Cet algorithme repose sur l'identification d'interventions spécifiquement reliées aux soins des fractures, ou bien sur la combinaison de codes CIM-9 indiquant le site de fracture et l'occurrence de visites médicales relatives aux soins. Enfin, de par leur nature populationnelle, les résultats des trois études de ce doctorat reflètent davantage la réalité en ce qui a trait à la gestion pharmacologique de la PAR et le risque de fracture, comparativement à d'autres études qui seraient menées dans un cadre plus rigide (ex. essais cliniques).

6.2.2. *Les limites*

En revanche, certaines limites doivent être soulevées. Concernant l'identification de la PAR, il était important d'utiliser une définition (ou un algorithme) basée sur l'occurrence de plusieurs codes. Puisque la présence d'un code CIM-9 pour la PAR ne signifie pas nécessairement la présence de la maladie, et l'absence de code l'absence de la maladie, nous avons utilisé comme critère minimal la présence d'au moins deux codes CIM-9 espacés d'au moins deux mois, mais survenant dans une période de deux ans (voir section *Méthodologie*). Nous étions confiant dans le fait que cette définition, également utilisée par d'autres auteurs, éliminerait les cas de *rule out* (c.-à-d., les cas où la présence de PAR n'était qu'investiguée par le clinicien), et les cas d'arthrite transitoire. Malgré cette définition, il est tout de même possible qu'un pourcentage de nos sujets n'ait pas réellement été atteint de la PAR. Ceci pourrait expliquer, en partie, la faible utilisation de DMARD observée dans la première étude, bien que ce phénomène ait également été documenté dans d'autres études [25,31] non basées sur une définition *administrative* de la PAR. De plus, un fort pourcentage de notre population était ultimement suivi par un rhumatologue ou sous une thérapie DMARD, ceci offrant un bon niveau de confiance quant au fait que ces sujets étaient bel et bien atteints de la maladie. Depuis le début de ce doctorat, au moins une étude de validation [99] a démontré que l'ajout d'un critère médicament (c.-à-d., prise d'un DMARD) augmentait la VPP d'une définition de la PAR. Par contre, cette définition n'aurait pas été appropriée dans le contexte de la première étude, puisque l'objectif était de décrire l'utilisation des DMARD dans la population, incluant

la prévalence d'utilisation et la probabilité d'initiation suivant le diagnostic. De plus, l'emploi d'une définition basée sur l'utilisation de DMARD aurait diminué la généralisation des résultats. En effet, il est clair, à la lumière de nos résultats et de ceux d'autres auteurs, qu'un pourcentage important de sujets PAR n'est pas sous traitement DMARD.

Avec les banques de données administratives, nous ne pouvons pas savoir si les demandes de remboursement inscrites dans les fichiers se traduisent réellement par une prise du médicament par les patients. Cet aspect n'a pas d'impact sur la première étude, puisque l'objectif était en lien avec l'intention de traitement (ex. : probabilité d'initiation d'un DMARD) sans qu'aucune issue de santé ne soit étudiée. En revanche, dans la deuxième étude, nous avons tenté d'établir l'association entre la prise de DMARD biologiques et le risque de fracture. Dans ce cas, étant donné le coût significatif des médicaments en question et la voie d'administration (perfusion IV, injection sous-cutanée), nous pouvons être confiant dans le fait que les demandes de remboursements se sont bien traduites par une prise du médicament. Pour ce qui est des médicaments pour l'ostéoporose, investigués au cours de la troisième étude, ceux-ci sont possiblement plus enclins à une non-adhérence au traitement. Par contre, cette étude n'avait pas comme objectif d'examiner cet aspect, ni d'établir directement une association entre la prise de médicaments pour l'ostéoporose et le risque de fracture. Toujours concernant les services pharmaceutiques, certains produits couverts par la RAMQ peuvent également être disponibles en vente libre. C'est le cas des suppléments de calcium et de la vitamine D. Il est donc possible que le niveau d'utilisation établie dans la troisième étude sous-estime l'utilisation réelle. Cette sous-estimation potentielle a peu de conséquences, puisque la définition de la provision de soins pour l'ostéoporose dans cette étude n'inclut pas la prise de supplément de calcium et de vitamine D. De plus, les données de la RAMQ n'incluent pas les services pharmaceutiques reçus lors d'une hospitalisation. Nous estimons que cette limite a un effet négligeable sur les résultats des études menées puisque dans celles-ci, les mesures d'utilisation des médicaments incluaient des périodes de grâce, ou bien couvraient des périodes au-delà de la durée d'une hospitalisation, du moins de courte durée.

Finalement, notre étude n'a pas inclus les patients ayant des assurances privées pour les médicaments, puisque leurs services pharmaceutiques ne sont pas enregistrés dans les fichiers

de la RAMQ. Il est possible que le profil d'utilisation des DMARD, des médicaments pour l'ostéoporose, ainsi que l'incidence et le risque de fractures soient différents dans cette population. Par exemple, des études ont démontré qu'un niveau socio-économique plus haut était associé à une meilleure DMO lombaire [147] et fémorale [148]. Au niveau du risque de fracture, certaines études suggèrent également une augmentation du risque en présence d'un statut socio-économique plus faible [149,150]. Les résultats de nos études ne s'appliquent donc qu'à une population PAR couverte par le RGAM.

IMPLICATIONS CLINIQUES ET CONCLUSION

Au cours des dernières années, l'arrivée de nouveaux médicaments, la disponibilité d'outils diagnostiques et le développement de lignes directrices de traitement basées sur des données probantes ont offert l'opportunité d'améliorer la qualité des soins pour les patients atteints de PAR. Par contre, force est de constater que l'intégration de ces avancées dans la pratique clinique est progressive, et à ce jour toujours sous-optimale, du moins, chez les sujets PAR plus âgés et bénéficiant du RGAM. Il se peut que la gestion de la PAR et du risque de fracture soit plus étroite dans une population plus jeune et ou bénéficiant d'assurances privées, puisque ce groupe tend à être plus favorisé. De plus, la PAR est parfois moins active chez les personnes âgées, et celles-ci se présentent parfois avec des comorbidités limitant l'utilisation de certains médicaments. Des facteurs organisationnels tels l'accessibilité à l'ostéodensitométrie et aux soins spécialisés ont également contribué aux résultats obtenus. Les niveaux d'utilisation des traitements reflètent donc un ensemble de facteurs, et non seulement la décision du médecin de rédiger ou non une ordonnance, en lien avec les lignes directrices. Ces lignes directrices de traitement sont des recommandations cliniques qui, dans la pratique réelle, doivent également se conjuguer avec les valeurs et préférences de chaque patient.

Une prise en charge adéquate de la PAR via l'initiation d'une thérapie à base de DMARD est essentielle non seulement pour limiter l'effet de la maladie sur les articulations, mais également pour prévenir les manifestations extra-articulaires. Bien que nos résultats n'aient plus démontré d'association entre la prise de biothérapie et le risque de fractures ostéoporotiques non vertébrales, des études supplémentaires seront nécessaires afin d'élucider cette question. Entre-temps, les cliniciens devraient s'assurer que les sujets atteints de PAR reçoivent les traitements appropriés, et que le risque de fracture ostéoporotique soit étroitement suivi, avec considération pour une pharmacothérapie selon le niveau de risque du patient. Finalement, les efforts en matière d'éducation des patients et des professionnels de la santé, de même que l'exploration de solutions pour contrer les limites organisationnelles du

systeme de sante (ex., acces aux rhumatologues), devraient etre poursuivi afin d'ameliorer la qualite des soins.

