

Université de Montréal

**Impact de la non-adhésion aux statines sur la survenue
d'événements coronariens en prévention primaire dans
un contexte réel d'utilisation**

par

Marie-Hélène Bouchard

Médicaments et Santé des Populations

Faculté de Pharmacie

Mémoire présenté à la Faculté des études supérieures
en vue de l'obtention du grade de Maîtrise
en Sciences Pharmaceutiques
option Médicaments et Santé des Populations

Juin 2005

© Marie-Hélène Bouchard, 2005



QV

705

U58

2006

V. 009

AVIS

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

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

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

NOTICE

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

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

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

Université de Montréal
Faculté des études supérieures

Ce mémoire intitulé :

**Impact de la non-adhésion aux statines sur la survenue d'événements coronariens en
prévention primaire dans un contexte réel d'utilisation**

présenté par :
Marie-Hélène Bouchard

a été évalué par un jury composé des personnes suivantes :

Lucie Blais, PhD, président-rapporteur
Sylvie Perreault, PhD, directeur de recherche
Yola Moride, PhD, membre du jury

Résumé

Contexte: Selon les études cliniques, les statines réduisent la mortalité et la morbidité cardiovasculaire après une à deux années d'utilisation. Les études observationnelles ont démontré qu'après une année, moins de 40% des patients prennent $\geq 80\%$ des doses prescrites et qu'environ la moitié des patients ont cessé leur traitement 6 mois après avoir débuté le traitement.

Objectifs: Évaluer l'impact de l'adhésion aux statines sur la survenue d'événements coronariens (CAD) non fatals.

Méthode: Un devis cas-témoin niché dans une cohorte de 20 543 patients a été utilisé pour répondre à l'objectif de l'étude. La cohorte a été créée à partir des bases de données d'assurance médicaments et maladie de la RAMQ. Tous les patients âgés entre 50 et 64 ans sans antécédent de maladie cardiovasculaire qui débutaient une statine entre 1998 et 2000 étaient éligibles. Chaque cas de CAD a été apparié à 20 témoins ayant au moins le même temps de suivi que les cas. L'adhésion était calculée par le pourcentage de journées où le patient prenait une statine et était catégorisée en $\geq 80\%$ et $< 80\%$. Les analyses ont été faites avec une régression logistique ajustée pour l'âge, le sexe, le statut socioéconomique, le diabète et l'hypertension.

Résultats: Au moment de l'initiation du traitement, l'âge moyen des patients était de 58 ans, 45% étaient hypertendus et 19% étaient diabétiques. La cohorte était composée à 37% d'hommes. Parmi les patients suivis pendant au moins une année, l'adhésion $\geq 80\%$ diminue le risque de CAD de 18% comparativement à l'adhésion $< 80\%$ (HR: 0,82; 0,69-0,98). Le sexe masculin (HR: 1,34; 1,13-1,60), le statut socio-économique (HR: 1,24; 1,04-1,48) et l'hypertension (HR: 1,78; 1,49-2,13) sont des facteurs de risque de CAD non fatals.

Conclusion: Nos résultats démontrent que les patients utilisant plus de 80% des doses prescrites pendant au moins une année bénéficient du traitement avec une statine.

Mots-clés: Dyslipidémies, hypolipémiants, inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, prévention primaire, pharmacoépidémiologie, efficacité en situation réelle, infarctus du myocarde, cas-témoin nichée dans une cohorte, bases de données administratives

Abstract

Aim: Clinical trials have demonstrated that statins can reduce cardiovascular morbidity and mortality after 1 to 2 years of continuous treatment. Observational studies have demonstrated that fewer than 40% of patients take $\geq 80\%$ of their prescribed doses one year after starting therapy and that less than the half of patients discontinue their medication within 6 months of starting the therapy.

Objective: To evaluate the impact of statin adherence on nonfatal coronary artery disease (CAD).

Methods: A cohort of 20,543 patients was reconstructed using the RAMQ databases. All patients aged 50 to 64 years, free of cardiovascular disease, and newly treated with statins between 1998 and 2000 were eligible. A nested case-control design was used to study nonfatal CAD. Every case was matched with 20 controls randomly selected. Adherence was calculated by the percentage of days on which a statin was available and classified as $\geq 80\%$ or $< 80\%$ of the prescribed doses. Hazard ratios (HR) of nonfatal CAD were determined through a conditional logistic regression adjusted for age, sex, socioeconomic status, diabetes, and hypertension.

Results: At treatment initiation, the mean age of subjects was 58 years old, 45% had hypertension, and 19% had diabetes. The proportion of men in the cohort was 37%. Among patients followed for more than one year, adherence $\geq 80\%$ was associated with less nonfatal CAD (HR: 0.82; 0.69-0.98) as compared to adherence $< 80\%$. In the multivariate model, men (HR: 1.34; 1.13-1.60), welfare recipients (HR: 1.24; 1.04-1.48), and hypertension (HR: 1.78; 1.49-2.13) were risk factors for CAD.

Conclusion: Our results show that patients who filled more than 80% of the doses during at least one year start to achieve reduction in nonfatal CAD event.

Keywords: Dyslipidemia, lipid-lowering drugs, statins, adherence, coronary artery disease (CAD), pharmacoepidemiology, effectiveness, nested case-control, databases

Table des matières

Liste des tableaux	vii
Liste des figures	viii
Remerciements	iv
Introduction	1
État des connaissances	3
1. PRÉVALENCE	4
2. FACTEURS DE RISQUE DE MALADIES CORONARIENNES	4
2.1 <i>Antécédents d'événements cardiovasculaires</i>	6
2.2 <i>Habitudes de vie</i>	6
2.3 <i>Histoire familiale de maladie cardiovasculaire</i>	7
2.4 <i>Les comorbidités</i>	7
2.5 <i>Sexe et ménopause</i>	8
2.6 <i>Statut socio-économique</i>	9
3. EFFICACITÉ DES STATINES DANS LES ÉTUDES CLINIQUES	10
3.1 <i>Prévention primaire</i>	10
3.2 <i>Prévention secondaire</i>	15
3.3 <i>Méta-analyse de prévention primaire et secondaire</i>	18
4. OBSERVANCE	19
4.1 <i>L'observance dans les études cliniques</i>	21
4.2 <i>L'observance dans un contexte réel d'utilisation</i>	22
5. IMPACT DE L'INOBSERVANCE SUR LES RÉSULTATS CLINIQUES	25
6. LES DÉTERMINANTS DE L'OBSERVANCE	27
7. LES BIAIS DES ÉTUDES PHARMACOÉPIDÉMIOLOGIQUES	28
7.1 <i>Biais de sélection</i>	29
7.2 <i>Biais d'information</i>	30
7.3 <i>Biais de confusion</i>	32
7.4 <i>Modificateur d'effet</i>	33

Méthodologie	34
1. OBJECTIFS DE LA RECHERCHE	35
1.1 <i>Objectif spécifique</i>	35
1.2 <i>Objectifs secondaires</i>	35
2. SOURCE DES DONNÉES.....	35
3. DÉFINITION DE LA COHORTE.....	36
4. DEVIS DE L'ÉTUDE.....	38
4.1 <i>Étude cas-témoin nichée dans une cohorte</i>	39
4.2 <i>Justification du choix du devis</i>	39
5. CRITÈRES D'ÉVALUATION (VARIABLE DÉPENDANTE)	39
6. EXPOSITION (VARIABLE INDÉPENDANTE)	40
7. COVARIABLES	41
8. ANALYSES STATISTIQUES	42
9. CALCUL DE LA TAILLE D'ÉCHANTILLON ET DE LA PUISSANCE STATISTIQUE	43
10. CONSIDÉRATIONS ÉTHIQUES.....	46
Article	47
Discussion	74
<i>Validité interne</i>	76
<i>Validité externe</i>	86
Conclusion	89
Bibliographie	92

Liste des tableaux

Tableau I : Incidence annuelle d'hospitalisation chez les 50 - 64 ans.....	iv
Tableau II : Taille d'échantillon nécessaire pour mesurer l'objectif principal.....	v
Tableau III : Taille d'échantillon nécessaire pour mesurer l'objectif principal.....	vi
Tableau IV : Caractéristiques des patients de la cohorte en fonction du temps de suivi....	vii
Tableau V : Caractéristiques de base de la cohorte et des grandes études cliniques.....	viii

Liste des figures

Figure 1: Devis d'une étude cas-témoin nichée dans une cohorte.....i

Liste des sigles et des abréviations

4S, Scandinavian Simvastatin Survival Study

AFCAP/TexCAPs, Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study

ALLHAT, Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial

ASCOT, Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial

AVC, accident vasculaire cérébral

CAD, coronary artery disease ou maladie coronarienne

CARDS, Collaborative Atorvastatin Diabetes Study

CARE, Cholesterol And Recurrent Events

ECG, électrocardiogramme

HDL, High density cholesterol

HPS, Heart Protection Study

HMG-CoA réductase, Hydroxy-méthyl-glutaryl-coenzyme A réductase

HMO, Health Maintenance Organization

HRT, Hormonothérapie substitutive de remplacement

IM, infarctus du myocarde

LDL, low-density cholesterol

LIPID, Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease

MCV, maladie cardiovasculaire

mmol/L, Millimole par litre

NCEP ATP III, National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel

PAAD, Pharmaceutical Assistance to the Aged and Disabled

PAD, Peripheral Artery Disease ou maladie artérielle périphérique

RAMQ, Régie de l'assurance maladie du Québec

WOSCOP, West of Scotland Coronary Prevention Study

Remerciements

J'aimerais tout d'abord remercier ma directrice de recherche, le Docteur Sylvie Perreault, pour m'avoir donné la chance de travailler sur ce projet de maîtrise. Merci de m'avoir encadrée et encouragée tout au long des deux dernières années. J'aimerais aussi souligner sa disponibilité, sa générosité et son incroyable énergie. Sylvie m'a permis de découvrir à quel point la recherche en pharmacoépidémiologie était passionnante et m'a fait réaliser que je voulais en faire ma carrière. Merci aussi pour les bourses d'étude qui m'ont permis de me concentrer pleinement sur le projet de recherche.