BIBLIOGRAPHIE

- 1 Gibofsky A. Overview of epidemiology, pathophysiology, and diagnosis of rheumatoid arthritis. *Am J Manag Care* 2012; 18: S295-S302
- 2 Sangha O. Epidemiology of rheumatic diseases. *Rheumatology (Oxford)* 2000; 39 Suppl 2: 3-12
- 3 Bansback N, Marra CA, Finckh A, Anis A. The economics of treatment in early rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2009; 23: 83-92
- 4 Fautrel B, Clarke AE, Guillemin F, Adam V, St-Pierre Y, Panaritis T, Fortin PR, Menard HA, Donaldson C, Penrod JR. Costs of rheumatoid arthritis: new estimates from the human capital method and comparison to the willingness-to-pay method. *Med Decis Making* 2007; 27: 138-50
- 5 Dougados M, Soubrier M, Antunez A, Balint P, Balsa A, Buch MH, Casado G, Detert J, El-Zorkany B, Emery P, Hajjaj-Hassouni N, Harigai M, Luo SF, Kurucz R, Maciel G, Mola EM, Montecucco CM, McInnes I, Radner H, Smolen JS, Song YW, Vonkeman HE, Winthrop K, Kay J. Prevalence of comorbidities in rheumatoid arthritis and evaluation of their monitoring: results of an international, cross-sectional study (COMORA). *Ann Rheum Dis* 2014; 73: 62-68
- 6 Michaud K , Wolfe F. Comorbidities in rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2007; 21: 885-906
- 7 Helmick CG, Felson DT, Lawrence RC, Gabriel S, Hirsch R, Kwoh CK, Liang MH, Kremers HM, Mayes MD, Merkel PA, Pillemer SR, Reveille JD, Stone JH. Estimates of the prevalence of arthritis and other rheumatic conditions in the United States. Part I. *Arthritis Rheum* 2008; 58: 15-25

- 8 Badley EM. Arthritis in Canada: what do we know and what should we know? *J Rheumatol Suppl* 2005; 72: 39-41
- 9 Tutuncu Z , Kavanaugh A. Rheumatic disease in the elderly: rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 2007; 33: 57-70
- 10 Combe B, Landewe R, Lukas C, Bolosiu HD, Breedveld F, Dougados M, Emery P, Ferraccioli G, Hazes JM, Klareskog L, Machold K, Martin-Mola E, Nielsen H, Silman A, Smolen J, Yazici H. EULAR recommendations for the management of early arthritis: report of a task force of the European Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT). *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 34-45
- 11 Schuna Arthur A. Schuna Arthur A, "Chapter 100. Rheumatoid Arthritis" (Chapter). Joseph T. DiPiro, Robert L. Talbert, Gary C. Yee, Gary R. Matzke, Barbara G. Wells, L. Michael Posey: *Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach*, 8e: <http://www.accesspharmacy.com/content.aspx?aID=7997207>. 2014
- 12 Saag KG, Teng GG, Patkar NM, Anuntiyo J, Finney C, Curtis JR, Paulus HE, Mudano A, Pisu M, Elkins-Melton M, Outman R, Allison JJ, Suarez AM, Bridges SL, Jr., Chatham WW, Hochberg M, MacLean C, Mikuls T, Moreland LW, O'Dell J, Turkiewicz AM, Furst DE. American College of Rheumatology 2008 recommendations for the use of nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2008; 59: 762-84
- 13 Singh JA, Furst DE, Bharat A, Curtis JR, Kavanaugh AF, Kremer JM, Moreland LW, O'Dell J, Winthrop KL, Beukelman T, Bridges SL, Jr., Chatham WW, Paulus HE, Suarez-Almazor M, Bombardier C, Dougados M, Khanna D, King CM, Leong AL, Matteson EL, Schousboe JT, Moynihan E, Kolba KS, Jain A, Volkman ER, Agrawal H, Bae S, Mudano AS, Patkar NM, Saag KG. 2012 update of the 2008 American College of Rheumatology recommendations for the use of disease-modifying antirheumatic drugs

- and biologic agents in the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012; 64: 625-39
- 14 Bykerk VP, Akhavan P, Hazlewood GS, Schieir O, Dooley A, Haraoui B, Khraishi M, Leclercq SA, Legare J, Mosher DP, Pencharz J, Pope JE, Thomson J, Thorne C, Zimmer M, Bombardier C. Canadian Rheumatology Association recommendations for pharmacological management of rheumatoid arthritis with traditional and biologic disease-modifying antirheumatic drugs. *J Rheumatol* 2012; 39: 1559-82
 - 15 www.ramq.gouv.qc.ca. Liste des médicaments, mise à jour 16 mars 2015
 - 16 Kanis JA, Melton LJ, III, Christiansen C, Johnston CC, Khaltsev N. The diagnosis of osteoporosis. *J Bone Miner Res* 1994; 9: 1137-41
 - 17 Kanis JA. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis: synopsis of a WHO report. WHO Study Group. *Osteoporos Int* 1994; 4: 368-81
 - 18 Berger C, Goltzman D, Langsetmo L, Joseph L, Jackson S, Kreiger N, Tenenhouse A, Davison KS, Josse RG, Prior JC, Hanley DA. Peak bone mass from longitudinal data: implications for the prevalence, pathophysiology, and diagnosis of osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2010; 25: 1948-57
 - 19 Brown JP, Josse RG. 2002 clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada. *CMAJ* 2002; 167: S1-34
 - 20 Bessette L, Ste-Marie LG, Jean S, Davison KS, Beaulieu M, Baranci M, Bessant J, Brown JP. The care gap in diagnosis and treatment of women with a fragility fracture. *Osteoporos Int* 2008; 19: 79-86
 - 21 Papaioannou A, Morin S, Cheung AM, Atkinson S, Brown JP, Feldman S, Hanley DA, Hodsmann A, Jamal SA, Kaiser SM, Kvern B, Siminoski K, Leslie WD. 2010 clinical

practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada: summary. *CMAJ* 2010; 182: 1864-73

- 22 Lacaille D, Anis AH, Guh DP, Esdaile JM. Gaps in care for rheumatoid arthritis: a population study. *Arthritis Rheum* 2005; 53: 241-48
- 23 Shipton D, Glazier RH, Guan J, Badley EM. Effects of use of specialty services on disease-modifying antirheumatic drug use in the treatment of rheumatoid arthritis in an insured elderly population. *Med Care* 2004; 42: 907-13
- 24 Widdifield J, Bernatsky S, Paterson JM, Thorne JC, Cividino A, Pope J, Gunraj N, Bombardier C. Quality care in seniors with new-onset rheumatoid arthritis: a Canadian perspective. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2011; 63: 53-57
- 25 Tavares R, Pope JE, Tremblay JL, Thorne C, Bykerk VP, Lazovskis J, Blocka KL, Bell MJ, Lacaille D, Hitchon CA, Fitzgerald AA, Fidler WK, Bookman AA, Henderson JM, Mosher DP, Sholter DE, Khraishi M, Haraoui B, Chen H, Li X, Laupacis A, Boire G, Tomlinson G, Bombardier C. Time to disease-modifying antirheumatic drug treatment in rheumatoid arthritis and its predictors: a national, multicenter, retrospective cohort. *J Rheumatol* 2012; 39: 2088-97
- 26 Bonafede MM, Fox KM, Johnson BH, Watson C, Gandra SR. Factors associated with the initiation of disease-modifying antirheumatic drugs in newly diagnosed rheumatoid arthritis: a retrospective claims database study. *Clin Ther* 2012; 34: 457-67
- 27 Garrod T, Shattles W, Scott DL. Treating early rheumatoid arthritis intensively: current UK practice does not reflect guidelines. *Clin Rheumatol* 2011; 30: 103-6
- 28 Schmajuk G, Schneeweiss S, Katz JN, Weinblatt ME, Setoguchi S, Avorn J, Levin R, Solomon DH. Treatment of older adult patients diagnosed with rheumatoid arthritis: improved but not optimal. *Arthritis Rheum* 2007; 57: 928-34

- 29 Schmajuk G, Trivedi AN, Solomon DH, Yelin E, Trupin L, Chakravarty EF, Yazdany J. Receipt of disease-modifying antirheumatic drugs among patients with rheumatoid arthritis in Medicare managed care plans. *JAMA* 2011; 305: 480-486
- 30 Solomon DH, Ayanian JZ, Yelin E, Shaykevich T, Brookhart MA, Katz JN. Use of disease-modifying medications for rheumatoid arthritis by race and ethnicity in the National Ambulatory Medical Care Survey. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012; 64: 184-89
- 31 Solomon DH, Yelin E, Katz JN, Lu B, Shaykevich T, Ayanian JZ. Treatment of rheumatoid arthritis in the Medicare Current Beneficiary Survey. *Arthritis Res Ther* 2013; 15: R43
- 32 Cheng CK, McDonald-Blumer H, Boire G, Pope JE, Haraoui B, Hitchon CA, Thorne C, Sun Y, Bykerk VP. Care gap in patients with early inflammatory arthritis with a high fracture risk identified using FRAX((R)). *J Rheumatol* 2010; 37: 2221-25
- 33 Solomon DH, Katz JN, Cabral D, Patrick AR, Bukowski JF, Coblyn JS. Osteoporosis management in patients with rheumatoid arthritis: Evidence for improvement. *Arthritis Rheum* 2006; 55: 873-77
- 34 Recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis: 2001 update. American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 1496-503
- 35 Coulson KA, Reed G, Gilliam BE, Kremer JM, Pepmueller PH. Factors influencing fracture risk, T score, and management of osteoporosis in patients with rheumatoid arthritis in the Consortium of Rheumatology Researchers of North America (CORRONA) registry. *J Clin Rheumatol* 2009; 15: 155-60

- 36 Aizer J, Reed G, Onofrei A, Harrison MJ. Predictors of bone density testing in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 2009; 29: 897-905
- 37 Bultink IE, Vis M, van der Horst-Bruinsma IE, Lems WF. Inflammatory rheumatic disorders and bone. *Curr Rheumatol Rep* 2012; 14: 224-30
- 38 Dimitroulas T, Nikas SN, Trontzas P, Kitas GD. Biologic therapies and systemic bone loss in rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev* 2013; 12: 958-66
- 39 Lacativa PG , Farias ML. Osteoporosis and inflammation. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2010; 54: 123-32
- 40 Redlich K , Smolen JS. Inflammatory bone loss: pathogenesis and therapeutic intervention. *Nat Rev Drug Discov* 2012; 11: 234-50
- 41 Romas E , Gillespie MT. Inflammation-induced bone loss: can it be prevented? *Rheum Dis Clin North Am* 2006; 32: 759-73
- 42 Tanaka Y, Nakayamada S, Okada Y. Osteoblasts and osteoclasts in bone remodeling and inflammation. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy* 2005; 4: 325-28
- 43 Vis M, Guler-Yuksel M, Lems WF. Can bone loss in rheumatoid arthritis be prevented? *Osteoporos Int* 2013; 24: 2541-53
- 44 Haugeberg G, Uhlig T, Falch JA, Halse JI, Kvien TK. Bone mineral density and frequency of osteoporosis in female patients with rheumatoid arthritis: results from 394 patients in the Oslo County Rheumatoid Arthritis register. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 522-30
- 45 Haugeberg G, Uhlig T, Falch JA, Halse JI, Kvien TK. Reduced bone mineral density in male rheumatoid arthritis patients: frequencies and associations with demographic and

- disease variables in ninety-four patients in the Oslo County Rheumatoid Arthritis Register. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 2776-84
- 46 van Staa TP, Geusens P, Bijlsma JW, Leufkens HG, Cooper C. Clinical assessment of the long-term risk of fracture in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 3104-12
- 47 Furuya T, Kotake S, Inoue E, Nanke Y, Yago T, Kobashigawa T, Ichikawa N, Tanaka E, Momohara S, Nakajima A, Hara M, Tomatsu T, Yamanaka H, Kamatani N. Risk factors associated with incident clinical vertebral and nonvertebral fractures in Japanese women with rheumatoid arthritis: a prospective 54-month observational study. *J Rheumatol* 2007; 34: 303-10
- 48 Michel BA, Bloch DA, Wolfe F, Fries JF. Fractures in rheumatoid arthritis: an evaluation of associated risk factors. *J Rheumatol* 1993; 20: 1666-69
- 49 Orstavik RE, Haugeberg G, Uhlig T, Mowinckel P, Falch JA, Halse JI, Kvien TK. Self reported non-vertebral fractures in rheumatoid arthritis and population based controls: incidence and relationship with bone mineral density and clinical variables. *Ann Rheum Dis* 2004; 63: 177-82
- 50 Furuya T, Kotake S, Inoue E, Nanke Y, Yago T, Hara M, Tomatsu T, Kamatani N, Yamanaka H. Risk factors associated with incident fractures in Japanese men with rheumatoid arthritis: a prospective observational cohort study. *J Bone Miner Metab* 2008; 26: 499-505
- 51 Nampei A, Hashimoto J, Koyanagi J, Ono T, Hashimoto H, Tsumaki N, Tomita T, Sugamoto K, Nishimoto N, Ochi T, Yoshikawa H. Characteristics of fracture and related factors in patients with rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol* 2008; 18: 170-176

- 52 Chopin F, Garnero P, le HA, Debiais F, Daragon A, Roux C, Sany J, Wendling D, Zarnitsky C, Ravaud P, Thomas T. Long-term effects of infliximab on bone and cartilage turnover markers in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2008; 67: 353-57
- 53 Eekman DA, Vis M, Bultink IE, Kuik DJ, Voskuyl AE, Dijkmans BA, Lems WF. Stable bone mineral density in lumbar spine and hip in contrast to bone loss in the hands during long-term treatment with infliximab in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2011; 70: 389-90
- 54 Guler-Yuksel M, Allaart CF, Goekoop-Ruiterman YP, de Vries-Bouwstra JK, van Groenendael JH, Mallee C, de Bois MH, Breedveld FC, Dijkmans BA, Lems WF. Changes in hand and generalised bone mineral density in patients with recent-onset rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 330-336
- 55 Haugeberg G, Conaghan PG, Quinn M, Emery P. Bone loss in patients with active early rheumatoid arthritis: infliximab and methotrexate compared with methotrexate treatment alone. Explorative analysis from a 12-month randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 1898-901
- 56 Hoff M, Kvien TK, Kalvesten J, Elden A, Haugeberg G. Adalimumab therapy reduces hand bone loss in early rheumatoid arthritis: explorative analyses from the PREMIER study. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 1171-76
- 57 Hoff M, Kvien TK, Kalvesten J, Elden A, Kavanaugh A, Haugeberg G. Adalimumab reduces hand bone loss in rheumatoid arthritis independent of clinical response: subanalysis of the PREMIER study. *BMC Musculoskelet Disord* 2011; 12: 54
- 58 Krieckaert CL, Nurmohamed MT, Wolbink G, Lems WF. Changes in bone mineral density during long-term treatment with adalimumab in patients with rheumatoid arthritis: a cohort study. *Rheumatology (Oxford)* 2013; 52: 547-53

- 59 Marotte H, Pallot-Prades B, Grange L, Gaudin P, Alexandre C, Miossec P. A 1-year case-control study in patients with rheumatoid arthritis indicates prevention of loss of bone mineral density in both responders and nonresponders to infliximab. *Arthritis Res Ther* 2007; 9: R61
- 60 Serelis J, Kontogianni MD, Katsiogiannis S, Bletsas M, Tektonidou MG, Skopouli FN. Effect of anti-TNF treatment on body composition and serum adiponectin levels of women with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 2008; 27: 795-97
- 61 Vis M, Voskuyl AE, Wolbink GJ, Dijkmans BA, Lems WF. Bone mineral density in patients with rheumatoid arthritis treated with infliximab. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 336-37
- 62 Vis M, Havaardsholm EA, Haugeberg G, Uhlig T, Voskuyl AE, van de Stadt RJ, Dijkmans BA, Woolf AD, Kvien TK, Lems WF. Evaluation of bone mineral density, bone metabolism, osteoprotegerin and receptor activator of the NFkappaB ligand serum levels during treatment with infliximab in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 1495-99
- 63 Wijbrandts CA, Klaasen R, Dijkgraaf MG, Gerlag DM, van Eck-Smit BL, Tak PP. Bone mineral density in rheumatoid arthritis patients 1 year after adalimumab therapy: arrest of bone loss. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 373-76
- 64 Lange U, Teichmann J, Muller-Ladner U, Strunk J. Increase in bone mineral density of patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF-alpha antibody: a prospective open-label pilot study. *Rheumatology (Oxford)* 2005; 44: 1546-48
- 65 Serio B, Paolino S, Sulli A, Ferretti V, Cutolo M. Bone metabolism changes during anti-TNF-alpha therapy in patients with active rheumatoid arthritis. *Ann N Y Acad Sci* 2006; 1069: 420-427