J'ai eu la chance d'avoir aussi bien été entourée académiquement que personnellement. Ainsi, les gens qui ont gravité autour de moi au cours des deux dernières années ont été d'une inimaginable importance. Merci à tous ceux que j'ai rencontrés grâce à la maîtrise et qui sont devenus mes amis. Merci à Alice Dragomir pour son talent, son intelligence, sa créativité et son aide constante du début à la fin. Sans elle, ce projet de recherche n'aurait pas été le même. Merci aux étudiants du département qui ont toujours été présents à mes côtés et avec qui j'ai partagé plus d'un fou rire. Merci à Pascale, Julie, Jean-Michel et David sans qui l'expérience n'aurait pas été aussi agréable.

Merci aux membres de mon comité aviseur, Docteur Anick Bérard et Docteur Danielle Pilon, pour leurs commentaires et leur temps.

Merci aux *Instituts de Recherche en Santé du Canada* qui financent le grand projet dans lesquelles s'inscrit cette maîtrise.

Merci à mes parents qui sont toujours là, qui m'encouragent et qui continuent de s'inquiéter pour moi. Merci aussi à mon frère, Julien, pour sa post-modernité et sa vision des choses. Et finalement, merci à tous mes amis pour leur inébranlable support.

Un chapitre important maintenant terminé.

Introduction

Les maladies cardiovasculaires (MCV) sont la cause de décès d'un Canadien sur trois; les cardiopathies ischémiques, d'un Canadien sur cinq.[1] Ces données sur la mortalité ne laissent voir qu'un aspect de cet important problème de santé publique. En effet, au Canada, 6% des adultes et 25% des personnes de plus de 70 ans déclarent vivre avec une maladie cardiaque. *Santé Canada* évalue les coûts directs et indirects des maladies cardiovasculaires (MCV) à 18 473 millions de dollars, soit 12% du coût total associé à l'ensemble des maladies.[1] L'impact social et économique est énorme.

Les dyslipidémies, l'hypertension artérielle, le diabète, l'obésité, la sédentarité et le tabagisme constituent les principaux facteurs de risque de MCV.[2, 3] Quatre-vingt pour cent des adultes présenteraient au moins un de ces facteurs et 10% en cumuleraient plus de trois.[1] En plus de modifier les habitudes de vie, on doit souvent recourir à la pharmacothérapie pour diminuer les risques de MCV. Chez les patients dyslipidémiques, les inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, ou statines, constituent l'outil thérapeutique le plus fréquemment utilisé. Les statines modifient le profil lipidique en jouant principalement sur la réduction du cholestérol LDL, un marqueur intermédiaire de maladie athérosclérotique. Les bénéfices des statines sont présents chez les patients avec ou sans antécédent de maladie coronarienne.[6-11] De nombreuses études cliniques ont prouvé que les statines diminuaient l'incidence d'événements coronariens et la mortalité chez les patients les ayant utilisé pendant au moins une année.[4, 5]

Malheureusement, plusieurs études mesurant la persistance et l'adhésion au traitement avec les statines signalent que ces médicaments ne sont pas utilisés de façon optimale dans la population.[12-14] Les études canadiennes et états-uniennes faites sur ce sujet dressent un tableau plutôt noir de la situation. Des données ontariennes démontrent que la persistance au traitement était de 36% en prévention secondaires et de 25% en prévention primaire deux ans après le début de la thérapie.[13] Des résultats similaires ont été observés au Québec où seulement 35% des patients sans antécédent de MCV prenaient encore leur statine trois ans après le début de la thérapie.[14] Quant à l'adhésion, elle se situe autour de 60% un an après que les patients aient débuté leur thérapie.[12, 15] À l'heure actuelle, aucune étude n'a évalué l'impact de la non-adhésion aux statines sur l'incidence d'événements coronariens.

Il est bien évident qu'il ne suffit pas qu'un médicament soit prescrit pour qu'il soit efficace. En effet, le patient doit être adhérent et persistant à sa thérapie pour en retirer des bénéfices cliniques. Il a été démontré que l'effet des hypolipémiants sur le profil lipidique est beaucoup plus important dans les essais cliniques que dans la réalité.[16] En autres choses, il importe de connaître les conséquences de cette non-adhésion. Il s'avère donc essentiel de mesurer l'impact de la non-adhésion aux statines sur l'incidence d'événements coronariens (CAD) non fatals dans un contexte réel d'utilisation. La présente étude se penche sur sur cette question d'intérêt médical et public. Pour ce faire, nous avons ciblé une population âgée entre 50 et 64 ans n'ayant pas d'antécédent de MCV. Un devis cas-témoin niché dans une cohorte a été utilisé pour répondre à l'objectif principal de l'étude.

État des connaissances

1. PRÉVALENCE

Les dernières recommandations canadiennes sur la prise en charge des dyslipidémies et la prévention des MCV soulignent qu'il est impératif d'implanter des mesures préventives visant à réduire les coûts et à améliorer la santé de la population.[17] Les MCV sont responsables de 37% de tous les décès et demeurent la principale cause de mortalité au Canada. Les Canadiens sont à haut risque de maladies cardiovasculaires en raison d'une forte prévalence des facteurs de risque dans la population. En effet, quatre-vingt pour cent des Canadiens entre 20 et 60 ans présentent au moins un des facteurs suivants : dyslipidémies, hypertension artérielle, diabète, obésité, sédentarité ou tabagisme. Selon les *Enquêtes de Santé Cardiovasculaire* de 1985 à 1991, 45% des hommes et 43% des femmes avaient un taux plasmatique de cholestérol supérieur à la valeur maximale recommandée, soit 5,2 mmol/L.[1]

2. FACTEURS DE RISQUE DE MALADIES CORONARIENNES

Le risque de maladie coronarienne est défini par un ensemble de facteurs. Les lignes directrices pour la gestion des dyslipidémies et la prévention des MCV se basent sur les tables du NCEP ATP III pour établir le risque d'événements coronariens.[17] Trois niveaux de risque sont reconnus par les lignes directrices canadiennes : élevé, modéré et faible. En plus des patients asymptomatiques ayant un risque d'événement à dix ans supérieur à 20%, la catégorie à haut risque comprend les patients ayant une maladie coronarienne établie, une maladie vasculaire cérébrale ou périphérique, une maladie rénale chronique ou un diabète mellitus.[17]

L'étude cas-témoin *Interheart* a cherché à clarifier et à quantifier l'effet de certains facteurs sur le risque de maladies coronariennes.[3] L'étude a été conduite à travers 52 pays et regroupait 12 461 cas de premier infarctus du myocarde et 14 637 témoins. Les neuf facteurs de risque suivants ont été évalués : tabagisme, dyslipidémie, hypertension artérielle et diabète déclarés par le patient, obésité, diète, sédentarité, consommation d'alcool et caractéristiques psychosociales. Le risque attribuable dans la population (RAP) de la combinaison de ces neuf facteurs était de 90%. Le RAP représente la proportion de cas imputables à l'exposition (facteurs de risque) sur l'ensemble de la population étudiée. Les facteurs de risque les plus importants étaient le tabagisme (OR : 2,87), les

dyslipidémies (OR : 3,25), le diabète (OR : 2,37), les caractéristiques psychosociales (OR : 2,67) et l'hypertension (OR : 1,91). Ces rapports de cote sont ajustés pour les autres confondants. Comme marqueur de désordre lipidique, les auteurs ont utilisé le ratio d'apolipoprotéines, lequel reflète le nombre total de molécules athérogéniques en circulation. Il est à noter que les rapports de cote associés à certains facteurs de risque varient en fonction du sexe. Comparativement aux hommes, un risque plus important est associé au diabète et à l'hypertension et un plus grand effet protecteur est associé à l'exercice et à l'alcool chez les femmes. Le risque d'infarctus du myocarde est effectivement plus important chez les hommes de plus de 55 ans et les femmes de plus de 65 ans que chez les gens du même sexe moins âgés. Finalement, les résultats démontrent que les facteurs de risque les plus importants sont présents dans toutes les régions du monde et à travers tous les groupes ethniques. La consommation quotidienne de fruits et de légumes, une activité physique régulière et le fait de ne pas fumer pourraient réduire les risques d'infarctus du myocarde de 75% comparativement aux fumeurs sédentaires ne consommant pas de façon quotidienne la portion recommandée de fruits et de légumes. L'impact de ces facteurs est donc très important.