- 66 Moon SJ, Ahn IE, Kwok SK, Park KS, Min JK, Park SH, Kim HY, Ju JH. Periarticular osteoporosis is a prominent feature in early rheumatoid arthritis: estimation using shaft to periarticular bone mineral density ratio. *J Korean Med Sci* 2013; 28: 287-94
- 67 Garnero P, Thompson E, Woodworth T, Smolen JS. Rapid and sustained improvement in bone and cartilage turnover markers with the anti-interleukin-6 receptor inhibitor tocilizumab plus methotrexate in rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to methotrexate: results from a substudy of the multicenter double-blind, placebo-controlled trial of tocilizumab in inadequate responders to methotrexate alone. *Arthritis Rheum* 2010; 62: 33-43
- 68 Terpos E, Fragiadaki K, Konsta M, Bratengeier C, Papatheodorou A, Sfikakis PP. Early effects of IL-6 receptor inhibition on bone homeostasis: a pilot study in women with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2011; 29: 921-25
- 69 Boumans MJ, Thurlings RM, Yeo L, Scheel-Toellner D, Vos K, Gerlag DM, Tak PP. Rituximab abrogates joint destruction in rheumatoid arthritis by inhibiting osteoclastogenesis. *Ann Rheum Dis* 2012; 71: 108-13
- 70 Kim SY, Schneeweiss S, Liu J, Solomon DH. Effects of disease-modifying antirheumatic drugs on nonvertebral fracture risk in rheumatoid arthritis: a population-based cohort study. *J Bone Miner Res* 2012; 27: 789-96
- 71 Kawai VK, Grijalva CG, Arbogast PG, Curtis JR, Solomon DH, Delzell E, Chen L, Ouellet-Hellstrom R, Herrinton L, Liu L, Mitchell EF, Jr., Stein CM, Griffin MR. Initiation of tumor necrosis factor alpha antagonists and risk of fractures in patients with selected rheumatic and autoimmune diseases. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2013; 65: 1085-94

- 72 Bykerk VP, Baron M, Boire G, Haraoui B, Khraishi M, LeClercq S, Pope JE, Keystone EC. Canadian Consensus Statement on Early Optimal Therapy in Early Rheumatoid Arthritis. *The Journal of the Canadian Rheumatology Association*, Autumn 2004;
- 73 Auais M, Morin S, Nadeau L, Finch L, Mayo N. Changes in frailty-related characteristics of the hip fracture population and their implications for healthcare services: evidence from Quebec, Canada. *Osteoporos Int* 2013; 24: 2713-24
- 74 Jaglal SB, Weller I, Mamdani M, Hawker G, Kreder H, Jaakkimainen L, Adachi JD. Population trends in BMD testing, treatment, and hip and wrist fracture rates: are the hip fracture projections wrong? *J Bone Miner Res* 2005; 20: 898-905
- 75 Lefavre KA, Levy AR, Sobolev B, Cheng SY, Kuramoto L, Guy P. Changes in first hip fracture rates in British Columbia Canada, 1990-2004. *Osteoporos Int* 2011; 22: 2817-27
- 76 Leslie WD, O'Donnell S, Jean S, Lagace C, Walsh P, Bancej C, Morin S, Hanley DA, Papaioannou A. Trends in hip fracture rates in Canada. *JAMA* 2009; 302: 883-89
- 77 Leslie WD, Sadatsafavi M, Lix LM, Azimaee M, Morin S, Metge CJ, Caetano P. Secular decreases in fracture rates 1986-2006 for Manitoba, Canada: a population-based analysis. *Osteoporos Int* 2011; 22: 2137-43
- 78 Vanasse A, Orzanco MG, Dagenais P, Ouarda T, Courteau J, Asghari S, Chebana F, Martel B, Gosselin P. Secular trends of hip fractures in Quebec, Canada. *Osteoporos Int* 2012; 23: 1665-72
- 79 Jean S, O'Donnell S, Lagace C, Walsh P, Bancej C, Brown JP, Morin S, Papaioannou A, Jaglal SB, Leslie WD. Trends in hip fracture rates in Canada: an age-period-cohort analysis. *J Bone Miner Res* 2013; 28: 1283-89

- 80 Leslie WD, Lix LM, Yogendran MS, Morin SN, Metge CJ, Majumdar SR. Temporal trends in obesity, osteoporosis treatment, bone mineral density and fracture rates: A population-based historical cohort study. *J Bone Miner Res* 2014; 29: 952-59
- 81 Crilly RG, Klooseck M, Chesworth B, Mequanint S, Sadowski E, Gilliland J. Comparison of hip fracture and osteoporosis medication prescription rates across Canadian provinces. *Osteoporos Int* 2014; 25: 205-10
- 82 Bessette L, Jean S, Davison KS, Roy S, Ste-Marie LG, Brown JP. Factors influencing the treatment of osteoporosis following fragility fracture. *Osteoporos Int* 2009; 20: 1911-19
- 83 Perreault S, Dragomir A, Desgagne A, Blais L, Rossignol M, Blouin J, Moride Y, Ste-Marie LG, Fernandes JC. Trends and determinants of antiresorptive drug use for osteoporosis among elderly women. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2005; 14: 685-95
- 84 Vanasse A, Dagenais P, Niyonsenga T, Gregoire JP, Courteau J, Hemiari A. Bone mineral density measurement and osteoporosis treatment after a fragility fracture in older adults: regional variation and determinants of use in Quebec. *BMC Musculoskelet Disord* 2005; 6: 33
- 85 Beaton DE, Dyer S, Jiang D, Sujic R, Slater M, Sale JE, Bogoch ER. Factors influencing the pharmacological management of osteoporosis after fragility fracture: results from the Ontario Osteoporosis Strategy's fracture clinic screening program. *Osteoporos Int* 2014; 25: 289-96
- 86 Fraser LA, Ioannidis G, Adachi JD, Pickard L, Kaiser SM, Prior J, Brown JP, Hanley DA, Olszynski WP, Anastassiades T, Jamal S, Josse R, Goltzman D, Papaioannou A. Fragility fractures and the osteoporosis care gap in women: the Canadian Multicentre Osteoporosis Study. *Osteoporos Int* 2011; 22: 789-96

- 87 Leslie WD, Brennan SL, Prior HJ, Lix LM, Metge C, Elias B. The post-fracture care gap among Canadian First Nations peoples: a retrospective cohort study. *Osteoporos Int* 2012; 23: 929-36
- 88 Leslie WD, Giangregorio LM, Yogendran M, Azimae M, Morin S, Metge C, Caetano P, Lix LM. A population-based analysis of the post-fracture care gap 1996-2008: the situation is not improving. *Osteoporos Int* 2012; 23: 1623-29
- 89 Papaioannou A, Kennedy CC, Ioannidis G, Gao Y, Sawka AM, Goltzman D, Tenenhouse A, Pickard L, Olszynski WP, Davison KS, Kaiser S, Josse RG, Kreiger N, Hanley DA, Prior JC, Brown JP, Anastassiades T, Adachi JD. The osteoporosis care gap in men with fragility fractures: the Canadian Multicentre Osteoporosis Study. *Osteoporos Int* 2008; 19: 581-87
- 90 Dagenais P, Vanasse A, Courteau J, Orzanco MG, Asghari S. Disparities between rural and urban areas for osteoporosis management in the province of Quebec following the Canadian 2002 guidelines publication. *J Eval Clin Pract* 2010; 16: 438-44
- 91 Smolen JS, Aletaha D, Bijlsma JW, Breedveld FC, Boumpas D, Burmester G, Combe B, Cutolo M, de WM, Dougados M, Emery P, Gibofsky A, Gomez-Reino JJ, Haraoui B, Kalden J, Keystone EC, Kvien TK, McInnes I, Martin-Mola E, Montecucco C, Schoels M, van der Heijde D. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 631-37
- 92 Vosse D , de VK. Osteoporosis in rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. *Clin Exp Rheumatol* 2009; 27: S62-S67
- 93 www.ramq.gouv.qc.ca [home page on the internet]. Régie de l'assurance maladie du Québec, Data and statistics [updated 2012; cited 2012 Aug 1]. Available from: <http://www.ramq.gouv.qc.ca/en/data-statistics/Pages/data-statistics.aspx>

- 94 Tamblyn R, Lavoie G, Petrella L, Monette J. The use of prescription claims databases in pharmacoepidemiological research: the accuracy and comprehensiveness of the prescription claims database in Quebec. *J Clin Epidemiol* 1995; 48: 999-1009
- 95 MacLean CH, Louie R, Leake B, McCaffrey DF, Paulus HE, Brook RH, Shekelle PG. Quality of care for patients with rheumatoid arthritis. *JAMA* 2000; 284: 984-92
- 96 Feldman DE, Bernatsky S, Haggerty J, Leffondre K, Tousignant P, Roy Y, Xiao Y, Zimmer M, Abrahamowicz M. Delay in consultation with specialists for persons with suspected new-onset rheumatoid arthritis: a population-based study. *Arthritis Rheum* 2007; 57: 1419-25
- 97 Widdifield J, Bernatsky S, Paterson JM, Tu K, Ng R, Thorne JC, Pope JE, Bombardier C. Accuracy of Canadian health administrative databases in identifying patients with rheumatoid arthritis: A validation study using the medical records of rheumatologists. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2013; 65: 1582-91
- 98 MacLean CH, Park GS, Traina SB, Liu HH, Hahn BH, Paulus HE, Kahn KL. Positive predictive value (PPV) of an administrative data-based algorithm for the identification of patients with rheumatoid arthritis (RA) [abstract]. *Arthritis & Rheum* 2001;44 (S9):S106
- 99 Kim SY, Servi A, Polinski JM, Mogun H, Weinblatt ME, Katz JN, Solomon DH. Validation of rheumatoid arthritis diagnoses in health care utilization data. *Arthritis Res Ther* 2011; 13: R32
- 100 Deyo RA, Cherkin DC, Ciol MA. Adapting a clinical comorbidity index for use with ICD-9-CM administrative databases. *J Clin Epidemiol* 1992; 45: 613-19
- 101 Giangregorio LM , Leslie WD. Time since prior fracture is a risk modifier for 10-year osteoporotic fractures. *J Bone Miner Res* 2010; 25: 1400-1405

- 102 Jean S, Candas B, Belzile E, Morin S, Bessette L, Dodin S, Brown JP. Algorithms can be used to identify fragility fracture cases in physician-claims databases. *Osteoporos Int* 2012; 23: 483-501
- 103 Curtis JR, Mudano AS, Solomon DH, Xi J, Melton ME, Saag KG. Identification and validation of vertebral compression fractures using administrative claims data. *Med Care* 2009; 47: 69-72
- 104 Lix LM, Azimaee M, Osman BA, Caetano P, Morin S, Metge C, Goltzman D, Kreiger N, Prior J, Leslie WD. Osteoporosis-related fracture case definitions for population-based administrative data. *BMC Public Health* 2012; 12: 301
- 105 Leslie WD, Lix LM, Yogendran MS. Validation of a case definition for osteoporosis disease surveillance. *Osteoporos Int* 2011; 22: 37-46
- 106 Woolcott JC, Richardson KJ, Wiens MO, Patel B, Marin J, Khan KM, Marra CA. Meta-analysis of the impact of 9 medication classes on falls in elderly persons. *Arch Intern Med* 2009; 169: 1952-60
- 107 Lentle B, Cheung AM, Hanley DA, Leslie WD, Lyons D, Papaioannou A, Atkinson S, Brown JP, Feldman S, Hodsman AB, Jamal AS, Josse RG, Kaiser SM, Kvern B, Morin S, Siminoski K. Osteoporosis Canada 2010 guidelines for the assessment of fracture risk. *Can Assoc Radiol J* 2011; 62: 243-50
- 108 Roussy JP, Bessette L, Rahme E, Bernatsky S, Legare J, Lachaine J. Rheumatoid arthritis pharmacotherapy and predictors of disease-modifying anti-rheumatic drug initiation in the early years of biologic use in Quebec, Canada. *Rheumatol Int* 2014; 34: 75-83
- 109 Bernatsky S, Joseph L, Pineau CA, Tamblyn R, Feldman DE, Clarke AE. A population-based assessment of systemic lupus erythematosus incidence and prevalence--results and

- implications of using administrative data for epidemiological studies. *Rheumatology (Oxford)* 2007; 46: 1814-18
- 110 Olivieri I, Pipitone N, D' Angelo S, Padula A, Salvarani C. Late-onset rheumatoid arthritis and late-onset spondyloarthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2009; 27: S139-S145
 - 111 Huscher D, Sengler C, Gromnica-Ihle E, Bischoff S, Eidner T, Ochs W, Richter J, Zink A. Clinical presentation, burden of disease and treatment in young-onset and late-onset rheumatoid arthritis: a matched-pairs analysis taking age and disease duration into account. *Clin Exp Rheumatol* 2013; 31: 256-62
 - 112 Pease CT, Haugeberg G, Morgan AW, Montague B, Hensor EM, Bhakta BB. Diagnosing late onset rheumatoid arthritis, polymyalgia rheumatica, and temporal arteritis in patients presenting with polymyalgic symptoms. A prospective longterm evaluation. *J Rheumatol* 2005; 32: 1043-46
 - 113 Jamal S, Alibhai SM, Badley EM, Bombardier C. Time to treatment for new patients with rheumatoid arthritis in a major metropolitan city. *J Rheumatol* 2011; 38: 1282-88
 - 114 Roussy JP, Bessette L, Bernatsky S, Rahme E, Lachaine J. Biologic disease-modifying anti-rheumatic drugs and the risk of non-vertebral osteoporotic fractures in patients with rheumatoid arthritis aged 50 years and over. *Osteoporos Int* 2013; 24: 2483-92
 - 115 Weiss RJ, Wick MC, Ackermann PW, Montgomery SM. Increased fracture risk in patients with rheumatic disorders and other inflammatory diseases -- a case-control study with 53,108 patients with fracture. *J Rheumatol* 2010; 37: 2247-50
 - 116 Wright NC, Lisse JR, Walitt BT, Eaton CB, Chen Z. Arthritis increases the risk for fractures--results from the Women's Health Initiative. *J Rheumatol* 2011; 38: 1680-1688
 - 117 Nikitovic M, Wodchis WP, Krahn MD, Cadarette SM. Direct health-care costs attributed to hip fractures among seniors: a matched cohort study. *Osteoporos Int* 2013; 24: 659-69

- 118 Hopkins RB, Tarride JE, Leslie WD, Metge C, Lix LM, Morin S, Finlayson G, Azimae M, Pullenayegum E, Goeree R, Adachi JD, Papaioannou A, Thabane L. Estimating the excess costs for patients with incident fractures, prevalent fractures, and nonfracture osteoporosis. *Osteoporos Int* 2013; 24: 581-93
- 119 Bessette L, Jean S, Lapointe-Garant MP, Belzile EL, Davison KS, Ste-Marie LG, Brown JP. Direct medical costs attributable to peripheral fractures in Canadian post-menopausal women. *Osteoporos Int* 2012; 23: 1757-68
- 120 Kim SY, Schneeweiss S, Liu J, Daniel GW, Chang CL, Garneau K, Solomon DH. Risk of osteoporotic fracture in a large population-based cohort of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2010; 12: R154
- 121 Vis M, Haavardsholm EA, Boyesen P, Haugeberg G, Uhlig T, Hoff M, Woolf A, Dijkmans B, Lems W, Kvien TK. High incidence of vertebral and non-vertebral fractures in the OSTRAL cohort study: a 5-year follow-up study in postmenopausal women with rheumatoid arthritis. *Osteoporos Int* 2011; 22: 2413-19
- 122 Kanis JA, Johnell O, Oden A, Johansson H, McCloskey E. FRAX and the assessment of fracture probability in men and women from the UK. *Osteoporos Int* 2008; 19: 385-97
- 123 Vinet E, Kuriya B, Widdifield J, Bernatsky S. Rheumatoid arthritis disease severity indices in administrative databases: a systematic review. *J Rheumatol* 2011; 38: 2318-25
- 124 Leslie WD, Morin SN, Lix LM. Rate of bone density change does not enhance fracture prediction in routine clinical practice. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 1211-18
- 125 Roussy JP, Bessette L, Bernatsky S, Rahme E, Lachaine J. Rates of non-vertebral osteoporotic fractures in rheumatoid arthritis and postfracture osteoporosis care in a period of evolving clinical practice guidelines. *Calcif Tissue Int* 2014; 95: 8-18