The Copenhagen City Heart Study est une étude de cohorte prospective ayant suivi 12 000 patients pendant 21 ans.[2] L'objectif de cette étude était d'établir l'importance relative de divers facteurs de risques coronariens chez les Européens n'ayant pas d'antécédent de maladie coronarienne. Tous les facteurs de risque (tabagisme, hypertension, diabète, hypercholestérolémie, hypertriglycémie, obésité, aucune prise quotidienne d'alcool, sédentarité, revenus moyens ou bas et faible niveau de scolarisation) ont été définis par des variables dichotomiques. Les variables suivantes étaient associées aux maladies coronariennes chez les hommes et les femmes : diabète, hypertension, tabagisme, sédentarité, aucune consommation d'alcool, hypercholestérolémie et obésité. Il est à noter que dans cette étude, l'hypertriglycémie était un facteur de risque pour les hommes mais non pour les femmes. Chez les hommes, lorsqu'on ajuste pour l'âge, les principaux facteurs de risque de maladies coronariennes sont le diabète (RR : 1,69; 1,35-2,12), l'hypertension (RR : 1,46; 1,30-1,64), le tabagisme (RR : 1,41; 1,24-1,60) et la sédentarité (RR : 1,28; 1,13-1,47). L'hypercholestérolémie arrive au sixième rang (RR : 1,22; 1,09-1,36). Chez les femmes, les principaux facteurs de risque sont le diabète (RR :

2,74; 1,99-3,8), le tabagisme (RR : 2,02; 1,75-2,33), l'hypertension (RR : 1,42; 1,23-1,64) et l'inactivité physique (RR : 1,36; 1,17-1,59). Comme pour les hommes, l'hypercholestérolémie arrive aussi au sixième rang (RR : 1,23; 1,06-1,43) chez les femmes. Dans cette population, le taux d'incidence de maladie coronarienne était de 2.1% par année chez les hommes âgés entre 55 et 64 ans et de 1% par année chez les femmes du même âge.

2.1 Antécédents d'événements cardiovasculaires

Les gens qui ont subi un accident vasculaire cérébral (AVC) sont deux à trois fois plus à risque d'infarctus du myocarde, d'angine et de mort subite que la population générale et neuf fois plus à risque de deuxième AVC.[18, 19] Quant aux patients ayant subi un infarctus du myocarde dans le passé, ils sont cinq à sept fois plus à risque de deuxième événement coronarien (incluant les IM fatals) et de trois à quatre fois plus à risque d'AVC.[18, 20] Au congé de l'hôpital, le taux de réinfarction à un an chez les patients ayant déjà fait un IM est de 5%.[18, 21]

Les patients avec une maladie artérielle périphérique (PAD) d'un grand vaisseau sont aussi à haut risque de décès par cause cardiovasculaire.[19, 20, 22-25] En effet, ils sont quatre fois plus à risque d'infarctus du myocarde fatal et de décès de cause coronarienne et deux à trois fois plus à risque d'AVC.[22] Dans la population générale, le taux de prévalence de la PAD est d'environ 12% et cette maladie est plus fréquente chez les gens de plus de 60 ans, les fumeurs, les diabétiques, les patients hypertendus et dyslipidémiques.[23-25] De par la nature systémique de l'athérosclérose, les patients atteints de PAD devraient être considérés en prévention secondaire pour la thérapie et ce, sans égard à leur histoire de maladie coronarienne.[25] Bien qu'il n'y ait pas assez d'évidence pour affirmer que les statines réduisent les lésions athérosclérotiques périphériques, le traitement hypolipémiant est quand même recommandé chez ces patients.[24]

2.2 Habitudes de vie

Le tabagisme augmente les risques de MCV en accélérant la progression de l'athérosclérose chez les hommes et les femmes de toutes les catégories d'âge.[26] De

plus, le tabac favorise l'agrégation plaquettaire et l'occlusion vasculaire. On estime que 20 à 30% des maladies coronariennes et que 10% des maladies vasculaires cérébrales occlusives sont causées par la cigarette.[27] Le tabagisme interagit aussi avec les autres facteurs de risque cardiovasculaire.[27] La réduction des événements coronariens est un des importants bénéfices apporté par la cessation tabagique.[26] En effet, le risque de premier infarctus du myocarde diminue dès les premières années d'abstinence pour devenir similaire, après 15 ans, à celui d'une personne n'ayant jamais fumé.[27]

En plus de constituer un facteur de risque en elle-même, l'obésité est associée au développement d'autres facteurs de risque tels que le diabète, l'hypertension et le syndrome métabolique.[17, 28] Au Canada, 31% de la population est obèse (indice de masse corporelle supérieure à 27 kg/m²).[27] La mesure de la circonférence de la taille permet d'estimer l'obésité abdominale et sert d'indicateur de risque cardiovasculaire. Il s'agit d'un facteur de risque modifiable par le changement des habitudes de vie telles l'alimentation et l'activité physique. Le *National Institutes of Health Consensus Panel on Physical Activity and Cardiovascular Health* recommande au moins 30 minutes d'activité physique par jour.[28]

2.3 Histoire familiale de maladie cardiovasculaire

L'histoire familiale de MCV contribue au risque d'événements cardiovasculaires par les prédispositions génétiques et par le partage des comportements à risque. Une histoire de maladie coronarienne prématurée (moins de 55 ans pour les hommes et 65 ans pour les femmes) chez un membre de la famille du premier degré (parents, frères, sœurs) augmente de 1,7 à 2,0 fois le risque individuel.[17] Cet aspect doit donc être pris en considération dans la catégorisation du risque d'un patient et dans l'agressivité de la thérapie.

2.4 Les comorbidités

La tension artérielle élevée, l'hyperglycémie, le haut niveau de cholestérol LDL, le faible niveau de cholestérol HDL et le tabagisme favorisent le développement des plaques athérosclérotiques.[26] Ainsi, les maladies telles que l'hypertension artérielle, le diabète et la dyslipidémie nuisent au fonctionnement normal de l'endothélium vasculaire et

constituent des facteurs de risque importants de MCV. De plus, l'hypertension peut causer une hypertrophie ventriculaire gauche qui aggrave l'ischémie coronarienne. Depuis les années '70, les études cliniques ont démontré l'efficacité des antihypertenseurs dans la réduction du risque d'AVC et d'insuffisance cardiaque.[28] De plus, un contrôle approprié et soutenu de l'hypertension permet de diminuer l'incidence d'événements coronariens.[29]

Le diabète est un autre facteur de risque bien connu de MCV. En effet, les patients diabétiques sans antécédent de maladie coronarienne ont le même risque annuel d'événement coronarien qu'un patient non diabétique ayant une maladie coronarienne.[30] Le diabète de type II augmente de deux à quatre fois les risques de maladie coronarienne et d'accident vasculaire cérébral.[31-33] Une forte proportion de patients diabétiques est aussi atteinte de désordres lipidiques, d'hypertension et d'obésité. Le diabète constitue, en lui-même, un facteur de risque important puisqu'il mène à la glycosylation des protéines, phénomène important dans le développement des complications vasculaires.[34] Les MCV sont une importante cause de morbidité et de mortalité chez les patients diabétiques. Au États-Unis, on estime que plus de 75% des hospitalisations des patients diabétiques découlent d'une complication cardiovasculaire.[35] De plus, les statistiques américaines indiquent qu'il y a un cas de diabète non connu pour chaque cas de diabète identifié.[36] La prévalence du diabète dans la population canadienne adulte est d'environ 5%.[36] Le rôle du contrôle de la glycémie comme mesure unique d'intervention sur la prévention de maladies cardiovasculaires reste obscur chez les patients diabétiques.[37] En 1998, l'étude UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) n'a pas réussi à démontrer que le contrôle de la glycémie avec l'insuline et les sulfonylurés diminuait les complications macrovasculaires.[38] L'étude STENO-2 a toutefois conclu qu'il était possible de réduire les risques de maladies cardiaques chez les diabétiques en appliquant une stratégie multifactorielle portant sur divers facteurs de risque.[39]

2.5 Sexe et ménopause

En moyenne, les maladies coronariennes se manifestent dix ans plus tard chez les femmes que chez les hommes.[1] Comparativement aux femmes préménopausées, les hommes ont un plus grand risque de maladies coronariennes ce qui laisse croire que l'estrogène pourrait jouer un rôle dans la progression de l'athérosclérose.[40] En Amérique

du Nord, la ménopause se manifeste, en moyenne, à 51 ans.[41] Le niveau de cholestérol HDL est plus élevé chez les femmes avant la ménopause que les hommes mais il diminue après la ménopause de concert avec l'augmentation des risques coronariens.[28]

Plusieurs études observationnelles avaient suggéré que l'hormonothérapie substitutive de remplacement (HRT) pouvait diminuer les risques de maladies coronariennes. Certaines études cliniques confirmaient le rôle biologique de l'estrogène dans la protection cardiovasculaire mais plusieurs biais rendaient ces études difficilement interprétables.[28] L'étude « Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS)[42] » fut la première étude à répartition aléatoire des sujets à évaluer l'usage de la combinaison de l'estrogène et d'un progestatif en prévention secondaire de maladies cardiaques. Les résultats démontraient un risque accru de maladies coronariennes au cours de la première année de traitement et une réduction non significative du risque dans les deux dernières années. Récemment, l'étude « Women Health Initiative (WHI)» a été arrêtée prématurément en raison d'une augmentation du risque de MCV chez les femmes sous HRT comparativement au placebo.[43] L'étude WHI était une étude à répartition aléatoire des sujets faite chez des femmes sans antécédent de maladie cardiaque. Depuis la parution de ce rapport, les lignes directrices canadiennes recommandent de cesser l'hormonothérapie chez les femmes âgées de plus de 55 ans ou chez celles qui ont été traitées pour plus de cinq ans.[17]

2.6 Statut socio-économique

Les minorités sociales et les gens ayant un faible revenu ont davantage de problèmes de santé que le reste de la population.[44] La prévalence de maladies chroniques, dont les maladies cardiovasculaires, est supérieure dans ces groupes comparativement aux autres classes sociales. De plus, certaines études affirment que les gens des milieux plus défavorisés ont une moins bonne adhésion au traitement en raison d'un manque de ressources économiques et de lacunes éducationnelles.[44] Ainsi, le statut socio-économique serait relié à la fois au niveau d'adhésion et aux problèmes de santé.