- 126 Papaioannou A, Kennedy CC, Ioannidis G, Sawka A, Hopman WM, Pickard L, Brown JP, Josse RG, Kaiser S, Anastassiades T, Goltzman D, Papadimitropoulos M, Tenenhouse A, Prior JC, Olszynski WP, Adachi JD. The impact of incident fractures on health-related quality of life: 5 years of data from the Canadian Multicentre Osteoporosis Study. *Osteoporos Int* 2009; 20: 703-14
- 127 Jean S, Bessette L, Belzile EL, Davison KS, Candas B, Morin S, Dodin S, Brown JP. Direct medical resource utilization associated with osteoporosis-related nonvertebral fractures in postmenopausal women. *J Bone Miner Res* 2013; 28: 360-371
- 128 Grossman JM, Gordon R, Ranganath VK, Deal C, Caplan L, Chen W, Curtis JR, Furst DE, McMahon M, Patkar NM, Volkman E, Saag KG. American College of Rheumatology 2010 recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2010; 62: 1515-26
- 129 Fraser LA, Leslie WD, Targownik LE, Papaioannou A, Adachi JD. The effect of proton pump inhibitors on fracture risk: report from the Canadian Multicenter Osteoporosis Study. *Osteoporos Int* 2013; 24: 1161-68
- 130 Eom CS, Lee HK, Ye S, Park SM, Cho KH. Use of selective serotonin reuptake inhibitors and risk of fracture: a systematic review and meta-analysis. *J Bone Miner Res* 2012; 27: 1186-95
- 131 Lyngstad-Brechan MA, Tauboll E, Nakken KO, Gjerstad L, Godang K, Jemtland R, Bollerslev J. Reduced bone mass and increased bone turnover in postmenopausal women with epilepsy using antiepileptic drug monotherapy. *Scand J Clin Lab Invest* 2008; 68: 759-66
- 132 Buehring B, Viswanathan R, Binkley N, Busse W. Glucocorticoid-induced osteoporosis: an update on effects and management. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 132: 1019-30

- 133 Sampalis JS, Adachi JD, Rampakakis E, Vaillancourt J, Karellis A, Kindundu C. Long-term impact of adherence to oral bisphosphonates on osteoporotic fracture incidence. *J Bone Miner Res* 2012; 27: 202-10
- 134 Huot L, Couris CM, Tainturier V, Jaglal S, Colin C, Schott AM. Trends in HRT and anti-osteoporosis medication prescribing in a European population after the WHI study. *Osteoporos Int* 2008; 19: 1047-54
- 135 Public Health Agency of Canada: The Canadian Chronic Disease Surveillance System. Accessed July 2013. Available at [www.phac-aspc.gc.ca/surveillance-eng.php]
- 136 Bernatsky S, Feldman D, Shrier I, Toupin K, Haggerty J, Tousignant P, Zummer M. Care pathways in early rheumatoid arthritis. *Can Fam Physician* 2006; 52: 1444-45
- 137 Delaurier A, Bernatsky S, Baron M, Legare J, Feldman DE. Wait times for rheumatology consultation: is rheumatoid arthritis prioritized? *J Clin Rheumatol* 2012; 18: 341-44
- 138 Bernatsky S, Feldman D, De CM, Haggerty J, Tousignant P, Legare J, Zummer M, Meagher T, Mill C, Roper M, Lee J. Optimal care for rheumatoid arthritis: a focus group study. *Clin Rheumatol* 2010; 29: 645-57
- 139 Laliberte MC, Perreault S, Dragomir A, Goudreau J, Rodrigues I, Blais L, Damestoy N, Corbeil D, Lalonde L. Impact of a primary care physician workshop on osteoporosis medical practices. *Osteoporos Int* 2010; 21: 1471-85
- 140 Bessette L, Davison KS, Jean S, Roy S, Ste-Marie LG, Brown JP. The impact of two educational interventions on osteoporosis diagnosis and treatment after fragility fracture: a population-based randomized controlled trial. *Osteoporos Int* 2011; 22: 2963-72

- 141 Roux S, Beaulieu M, Beaulieu MC, Cabana F, Boire G. Priming primary care physicians to treat osteoporosis after a fragility fracture: an integrated multidisciplinary approach. *J Rheumatol* 2013; 40: 703-11
- 142 Haaland DA, Cohen DR, Kennedy CC, Khalidi NA, Adachi JD, Papaioannou A. Closing the osteoporosis care gap: increased osteoporosis awareness among geriatrics and rehabilitation teams. *BMC Geriatr* 2009; 9: 28
- 143 Majumdar SR, McAlister FA, Johnson JA, Bellerose D, Siminoski K, Hanley DA, Qazi I, Lier DA, Lambert RG, Russell AS, Rowe BH. Interventions to increase osteoporosis treatment in patients with 'incidentally' detected vertebral fractures. *Am J Med* 2012; 125: 929-36
- 144 Sale JE, Beaton DE, Elliot-Gibson VI, Bogoch ER, Ingram J. A postfracture initiative to improve osteoporosis management in a community hospital in ontario. *J Bone Joint Surg Am* 2010; 92: 1973-80
- 145 Beaton DE, Sujic R, McIlroy BK, Sale J, Elliot-Gibson V, Bogoch ER. Patient perceptions of the path to osteoporosis care following a fragility fracture. *Qual Health Res* 2012; 22: 1647-58
- 146 Gaboury I, Corriveau H, Boire G, Cabana F, Beaulieu MC, Dagenais P, Gosselin S, Bogoch E, Rochette M, Filiatrault J, Laforest S, Jean S, Fansi A, Theriault D, Burnand B. Partnership for fragility bone fracture care provision and prevention program (P4Bones): study protocol for a secondary fracture prevention pragmatic controlled trial. *Implement Sci* 2013; 8: 10
- 147 Crandall CJ, Merkin SS, Seeman TE, Greendale GA, Binkley N, Karlamangla AS. Socioeconomic status over the life-course and adult bone mineral density: the Midlife in the U.S. Study. *Bone* 2012; 51: 107-13

- 148 Vaidya SV, Ekbote VH, Khadilkar AV, Chiplonkar SA, Pillay D, Divate U. Bone status of women over 40 years of age from two socioeconomic strata. *Endocr Res* 2012; 37: 25-34
- 149 Court-Brown CM, Aitken SA, Duckworth AD, Clement ND, McQueen MM. The relationship between social deprivation and the incidence of adult fractures. *J Bone Joint Surg Am* 2013; 95: e321-e327
- 150 Crandall CJ, Han W, Greendale GA, Seeman T, Tepper P, Thurston R, Karvonen-Gutierrez C, Karlamangla AS. Socioeconomic status in relation to incident fracture risk in the Study of Women's Health Across the Nation. *Osteoporos Int* 2014; 25: 1379-88

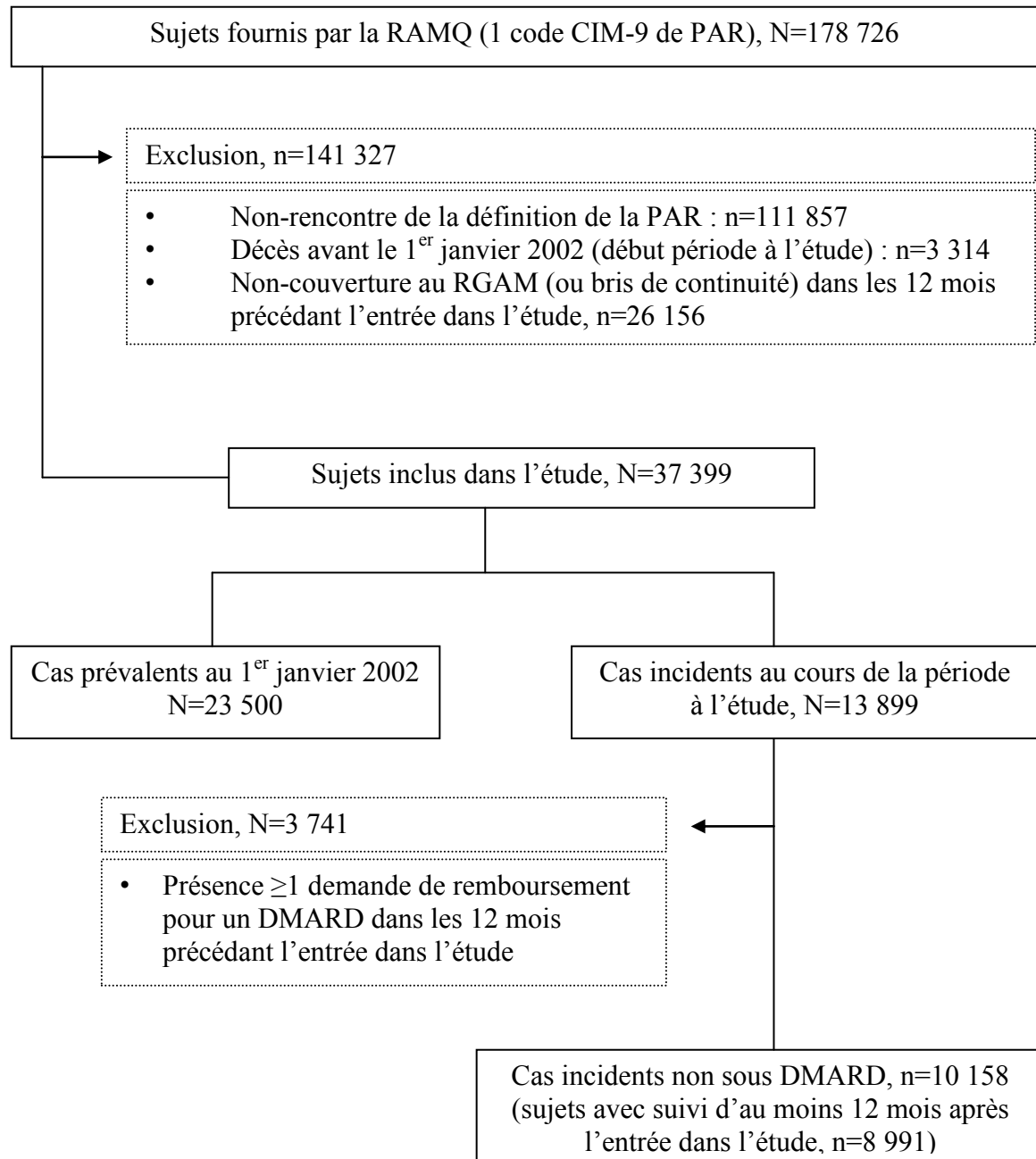
ANNEXE 1. Polyarthrite rhumatoïde, codes diagnostiques

Polyarthrite rhumatoïde

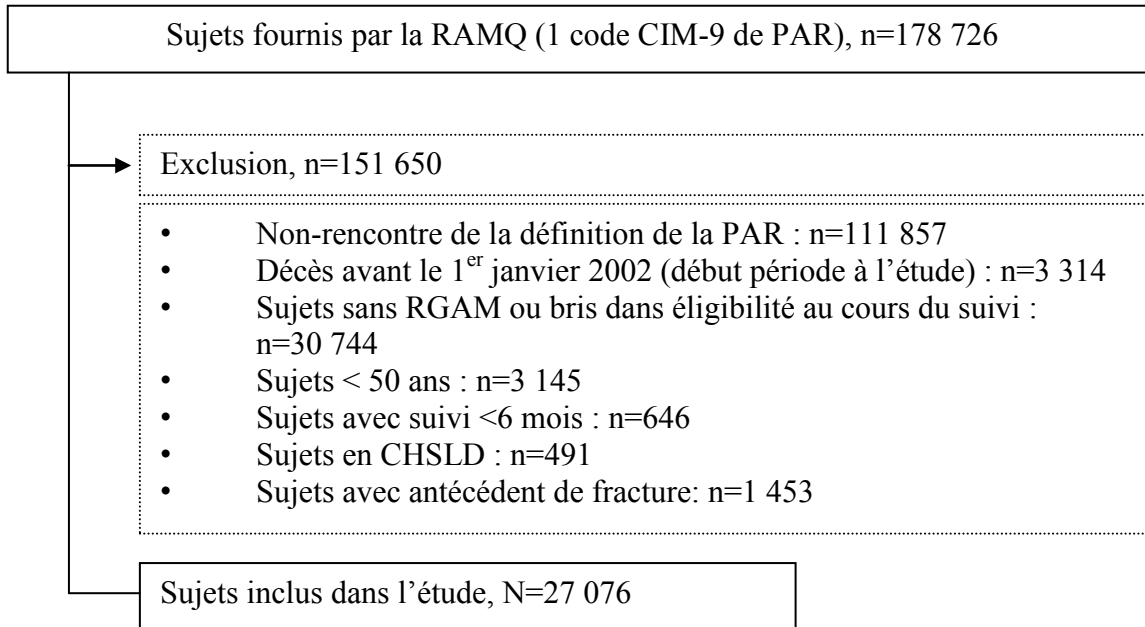
CIM-9 : 7140, 7141, 7142, 7143, 7144, 7148, 7149

CIM-10 : M050, M051, M052, M053, M054, M055, M056, M057, M058, M059, M060,
M061, M062, M063, M064, M068, M069, M080, M082, M083, M084, M088