3. EFFICACITÉ DES STATINES DANS LES ÉTUDES CLINIQUES

Les statines réduisent la mortalité et la morbidité cardiovasculaire.[9-11, 45] Ces médicaments ont été démontrés efficaces chez les patients sans antécédent de maladie coronarienne (prévention primaire) ainsi que chez les patients ayant déjà subi un événement coronarien (prévention secondaire). La prévention primaire a pour objectif de minimiser les facteurs de risque afin de réduire l'incidence d'une maladie particulière tandis que la prévention secondaire s'applique aux interventions visant à détecter la maladie à un stade précoce. Le terme prévention secondaire est aussi couramment utilisé pour désigner les soins visant à améliorer le cours d'une maladie déjà établie, bien qu'officiellement, il s'agisse de prévention tertiaire.[46]

3.1 Prévention primaire

WOSCOP

La première étude clinique ayant démontré l'efficacité des statines sur la mortalité et la morbidité en prévention primaire est l'essai contrôlé, à double aveugle, avec répartition aléatoire des sujets, WOSCOP.[9] L'effet de la pravastatine 40 mg était comparé au placebo chez 6 595 hommes ayant un niveau moyen de cholestérol total de 7 mmol/L. Les patients, âgés entre 45 et 64 ans, ont été suivis pendant cinq ans. Les patients recrutés devaient avoir un niveau de cholestérol LDL supérieur à 4,5 mmol/L et ne devaient pas présenter d'anomalies à l'ECG, d'arythmies, d'histoire d'infarctus du myocarde ou de maladies sérieuses. Les hommes souffrant d'angine stable mais qui n'avaient pas été hospitalisés dans l'année précédant l'entrée dans la cohorte restaient éligibles. Parmi les participants à l'étude, la prévalence de diabète était de 1%, celle d'hypertension, 16% et celle du tabagisme, 44%. Seize pour cent des patients avaient des antécédents de maladies vasculaires définies par l'évidence d'angine, de claudication intermittente, d'AVC, d'ischémie cérébrale transitoire et d'anomalies mineures à l'ECG. Tous les patients recevaient les conseils d'une diététicienne et devaient suivre la « American Heart Association Step 1 diet ». Cette diète est reconnue pour diminuer les niveaux élevés de cholestérol en allouant un apport énergétique maximal de 30% en provenance des gras

(avec moins de 10% de l'énergie totale provenant des gras saturés) et un apport élevé en carbohydrates.

Le critère d'efficacité primaire regroupait les infarctus du myocarde et les décès par maladies coronariennes. Comme critère d'efficacité secondaire, les deux critères étaient analysés de façon individuelle. Les auteurs ont aussi évalué les décès par cause cardiovasculaire, toutes les autres causes de décès et le recours aux procédures de revascularisation. De plus, l'évaluation du critère d'efficacité primaire a été effectuée dans certains sous-groupes : chez les patients âgés de plus et de moins de 55 ans, chez les fumeurs et les non-fumeurs ainsi que chez les patients présentant au moins deux des facteurs de risque suivants : tabagisme, hypertension, histoire de douleurs thoraciques ou de claudication intermittente, diabète ou anomalies mineures à l'ECG. Les analyses ont aussi été effectuées en séparant les gens avec et sans antécédent de maladies vasculaires. Finalement, les auteurs ont évalué l'effet de la pravastatine en fonction du niveau de base de lipides.

Après 4,9 ans de suivi, l'utilisation de la pravastatine s'est traduite par une réduction de 31% (RR : 0.69; 0.57-0.83) de la combinaison infarctus du myocarde et événements coronariens fatals. La réduction d'infarctus du myocarde dans le groupe sous traitement actif était aussi statistiquement significative (RR : 0.69; 0.55-0.85). La réduction des décès par maladie coronarienne devenait significative lorsqu'on incluait les décès par événements coronariens suspectés. Le traitement avec la pravastatine s'est avéré efficace pour diminuer les décès par cause cardiovasculaire (RR : 0.68; 0.47-0.97) ainsi que le recours aux angiographies coronariennes (RR : 0.69; 0.53-0.90) et aux procédures de revascularisation (RR : 0.63; 0.44-0.89). La réduction relative du risque s'est révélée identique dans les sous-groupes d'analyse qui séparaient les fumeurs des non-fumeurs. La pravastatine a démontré une réduction statistiquement significative indépendamment de l'âge et du niveau de lipide de base. Le nombre de sujets pour les autres sous-analyses (maladie vasculaire et au moins deux facteurs de risque), était trop faible pour démontrer un effet statistiquement significatif. L'effet du traitement commence à être perçu à partir du sixième mois de traitement mais les auteurs ne spécifient pas à partir de quel moment la différence est statistiquement significative.

AFCAPS/TexCAPS

L'étude clinique contrôlée, à l'aveugle, avec répartition aléatoire des sujets, AFCAPS/TexCAPS comparait la lovastatine au placebo en prévention primaire chez des femmes entre 55 et 73 ans et des hommes entre 45 et 73 ans.[11] Tous les patients recevaient des conseils d'une diététicienne et devaient suivre la « American Heart Association Step 1 diet ».[47] Les patients inclus dans l'étude ne devaient pas avoir d'évidence clinique de maladies cardiovasculaires. Ainsi, les patients ayant une histoire d'infarctus du myocarde, d'angine, de claudication, d'AVC ou d'accident ischémique transitoire n'étaient pas admissibles.[48] De plus, les patients avec hyperlipidémie secondaire, syndrome néphrotique, hypertension non contrôlée, diabète mellitus non contrôlé ou insulino-dépendant étaient exclus.[48] Les patients ayant une masse corporelle de cinquante pour cent supérieure à celle prévue selon la taille n'étaient pas admissibles. Tel que le démontrent les nombreux critères d'exclusion, les participants de la cohorte étaient en bonne santé. Seulement 2 % d'entre eux étaient diabétiques, 12% étaient des fumeurs actifs et 22% souffraient d'hypertension.

La cible visée de cholestérol LDL était de 2,9 mmol/L, un niveau inférieur à celui de WOSCOP. [9] Les patients ne pouvant atteindre ces valeurs avec 20 mg de lovastatine passaient à une dose de 40 mg par jour. Le suivi moyen des patients était de cinq ans. L'objectif principal de l'étude était de comparer le taux de premiers événements coronariens majeurs entre les utilisateurs de la lovastatine et du placebo. Les événements coronariens se définissaient par une mesure composée des infarctus du myocarde fatals et non fatals, d'angine instable et de morts subites de cause cardiaque. Les critères d'efficacité suivants ont été mesurés de façon individuelle en tant qu'objectifs secondaires : (1) procédures de revascularisation coronarienne, (2) angine instable, (3) infarctus du myocarde fatals et non fatals, (4) événements cardiovasculaires fatals et non fatals, (5) événements coronariens fatals et non fatals, (6) la mortalité cardiovasculaire et (7) la mortalité par maladie coronarienne.

Après 5,2 ans de suivi, les patients du groupe lovastatine ont présenté un taux d'événements coronariens de 37% inférieur au groupe placebo (RR : 0,63; 0,50-0,79).[11] La proportion de patients ayant développé un événement coronarien était de 3,5% dans le

groupe lovastatine comparativement à 5,5% dans le groupe placebo. L'effet de la lovastatine devenait statistiquement significative après une année de traitement et le demeurait jusqu'à la fin de la période de suivi. La proportion de patients ayant développé un critère d'évaluation secondaire était statistiquement inférieure dans le groupe traité avec la lovastatine. En effet, à la fin de la période de suivi, on a noté des réductions de 33% dans les procédures de revascularisation (RR : 0,67; 0,52-0,85), de 32% pour l'angine instable (RR : 0,68; 0,49-0,95) et de 40% dans l'incidence d'infarctus du myocarde fatals et non fatals (RR : 0,60; 0,43-0,83). Comparativement au placebo, la lovastatine réduit de 25% les événements coronariens (RR : 0,75; 0,61-0,92) et cardiovasculaires (RR : 0,75; 0,62-0,91). Les événements cardiovasculaires sont définis par tous les événements athérosclérotiques dont l'angine stable, les AVC thrombotiques, les accidents ischémiques transitoires et les maladies artérielles périphériques. Trop peu d'événements cardiovasculaires et coronariens fatals ont eu lieu pour en faire une analyse de survie.

Certaines sous-analyses ont été effectuées en stratifiant pour le sexe, l'âge (≥ 57 pour les femmes; ≥ 62 ans pour les hommes), l'histoire d'hypertension artérielle, le tabagisme, l'histoire familiale de maladie coronarienne et le niveau de base des lipides. Toutes ces caractéristiques étaient des facteurs de risque de maladies coronariennes statistiquement significatifs. Cependant, le niveau de base de triglycérides ($p = 0,98$) et le fait d'être diabétique ($p = 0,34$) n'étaient pas des variables de prédiction d'événements coronariens. Il est important de noter qu'il n'y avait que 155 patients diabétiques dans l'étude. L'efficacité du traitement était équivalente pour les deux sexes et pour les deux catégories d'âge. Il est intéressant de noter que le taux d'événements coronariens des patients traités par la lovastatine présentant un facteur de risque de maladie cardiovasculaire était équivalent à celui des patients du groupe placebo sans ce facteur de risque.