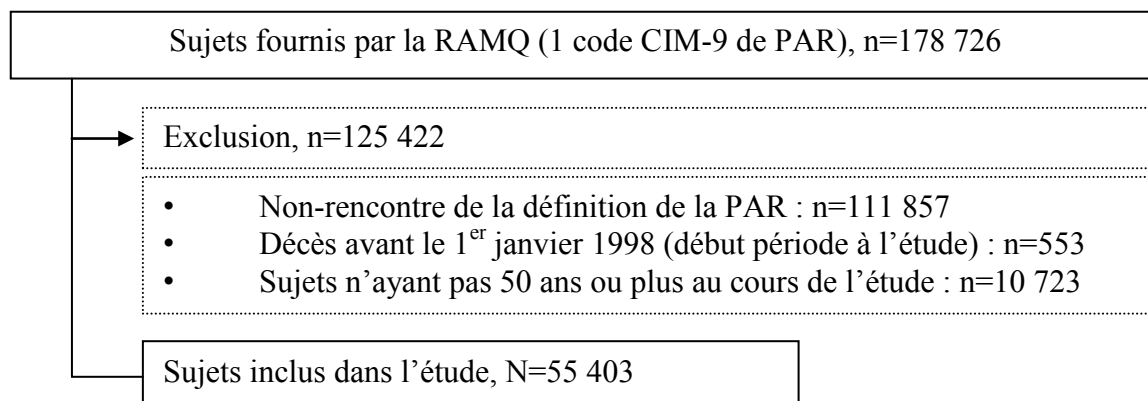
ANNEXE 2. Sélection des sujets, étude 1



ANNEXE 3. Sélection des sujets, étude 2

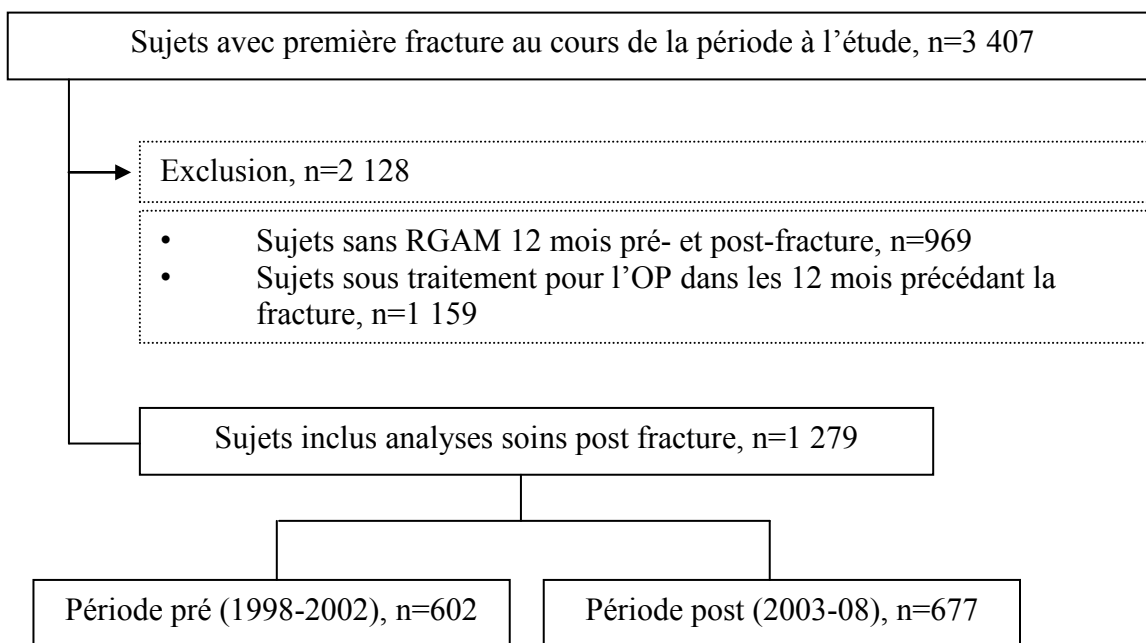


ANNEXE 4. Sélection des sujets, étude 3



Sujets PAR prévalents et couverts par RGAM dans chaque intervalle à l'étude

<u>Q1 98</u>	<u>Q2 98</u>	<u>Q3 98</u>	<u>Q4 98</u>	<u>Q1 99</u>	<u>Q2 99</u>	<u>Q3 99</u>	<u>Q4 99</u>	<u>Q1 00</u>	<u>Q2 00</u>	<u>Q3 00</u>	<u>Q4 00</u>
12 126	12 933	13 770	14 534	15 179	15 916	16 618	17 314	17 384	17 965	18 531	19 073
<u>Q1 01</u>	<u>Q2 01</u>	<u>Q3 01</u>	<u>Q4 01</u>	<u>Q1 02</u>	<u>Q2 02</u>	<u>Q3 02</u>	<u>Q4 02</u>	<u>Q1 03</u>	<u>Q2 03</u>	<u>Q3 03</u>	<u>Q4 03</u>
19 453	19 966	20 476	20 930	21 343	21 800	22 657	22 684	23 026	23 471	23 797	24 198
<u>Q1 04</u>	<u>Q2 04</u>	<u>Q3 04</u>	<u>Q4 04</u>	<u>Q1 05</u>	<u>Q2 05</u>	<u>Q3 05</u>	<u>Q4 05</u>	<u>Q1 06</u>	<u>Q2 06</u>	<u>Q3 06</u>	<u>Q4 06</u>
24 542	25 008	25 463	25 875	26 255	26 625	26 964	27 390	27 753	28 174	28 528	28 937
<u>Q1 07</u>	<u>Q2 07</u>	<u>Q3 07</u>	<u>Q4 07</u>	<u>Q1 08</u>	<u>Q2 08</u>	<u>Q3 08</u>	<u>Q4 08</u>				
29 251	29 579	29 900	30 175	30 527	30 828	31 013	31 204				



ANNEXE 5. Médicaments inclus dans les études

Classe de médicament	Agents
<u>DMARD biologiques</u>	étanercept, infliximab, adalimumab, abatacept, anakinra, rituximab
<u>DMARD synthétiques</u>	méthotrexate, hydroxychloroquine, sulfasalazine, léflunomide, azathioprine, cyclosporine, pénicillamine, aurothiomalate, aurothioglucose, cyclophosphamide
<u>Biphosphonates</u>	étidronate, alendronate, risédronate
<u>AINS</u>	rofécoxib, valdecoxib, lumiracoxib, célécoxib, diclofénac (potassique ou sodique), diclofénac sodique/misoprostol, diflunisal, étodolac, flurbiprofène, ibuprofène, indométhacine, kétoprofène, méloxicam, nabumétone, naproxène, piroxicam, sulindac, ténoxicam, tiaprofénique (acide), méfénamique (acide), phénylbutazone, salsalate, tolmétine
<u>Opioides</u>	codéine (base et sulfate, phosphate de), fentanyl, hydromorphone (chlorhydrate d'), mépéridine (chlorhydrate de), méthadone (chlorhydrate de), morphine (chlorhydrate ou sulfate de), oxycodone (chlorhydrate d'), butorphanol (tartrate de), pentazocine (chlorhydrate de, lactate de), acétaminophène/codéine (phosphate de)
<u>Anxiolytiques</u>	benzodiazépine, buspirone, chloral (hydrate de), hydroxyzine, prométhazine
<u>Antidépresseurs</u>	amitriptyline, amoxapine, bupropion, citalopram, clomipramine, désipramine, doxépine, fluoxépine, fluvoxamine, imipramine, maprotiline, mirtazapine, moclobémide, néfazodone, nortriptyline, paroxétine, phénelzine, sertraline, tranylcypromine, trazodone, trimipramine, venlafaxine, L-tryptophane

<u><i>Antipsychotiques</i></u>	chlorpromazine, clozapine, flupenthixol, fluphénazine, fluspirilène, halopéridol, loxapine, mésoridazine, méthotriméprazine, olanzapine, péricyazine, perphénazine, pimozide, pipotiazine, prochlorpérazine, promazine, quétiapine, rispéridone, thiopropérazine, thioridazine, thiothixène, trifluopérazine, zuclopenthixol
<u><i>IPP</i></u>	pantoprazole, oméprazole, ésoméprazole, lansoprazole, rabéprazole
<u><i>Anticonvulsivants</i></u>	phénobarbital, primidone, phénytoïne, succinimides, carbamazépine, divalproex, gabapentine, lamotrigine, lévétiracétam, prégabaline, topiramate, valproate sodique, valproïque acide, vigabatrin

ANNEXE 6. Supplément en ligne de la publication intitulée *Rheumatoid arthritis pharmacotherapy and predictors of disease-modifying anti-rheumatic drug initiation in the early years of biologic use in Quebec, Canada*

Table S1. Number of RA patients by category of drug use: cross-sectional analysis with prevalent RA subjects

	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008
Prevalent RA subjects ^a	24,355	25,178	26,081	26,851	27,572	27,985	27,866
No treatment ^b	6,823	7,252	7,846	8,722	9,009	9,060	9,116
Non-DMARD	7,444	7,418	7,296	6,780	6,936	6,983	6,678
corticosteroid	2,385	2,386	2,333	2,339	2,422	2,435	2,337
NSAID	4,751	4,466	4,044	3,088	3,050	2,982	2,761
opioid	1,091	1,225	1,363	1,415	1,439	1,512	1,442
acetaminophen	1,957	1,971	2,111	2,213	2,372	2,484	2,490
<u>Traditional DMARD (DMARD-t)</u>	10,085	10,062	10,316	10,488	10,486	10,606	10,559
<i>Monotherapy</i>	7,697	7,697	7,774	7,805	7,718	7,758	7,587
MTX	3,972	3,988	4,052	4,132	4,133	4,127	4,120
HCQ	2,802	2,849	2,918	2,918	2,902	2,965	2,845
SSZ	279	270	260	262	249	253	257
LEF	170	182	186	176	148	139	131
others	474	408	358	317	286	274	234
<i>Dual Therapy</i>	2,195	2,203	2,398	2,516	2,590	2,672	2,769
MTX + DMARD-t	1,903	1,905	2,097	2,226	2,315	2,406	2,477
MTX + HCQ	1,567	1,595	1,813	1,935	2,030	2,137	2,211
MTX + SSZ	158	157	157	174	172	173	176
MTX + LEF	68	69	51	54	56	51	51
non-MTX	292	298	301	290	275	266	292
<i>Triple therapy</i>	193	162	144	167	178	176	203
MTX + 2 DMARD-t	182	150	139	161	166	165	192
MTX + SSZ + HCQ	120	104	101	122	120	125	148
3 DMARDs non-MTX	11	12	5	6	12	11	11
<u>Biologic DMARD</u>	3	446	623	861	1,141	1,336	1,513
<i>Monotherapy</i>	2	108	150	201	294	364	420
etanercept	1	81	118	157	199	236	244
infliximab	1	28	33	42	59	71	81
adalimumab	0	0	0	2	39	49	80
abatacept	0	0	0	0	0	8	18

rituximab	0	0	0	0	0	0	0
anakinra	0	0	0	0	0	1	0
<i>Combination with MTX</i>	0	180	245	344	439	493	539
etanercept	0	84	135	196	224	244	230
infliximab	0	96	111	141	156	151	155
adalimumab	0	0	0	7	63	92	124
abatacept	0	0	0	0	0	7	24
rituximab	0	0	0	0	0	1	5
anakinra	0	0	0	0	0	2	4
<i>Combination with 1 non-MTX DMARD-t</i>	1	62	93	138	160	179	190
<i>Combination with ≥ 2 DMARD-t</i>	0	96	135	178	248	300	364

^a As of November 1 of each study year

^b No treatment means no traditional or biologic DMARDs, and no non-DMARD drugs (oral corticosteroids, NSAIDs, opioids, acétaminophène)