ALLHAT-LLT

Cet essai clinique contrôlé, avec répartition aléatoire des sujets évaluait l'impact d'une réduction de cholestérol sur les événements coronariens et toutes les causes de mortalité chez des patients hypertendus de plus de 55 ans.[49] Les patients devaient présenter au moins un autre facteur de risque de maladie coronarienne suivant : hypertrophie ventriculaire gauche, anormalités à l'ECG, diabète de type II, maladie

artérielle périphérique, histoire d'AVC ou ischémie cérébrale transitoire, être un homme, avoir plus de 55 ans, microalbuminurie, protéinurie, tabac, ratio cholestérol total sur HDL \geq 6 ou histoire familiale de maladie cardiaque précoce. La répartition était faite de manière aléatoire entre la pravastatine et les soins habituels mais l'évaluation n'était pas faite à l'aveugle. Les patients ayant déjà subi un infarctus du myocarde, traités pour de l'angine, souffrant d'insuffisance cardiaque ou ayant des arythmies non contrôlées ne pouvaient pas faire partie de l'étude. Les femmes formaient environ la moitié de la population à l'étude et une forte proportion de patients sous-représentés dans les autres études faisait partie de la cohorte. En effet, 38% étaient noirs, 35% étaient diabétiques et 55% avaient au moins 65 ans.

Après un suivi moyen de 4,8 ans, les auteurs n'ont pas trouvé de réduction significative de mortalité globale (RR : 0,99 ; 0,89-1,11). Le taux d'événements coronariens à six ans et la mortalité étaient similaires dans les deux groupes de traitement (RR : 0,91; 0,79-4,04). Les auteurs émettent plusieurs hypothèses pour expliquer ce manque d'efficacité. Parmi celles-ci, le fait qu'il n'y ait eu qu'une faible différence, pendant toute l'étude, entre les niveaux de cholestérol LDL et totaux des groupes traitement et contrôle, le fait que la population à l'étude n'ait été composée que de patients hypertendus et finalement, le fait que l'étude n'ait pas été menée à l'aveugle. Des diminutions de 8% dans le cholestérol total et de 11% dans le cholestérol LDL ont été observées dans le groupe des soins usuels alors que pratiquement aucune réduction n'était notée dans les groupes placebos des études précédentes.

ASCOT-LLA

L'*Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial* (ASCOT) étudiait l'effet de deux traitements antihypertenseurs sur l'incidence d'événements coronariens chez des patients sans antécédent de maladie coronarienne mais qui étaient à haut risque d'événements.[50] Un bras de cet essai clinique contrôlé, avec répartition aléatoire des sujets, évalué à l'aveugle comparait l'efficacité de l'atorvastatine 10 mg au placebo sur l'incidence d'événements coronariens chez 9 000 patients ayant un cholestérol sérique inférieur à 6,5 mmol/L.

Les patients inclus étaient majoritairement des hommes (81%) et la moyenne d'âge était de 63 ans. En plus d'être hypertendus, les patients devaient, pour faire partie de

l'étude, présenter au moins trois des facteurs de risque suivants : hypertrophie ventriculaire gauche, anomalies spécifiques à l'ECG, diabète de type II, maladie artérielle périphérique, histoire d'AVC ou d'accident ishémique transitoire, microalbuminurie ou protéinurie, âge ≥ 55 ans, sexe masculin, tabagisme, ratio cholestérol total sur HDL ≥ 6 ou histoire familiale de maladie coronarienne précoce. Les patients ayant subi un infarctus du myocarde dans le passé ou un AVC dans les trois derniers mois étaient exclus. De plus, les patients souffrant d'insuffisance cardiaque, d'angine ou d'arythmies non contrôlées n'étaient pas admissibles. La cohorte finale comprenait 25% de patients diabétiques et 17% d'utilisateurs d'aspirine.

ASCOT est, après ALLHAT, la deuxième étude faite exclusivement chez des patients hypertendus. Contrairement aux résultats non concluants de la première étude, ASCOT a réussi à démontrer l'efficacité de l'atorvastatine. Après un suivi médian de 3,3 ans, l'atorvastatine a réduit le risque de développer le critère d'efficacité primaire combinant infarctus du myocarde et décès par maladies coronariennes de 36% (HR : 0,64; 0,50-0,83). Les bénéfices étaient apparents dès la première année de suivi. De plus, l'effet de l'atorvastatine était significatif pour quatre des sept critères d'évaluation secondaire après trois ans de suivi: tous les événements cardiovasculaires incluant les procédures de revascularisation (HR : 0,79; 0,69-0,90), tous les événements coronariens (HR : 0,71; 0,59-0,86) ainsi que les AVC fatals et non fatals (HR : 0,73; 0,56-0,96). L'atorvastatine n'a pas démontré de différence statistiquement significative au niveau de la mortalité cardiovasculaire et la mortalité globale (HR : 0,87; 0,71-1,06).

3.2 Prévention secondaire

L'efficacité des statines a aussi été démontrée en prévention secondaire. En résumé, on retrouve la même réduction relative du risque d'événements coronariens, soit environ 30%. Toutefois, on note que plus la population à traiter est à risque, plus la réduction absolue d'événement est importante.[51]

L'étude *Scandinavian Simvastatin Survival Study* (4S), une étude contrôlée, à l'aveugle et avec répartition aléatoire des sujets, a étudié l'efficacité de la simvastatine 20 mg chez les patients ayant déjà fait un IM et a démontré une réduction de 30% (RR :0,70; 0,58-0,85) dans la mortalité, le critère d'efficacité primaire.[7] La réduction relative

d'événements coronariens majeurs était de 34% (RR : 0,66; 0,59-0,75). L'analyse post-hoc a révélé une réduction significative de 30% des événements vasculaires cérébraux fatals et non fatals. La réduction d'événements coronariens a été observée chez les deux sexes peu importe l'âge et chez les patients présentant d'autres facteurs de risque tels que le tabagisme, l'hypertension et le diabète. L'impact de la simvastatine sur les maladies coronariennes est apparent après un an de traitement et continue d'augmenter avec le temps.

L'étude *Cholesterol And Reccurent Events* (CARE) a été conduite chez des patients ayant un cholestérol total inférieur à 6,2 mmol/L.[6] Cette étude contrôlée, à l'aveugle, avec répartition aléatoire des sujets, a repris les critères d'évaluation de 4S qui les avait étudiés chez des patients ayant un cholestérol total entre 5,5 et 8 mmol/L.[7] La pravastatine 40 mg a réduit de 24% (RR : 0,76; 0,64-0,91) l'incidence d'infarctus du myocarde combinés aux décès par maladies coronariennes. De plus, les résultats ont révélé une réduction significative des infarctus du myocarde non fatals (RR : 0,77; 0,61-0,96), du recours aux angioplasties (RR : 0,73; 0,63-0,85) et aux pontages coronariens (RR : 0,74; 0,60-0,92) et de l'incidence d'accident vasculaire cérébral (RR : 0,69; 0,48-0,97). L'étude n'a toutefois pas permis de détecter de réduction statistiquement significative dans la mortalité globale et dans la mortalité par maladie coronarienne.

L'étude *Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease* (LIPID) s'est penchée sur l'impact de la pravastatine sur les décès par maladie coronarienne. Comme, les études précédentes, il s'agissait aussi d'une étude contrôlée, à l'aveugle, avec répartition aléatoire des sujets. L'utilisation de la pravastatine s'est traduite par une réduction relative de 24% (RR : 0,76; 0,65-0,88) du critère d'évaluation primaire.[8] Cette étude de prévention secondaire a été conduite dans une population avec un niveau de cholestérol se situant entre 4 et 7 mmol/L. Contrairement aux études précédentes, les investigateurs ont inclus, en plus des patients avec antécédent d'infarctus du myocarde, les patients avec angine instable. Dans cet essai, la pravastatine 40 mg s'est avérée efficace pour réduire la mortalité totale (RR : 0,78; 0,69-0,87) et le recours aux procédures de revascularisation (RR : 0,80; 0,72-0,90).

La population de la *Heart Protection Study* se composait de 20 536 patients âgés entre 40 et 80 ans à haut risque de maladies coronariennes (maladie coronarienne, maladie

artérielle occlusive non coronarienne, diabète, hommes hypertendus ≥ 65 ans).[10] Les patients étaient répartis de façon aléatoire dans le groupe placebo ou simvastatine 40 mg, l'étude était contrôlée et à l'aveugle. Les résultats indiquent que la simvastatine diminue de façon statistiquement significative la mortalité (RR : 0,87; 0,81-0,84). Cet effet est essentiellement dû à la réduction relative des décès par maladie coronarienne de 18% ($p=0,0005$). En combinant les infarctus du myocarde non fatals et les décès par cause coronarienne, la réduction relative associée à la simvastatine était de 27% (RR : 0,73; 0,67-0,79). La simvastatine s'est aussi avérée efficace pour diminuer les procédures de revascularisation coronarienne de 30%, les revascularisations non coronariennes de 16%. Une découverte importante de l'étude HPS a été de démontrer les bénéfices des statines chez des patients diabétiques sans antécédent de maladie cardiovasculaire et ce, indépendamment du niveau de LDL de base.

La *Collaborative Atorvastatin Diabetes Study* (CARDS), un essai clinique contrôlé, à l'aveugle et avec répartition aléatoire des sujets, devait démontrer les bénéfices des statines chez les diabétiques de type II sans antécédent de maladie cardiovasculaire.[52] L'atorvastatine 10 mg était comparée au placebo chez 2 838 patients âgés entre 40 et 80 ans. Le temps médian de suivi était de quatre ans. L'atorvastatine était associée à une réduction de 37% (RR : 0,63; 0,56-0,83) dans l'incidence du critère d'efficacité primaire qui combinait les événements coronariens aigus, les revascularisations coronariennes et les AVC. Lorsque les critères d'évaluation étaient pris de façon individuelle, la réduction associée aux événements coronariens était de 36% (RR : 0,64; 0,45-0,91), celui des AVC de 48% (RR : 0,52; 0,31-0,89) et celui des revascularisations coronariennes de 31% mais n'était pas statistiquement significatif (RR : 0,69; 0,41-1,16). L'incidence d'événements cardiovasculaires majeurs (événements coronariens, revascularisation et AVC) était de 24,6 par 1 000 patients-année dans le groupe placebo et de 15,4 pour 1 000 patients-année dans le groupe atorvastatine. En conclusion, l'étude révèle que l'atorvastatine est efficace pour réduire le risque de premier événement cardiovasculaire chez des patients diabétiques ayant un niveau de LDL < 4.14 mmol/L.

Une méta-analyse a récemment évalué l'efficacité des statines en prévention secondaire.[53] Les statines réduisent de 25% (RR : 0,75; 0,71-0,79) la mortalité par maladie coronarienne et les IM non fatals (réduction absolue de 3,8%). En prévention

secondaire, les statines réduisent de 16% la mortalité par toutes causes (RR : 0,84; 0,79-0,89) et de 23% la mortalité par maladie coronarienne (RR : 0,77; 0,71-0,83). Les auteurs soutiennent que le niveau de base de cholestérol LDL peut influencer la réduction relative de mortalité coronarienne et d'IM. Ce critère d'efficacité était réduit de 22% (RR : 0,78; 0,72-0,85) pour un cholestérol LDL de base de 3,10 mmol/L et de 30 % (RR : 0,70; 0,63-0,77) pour un cholestérol de base de 5,7 mmol/L.

3.3 Méta-analyse de prévention primaire et secondaire

Les grands essais cliniques n'ont pas réussi à prouver clairement l'effet des statines dans certains sous-groupes de patients. Le *Prospective Pravastatin Pooling Project*[45] cherchait à répondre à cette question et regroupait les résultats d'une étude de prévention primaire, WOSCOP[9], et de deux études de prévention secondaire, CARE[6] et LIPID[8]. Ces trois études mesuraient le même critère d'évaluation primaire soit la combinaison des infarctus du myocarde non fatals et les décès par maladies coronariennes. Les résultats de l'étude indiquent que la pravastatine réduit le risque d'événements coronariens chez les patients avec ou sans maladie coronarienne. L'effet relatif de la pravastatine est similaire dans toutes les tranches d'âge; chez les hommes et les femmes; chez les diabétiques et les non-diabétiques ainsi que chez les fumeurs et les non-fumeurs. La pravastatine diminue le risque d'événements coronariens de façon significative chez les patients hypertendus et normotendus, mais la réduction est statistiquement moins importante chez les hypertendus (14% versus 33% pour le critère d'évaluation primaire). Les concentrations sériques de base de cholestérol total, de HDL et de triglycérides n'ont pas affecté de façon statistiquement significative la réduction relative du risque d'événements coronariens par la pravastatine. L'interaction entre le niveau de base de LDL et l'incidence du critère d'efficacité combinant les événements coronariens fatals, les IM, les pontages et les angioplasties était significative. Lorsqu'on ne considérait pas les pontages et les angioplasties, le niveau de base des LDL ne constituait plus un modificateur d'effet.

Une méta-analyse formée des trois essais cliniques de prévention secondaire (4S, CARE et LIPID) et les deux essais de prévention primaire (WOSCOP et AFCAPS/TexCAPS) regroupait 30 817 participants avec un suivi moyen de 5,2 ans.[5] Les statines ont réduit de 31% l'incidence d'événements coronariens majeurs

comparativement au placebo (OR : 0,69; 0,64-0,74). Quant aux événements coronariens fatals, les statines réduisaient aussi les événements coronariens fatals de façon significative (OR : 0,31; 0,64-0,80). Une sous-analyse a été faite en ne combinant que les trois essais de prévention secondaire. Chez les patients ayant déjà une maladie coronarienne, le traitement actif est associé à une réduction de mortalité par maladie coronarienne (OR : 0,71; 0,63-0,80), de mortalité par cause cardiovasculaire (OR : 0,73; 0,66-0,82) et toutes causes de mortalité confondues (OR : 0,77; 0,70-0,85).

Une autre méta-analyse combinait 58 essais à répartition aléatoire faits sur des médicaments hypolipémiants.[54, 55] En incluant des hypolipémiants autres que ceux de la classe des statines, les auteurs voulaient vérifier l'effet de la réduction du cholestérol LDL sur l'incidence des cardiopathies ischémiques. Les auteurs présentent la réduction d'événements en fonction du temps. Pour une réduction absolue du cholestérol LDL de 1 mmol/L (moyenne des essais cliniques), la réduction relative de cardiopathies ischémiques était de 11% après un an, de 24% après 2 ans et de 33% après 3 à 5 ans. Ils réaffirment ainsi que le plein potentiel des statines est atteint après deux ans d'utilisation continue.

4. OBSERVANCE

Tous s'entendent pour dire que l'adhésion aux statines est essentielle pour qu'un bénéfice semblable à celui obtenu dans les grandes études cliniques soit perçu dans la population générale. Certaines études sur l'observance aux statines ont été faites dans le cadre d'un essai clinique sous des conditions expérimentales et quelques études observationnelles l'ont évaluée dans un contexte réel d'utilisation.

Premièrement, l'observance ou *le fait de bien suivre les recommandations d'un professionnel de la santé* est définie par plusieurs termes qu'il importe de bien décrire.[56] Les définitions qui suivent seront utilisées tout au long du mémoire. L'**adhésion** correspond au degré auquel les comportements d'un patient à l'égard de la prise d'un médicament coïncident avec les recommandations médicales. L'adhésion est le plus souvent rapportée sous forme de pourcentage des doses prescrites d'un médicament qui ont effectivement prises par le patient sur une période donnée. Plusieurs méthodes existent pour mesurer l'adhésion. Une des bonnes méthodes pouvant être utilisée est celle qui utilise les systèmes électroniques des dossiers pharmaceutiques et qui se calcule à partir des

dates de renouvellement et de la quantité de médicaments fournie à ce moment. Par exemple, pour déterminer l'adhésion sur une période de trois mois (entre le 1^{er} janvier et le 31 mars), nous devons connaître les dates de renouvellements (par exemple 1^{er} janvier et 1^{er} mars) et la quantité de comprimés fournie lors de chaque service (par exemple 30 comprimés). Sur une période de trois mois (ou 90 jours), le patient a renouvelé deux fois son ordonnance et a acquis 60 comprimés. L'adhésion de ce patient est donc de 67% $[(2 \times 30) / 90] \times 100$. La définition des catégories d'adhésion dépend des chercheurs et varie selon les études. Il est possible de catégoriser l'adhésion en plusieurs niveaux mutuellement exclusifs : *adhérent* avec plus de 80% des doses; *partiellement adhérent* avec 40 à 80% des doses et *non-adhérent* avec moins de 40% des doses. Selon cette définition, la catégorie du patient cité en exemple serait de *partiellement adhérent* (67%). Puisqu'il n'existe pas de consensus quant aux valeurs d'adhésion pouvant être considérées comme adéquates, les limites des catégories sont déterminées par le chercheur.[104] Certains pourraient affirmer que seul les personnes prenant plus de 90% de leurs médicaments sont adhérentes. Pour certaines maladies, comme le SIDA, on sait qu'un très haut niveau d'adhésion est nécessaire pour atteindre les résultats thérapeutiques. On définit alors souvent les adhérents comme les gens prenant plus de 95% des doses et les non-adhérents comme les gens prenant moins de 95% des doses. Dans les études évaluant l'adhésion aux médicaments hypolipémiants, les adhérents sont ceux qui prennent plus de 80% des doses. Pour ce qui est des autres catégories, le niveau d'adhésion séparant les non-adhérents des partiellement adhérents varie entre 20 et 60%.[104]

La **persistance** représente, quant à elle, la durée pendant laquelle un patient continue de prendre le médicament qu'on lui a prescrit. Il s'agit d'une variable dichotomique (oui/non) qui se vérifie en regardant, à un moment donné dans le temps, si le patient prend encore le médicament. Le chercheur doit définir à priori, ce qu'il considère comme un arrêt de traitement. Généralement, une période de grâce variant entre de 30 jours et 60 jours est accordée après le dernier service de médicaments reçu par le patient. Dans l'exemple précédant, à trois mois de suivi, le patient est catégorisé comme étant persistant car on assume qu'il prend encore les comprimés reçus le 1^{er} mars. Bien que le patient soit persistant à 3 mois, rappelons qu'il n'a pris que 67% des doses prescrites (partiellement adhérent).

4.1 L'observance dans les études cliniques

Les essais cliniques avec répartition aléatoire des sujets constituent un milieu d'expérimentation hautement contrôlé. Les patients sont suivis de façon régulière et sont encouragés à prendre correctement leurs médicaments. Le taux de cessation des hypolipémiants dans ce type d'étude est assez faible, variant entre 6 et 30% après un suivi moyen de 5 ans.[6-11, 49, 50] Le taux de cessation des patients faisant partie des essais cliniques de prévention primaire est plus élevé que celui des participants des études de prévention secondaire. Les chercheurs ont rapporté une mesure d'adhésion dans deux des grands essais cliniques de prévention primaire avec les statines, AFCAPS/TexCAP et ALLHAT-LLT.[11, 49] La première qui comparait la lovastatine au placebo rapporte que 99% des patients adhéraient au régime thérapeutique plus de 75% du temps.[11] Vingt-neuf pour cent des patients du groupe lovastatine avaient cessé leur traitement avant la fin de l'étude. La deuxième étude comparait la pravastatine aux soins usuels.[49] Dans cette étude, 70 à 75% des patients ont rapporté avoir pris plus de 80% des doses du traitement actif. Le taux de cessation dans cette étude était de 13% après 2 ans, 20% après 4 ans et 22,6% après 6 ans.

Les essais cliniques sont construits de manière à maximiser la bonne utilisation du médicament étudié, ainsi, leurs niveaux d'observance doivent être interprétés avec certaines réserves. Tout d'abord, la plupart des études comportent une période d'essai préliminaire. Les patients qui développent des effets secondaires pendant cette période ou qui sont susceptibles de ne pas être adhérents au traitement sont, la plupart du temps, exclus de l'étude. De plus, les investigateurs ont tendance à recruter de façon sélective les patients qui seront plus observants. Les patients sont suivis régulièrement et les agents de recherche leur accordent beaucoup d'attention afin d'améliorer l'adhésion à la thérapie. Finalement, les patients des essais cliniques sont, en général, plus informés et plus motivés que la population générale. Ceci limite la généralisation des résultats obtenus dans les essais cliniques à la population générale.[57]

4.2 L'observance dans un contexte réel d'utilisation

Les données d'observance trouvées à partir des essais cliniques ne représentent pas ce qui est vécu en pratique. Les études observationnelles faites à partir des bases de données administratives et des bases de données des pharmacies communautaires donnent une approximation plus juste de l'observance dans un contexte réel d'utilisation.

4.2.1 ADHÉSION

Une étude rétrospective a été conduite aux États-Unis chez 34 501 nouveaux utilisateurs de statines de plus de 65 ans faisant partie des programmes *Medicaid* ou *Pharmaceutical Assistance to the Aged and Disabled (PAAD)*. [12] La majorité des patients étaient des femmes âgées de plus de 74 ans au moment de la première prescription de statine. Un peu plus de la moitié de la cohorte (55%) ne présentait pas de signe de maladie coronarienne dans l'année précédant l'entrée dans l'étude. Les auteurs ont catégorisé l'adhésion en trois niveaux : adhérents (prise de plus de 80% des doses prescrites); partiellement adhérents (prise entre 20 et 79% des doses prescrites) et non-adhérents (prise de moins de 20% des doses prescrites). L'adhésion moyenne au traitement diminue de façon brusque dès les premiers mois pour atteindre 50% après un an. L'adhésion continue de diminuer en fonction du temps pour finalement atteindre 35% après cinq ans. La proportion de patients qui étaient adhérents à la thérapie (prise \geq 80% des doses prescrites) était de 43% après six mois, 38% après un an et 26% après cinq ans. La proportion de patients partiellement adhérents était de 29% à six mois, 24% à un an et 18% à cinq ans. Finalement, la proportion de patients non-adhérents était de 29% à six mois, 38% à un an et 56% à cinq ans.

Une étude rétrospective à partir de bases de données du Québec et du New Jersey a été effectuée chez 7 287 patients âgés de plus de 65 ans. [15] Les analyses ont été faites sans distinction au niveau du type de prévention. Soixante-cinq pour cent des patients étaient en prévention primaire et 35% étaient en prévention secondaire. Les auteurs notent que les patients ayant une histoire de maladie coronarienne et ceux ayant déjà reçu au moins une prescription d'hypolipémiant dans l'année précédant la date index avaient une meilleure adhésion. L'adhésion moyenne pendant la première année de traitement était de 59% au New Jersey et 63% au Québec. Au New Jersey, 34,1% des patients adhéraient à

≥ 80% et un pourcentage similaire, 38,9% a été trouvé au Québec. Avec un pourcentage moyen de journées couvertes de 64,3% (\pm 29,8%), les statines étaient associées au meilleur niveau d'adhésion parmi toutes les classes d'hypolipémiants.

4.2.2 PERSISTANCE

Une étude canadienne a comparé la persistance à long terme des patients avec une maladie coronarienne à celle des patients sans histoire de maladie coronarienne sur une période de deux ans suivant l'initiation d'une statine.[13] Cette étude observationnelle a été faite à partir des bases de données médicales et pharmaceutiques de l'Ontario. La population à l'étude se composait de patients âgés de plus de 65 ans, dont l'âge moyen était de 72 ans. Les auteurs ont vérifié la persistance à six, douze, dix-huit et vingt-quatre mois. À ces quatre moments, ils vérifiaient si les patients avaient renouvelé une ordonnance de statine dans les 120 derniers jours. L'objectif principal de l'étude était de comparer la persistance au traitement chez les patients en prévention primaire et secondaire deux ans après l'initiation de la thérapie. Le choix des 120 jours dans la définition de la persistance était basé sur le fait que les auteurs désiraient donner une période de grâce de 20% pour le renouvellement des ordonnances.

Les résultats indiquent que la persistance diminue en fonction du temps; à six mois, la persistance des patients, tous groupes confondus, était de 75%. Les patients qui étaient dans la cohorte de prévention secondaire avaient un niveau d'observance supérieur aux patients de la cohorte de prévention primaire. La proportion brute de patients persistants au traitement après les deux années de l'étude était de 40% dans le groupe avec maladie coronarienne récente, 36% dans le groupe maladie coronarienne chronique et 25% dans la cohorte de prévention primaire.

La commission de recherche sur l'utilisation des services de santé de la Saskatchewan rapporte que la persistance aux hypolipémiants est de 25% après 1 an chez les nouveaux utilisateurs de ce type de médicaments.[58] Dans cette étude, on statuait qu'un patient avait arrêté de prendre son médicament lorsqu'il ne renouvelait pas sa prescription après 90 jours. Si le patient n'avait pas renouvelé sa prescription dans les 90 jours précédant la fin du suivi ou qu'il y avait plus de trois mois entre deux renouvellements, le patient était considéré comme non persistant. Cette même étude a

trouvé qu'environ 25% des patients ayant reçu une première prescription de lovastatine, de pravastatine ou de simvastatine ne la renouvelaient pas une deuxième fois.

La persistance aux statines a été évaluée de façon prospective à partir de 138 pharmacies communautaires australiennes.[59] Un an après le début de l'étude, 40% des patients nouvellement traités avec de la simvastatine ou de la pravastatine étaient encore persistants à leur traitement. Le patient était qualifié de persistant si il n'y avait jamais de retard de plus de quatre semaines entre chaque renouvellement d'ordonnance. Le tiers des cessations de thérapies étaient dictées par le médecin en raison de manque d'efficacité et dans la moitié des cas, aucune alternative hypolipémiante n'était prescrite au patient.

En 1995, une étude de cohorte rétrospective a étudié la persistance aux hypolipémiants dans une population américaine desservie par un même HMO (Health Maintenance Organization) qui regroupait des patients de prévention primaire et secondaire.[60] Les auteurs n'ont pas spécifié la proportion de patients qui avaient une maladie coronarienne. Il est à noter que 22% de la population avait déjà reçu et cessé un hypolipémiant dans le passé. Il ne s'agissait donc pas d'une première intention de traitement pour tous les participants à l'étude. L'objectif de l'étude était d'évaluer le risque de cesser une thérapie hypolipémiante après une année et de comparer ce risque à ceux ayant été trouvé dans les études cliniques. On considérait que le patient avait cessé sa thérapie lorsque l'agent hypolipémiant était changé pour un autre, lorsqu'il y avait plus de six mois entre le dernier renouvellement de l'agent hypolipémiant et la fin de l'étude ou lorsqu'il y avait une indetification de cessation de thérapie dans le dossier clinique. Lorsqu'on identifiait qu'un patient avait cessé sa thérapie, on révisait son dossier médical pour trouver la raison de l'arrêt du traitement. Contrairement aux études précédentes, les auteurs ne considéraient pas que la cessation temporaire, c'est à dire un patient qui ne prend plus ses médicaments pendant une certaine période mais qui les reprend par la suite, ou la cessation dictée par un prescripteur en raison d'un niveau de cholestérol revenu à la normale était un arrêt de thérapie. Lorsque tous les hypolipémiants étaient combinés, la probabilité de cesser le médicament après un an était de 38%. À cette époque, la seule statine disponible était la lovastatine et la persistance à un an pour cet agent était de 87,3%.

Récemment, une étude faite à partir des bases de données électroniques de la RAMQ a évalué la persistance aux statines et ses déterminants.[14] La population à l'étude

était composée de patients âgés entre 50 et 64 ans nouvellement traités avec une statine. Les 13 630 patients inclus dans l'étude n'avaient pas d'antécédent de maladies cardiovasculaires et étaient suivis pour une période allant de six mois à trois ans et demi. Dans cette étude, le taux cumulatif de la persistance au traitement était estimé en utilisant un Kaplan-Meier. On considérait que les patients avaient cessé leur traitement lorsqu'il y avait un retard de plus de 60 jours dans le renouvellement de l'ordonnance. Ainsi, les gens qui renouvelaient leur ordonnance régulièrement ou qui ne dépassaient pas la période de grâce pour le faire étaient persistants. La persistance était de 65% à six mois suivant le début du traitement et déclinait jusqu'à 35% à trois ans après le début de la thérapie.

Aux États-Unis, une autre étude de cohorte rétrospective utilisant les bases de données administratives s'est penchée sur la question de l'adhésion et de la persistance en prévention primaire et secondaire.[61] Les patients diabétiques, même s'ils n'avaient jamais présenté d'événements coronariens, étaient considérés en prévention secondaire. Les auteurs ont utilisé le nombre de journées sans prise de médicament comme mesure d'adhésion variant de 0% (adhésion complète) à 100% (non-adhésion complète). En moyenne, les patients dans le groupe de prévention primaire et secondaire ne prenaient pas leurs médicaments 20% et 22% du temps. Contrairement aux études précédentes, ils n'y avaient pas de différences statistiquement significatives entre le niveau d'adhésion des patients en prévention primaire et secondaire. Cependant, les patients en prévention primaire étaient plus enclins à cesser leur traitement comparativement à la cohorte de prévention secondaire (RR : 1,24; 1,08-1,43).

5. IMPACT DE L'INOBSERVANCE SUR LES RÉSULTATS CLINIQUES

Les bénéfices cliniques des statines ont été prouvés chez les patients avec une observance optimale. Les patients prenaient leurs médicaments pendant au moins un an et étaient adhérents à plus de 80%. Les comportements associés à l'observance thérapeutique se résultent par des résultats de santé plus favorables. Une étude faite chez des patients ayant subi un infarctus du myocarde indiquait que les patients prenant < 75% de la médication prescrite avaient 2,5 fois le risque de mortalité des patients observants et ce, après avoir ajusté pour la sévérité de l'infarctus, l'âge, le niveau de stress et le tabagisme.[62]

Une adhésion optimale au traitement hypolipémiant se résulte en une réduction moyenne de 39% dans les niveaux de cholestérol. On estime cependant qu'une mauvaise adhésion ne diminuerait les niveaux de cholestérol que de 11%.[63] On peut penser qu'en empêchant d'atteindre les cibles de cholestérol, l'inobservance au traitement devrait avoir un impact important sur le développement de maladies coronariennes.

Deux études ont tenté de mesurer l'impact de l'inobservance aux statines sur l'incidence d'événements cardiovasculaires.[64, 65] Les deux études ont été faites chez des patients ayant déjà subi un événement cardiovasculaire. Dans la première étude, les auteurs ont trouvé que seuls les patients utilisant $\geq 80\%$ des doses prescrites réduisaient leur risque de second événement coronarien comparativement aux patients ayant subi un infarctus du myocarde mais à qui on n'avait pas prescrit de statine (HR :0,47; 0,22-0,99).[64] Cependant, de nombreuses lacunes méthodologiques rendent les résultats difficilement interprétables. En effet, l'analyse multivariée n'était faite que pour 25% des patients et il est impossible de savoir si cet échantillon est représentatif du reste de la cohorte. De plus, le fait de comparer les patients adhérents à ceux à qui on n'avait pas prescrit de statine peut introduire un biais d'indication. Il est raisonnable de penser que les patients à qui on prescrit une statine après un infarctus du myocarde sont plus malades que ceux à qui on ne prescrit pas de statine. Si les patients adhérents à la thérapie se révèlent plus malades que ceux à qui on n'a pas prescrit de statine, la réduction des événements coronariens serait sous-estimée.

La seconde étude a été effectuée à partir des bases de données de la Saskatchewan et seul le résumé de l'étude a été présenté.[65] Les auteurs mesuraient la combinaison d'infarctus du myocarde, d'angine instable, de revascularisation coronarienne (pontage, angioplastie) et de décès. Les auteurs n'ont pas réussi à démontrer de différence statistiquement significative entre les différents niveaux d'adhésion chez l'ensemble des 1 221 patients âgés entre 30 et 70 ans. Cependant, en restreignant l'analyse aux patients de moins de 65 ans (N=884), ils ont pu démontrer que les patients adhérant au traitement avec une statine à plus de 80% étaient deux fois moins enclins à souffrir d'un deuxième événement coronarien que les patient prenant $< 60\%$ de leurs doses (HR : 0,47; 0,25-0,88). Il est difficile d'évaluer la méthodologie utilisée et l'interprétation des résultats obtenus car seul le résumé est disponible.

6. LES DÉTERMINANTS DE L'OBSERVANCE

Plusieurs études ont tenté d'identifier les déterminants de l'observance. Ces études ont été faites dans des contextes particuliers et il est parfois difficile d'adapter les résultats à la population que nous étudions. Néanmoins, il s'agit d'indicateurs qui nous informent des variables qui peuvent être corrélées avec l'observance. Il est important de revoir ces facteurs puisqu'ils constituent des variables de confusion pour lesquelles il faudra ajuster. Tout d'abord, les études notent que, peu importe le traitement, l'observance est influencée par le statut socioéconomique.[66, 67] Les comportements d'inobservance sont plus fréquents dans les groupes de patients avec un statut socio-économique défavorisé défini par le niveau de scolarité, le profil occupationnel et le revenu.[66, 67]

L'état de santé d'un patient peut aussi influencer l'adhésion au traitement. Au début des années 1980, un essai clinique mesurait l'effet du clofibrate sur les maladies coronariennes chez des hommes ayant subi un infarctus du myocarde.[68] Après cinq ans de suivi, le groupe clofibrate présentait un taux de mortalité inférieur mais la différence n'était pas statistiquement significative. Les auteurs ont trouvé que les patients qui prenaient plus de 80% des doses de clofibrate avaient bénéficié d'une réduction significative dans la mortalité comparativement aux patients qui n'étaient pas adhérents au traitement. Les analyses subséquentes ont démontré qu'un bénéfice similaire était observé chez les patients qui prenaient plus de 80% des doses de placebo. Les patients qui n'étaient pas adhérents au traitement avaient une prévalence plus importante de facteurs de risque cardiovasculaire (insuffisance cardiaque, sévérité de la maladie coronarienne, diabète, utilisation d'antihypertenseurs, sédentarité). Les auteurs soulèvent le fait qu'il est fort probable que les groupes différaient au niveau d'autres caractéristiques (habitudes de vie, éducation, statut socioéconomique) qui n'ont pas été mesurées.

Une étude coréenne a étudié les déterminants de la persistance chez les nouveaux utilisateurs de simvastatine pendant une période de six mois.[69] On retrouvait plus de fumeurs chez les inobservants (28,3%) que chez les observants (16,4%) ($p=0,001$). De plus, les inobservants (43,5%) faisaient moins d'exercice que les observants (35,5%) ($p=0,03$) et étaient moins nombreux à suivre une diète faible en cholestérol (46,5%) que les patients observants (58,5%) ($p=0,001$). Les résultats démontrent aussi que la proportion de patients souffrant d'hypertension et de patients utilisant d'autres médicaments était

supérieure dans le groupe observant. Selon le modèle multivarié, les fumeurs avaient 1.25 fois le risque des non-fumeurs d'être inobservants. Quant aux gens qui faisaient de l'exercice et qui suivaient une diète faible en cholestérol avaient 17% et 28%, respectivement, moins de risque d'être inobservants que ceux qui ne présentaient pas ces habitudes de vie. Une des limites de cette étude réside dans le fait d'avoir utilisé la fréquentation à la clinique de lipide comme mesure de persistance. Cette manière de procéder peut se traduire par un biais de mauvaise classification, ainsi, il est possible que les patients qui ne se présentaient pas à plusieurs rendez-vous aient pu être adhérents à leur traitement et vice versa. De plus, l'étude a été faite dans une population coréenne ce qui rend l'extrapolation des résultats au contexte de notre étude (population occidentale) plus difficile. Quoi qu'il en soit, il est fort probable que ces déterminants soient aussi présents chez notre population à l'étude.

D'autres études ont mesuré les déterminants de l'observance. D'un commun accord, elles ont trouvé que les patients ayant plusieurs facteurs de risque de maladies coronariennes, telles que le diabète, l'hypertension ou une histoire d'ACV, étaient plus observants au traitement.[12, 15, 69] L'étude *Persistence and Determinants of Statin Therapy Among Middle-Aged Patients Free of Cardiovascular Disease* a été faite à partir de la base de données de la RAMQ.[14] Cette étude a l'avantage d'avoir analysé la même population que nous utilisons dans ce projet, ce qui nous permet d'appliquer les résultats trouvés. Les auteurs ont trouvé que les patients ayant d'autres facteurs de risque de maladies cardiovasculaires, comme le diabète (HR: 0,90; 0,82-0,97), l'hypertension (HR: 0,80; 0,75-0,85) et un âge plus avancé (HR: 0,99; 0,98-0,99), étaient plus persistants à la thérapie. À un an, le risque de cesser la thérapie diminuait en fonction du nombre de différentes classes de médicaments prescrites (HR: 0,42; 0,38-0,46). De plus, le fait d'avoir été hospitalisé dans l'année précédant la date index influençait de façon significative la persistance (HR: 0,73; 0,68-0,79).

7. LES BIAIS DES ÉTUDES PHARMACOÉPIDÉMIOLOGIQUES

L'objectif de la pharmacoépidémiologie est d'évaluer, le plus exactement possible, la relation entre une exposition médicamenteuse et un événement. Contrairement aux études contrôlées avec répartition aléatoire des sujets, les études observationnelles ne

permettent pas de s'assurer que les groupes comparés sont identiques en tous points. En d'autres mots, l'association avec l'événement peut ne pas être exclusivement attribuable au traitement. Les principaux biais d'une étude pharmacoépidémiologique se regroupent en trois catégories : les biais de sélection, les biais d'information et les biais de confusion.[70] Il est important de bien définir chacun de ces types de biais pour pouvoir discuter de leur importance et des moyens mis en place pour les minimiser.

7.1 Biais de sélection

Le **biais de sélection** est relié au recrutement des sujets et des pertes au suivi. En pharmacoépidémiologie, il y a quatre types de biais de sélection qui sont particulièrement importants : 1) biais de référence, 2) self-selection, 3) biais de prévalence, 4) cas spécial de biais protopathique. Le biais de sélection doit être contrôlé dans la planification de l'étude car il est impossible d'en tenir compte dans l'analyse. Il fait en sorte que l'association trouvée avec les participants à l'étude diffère de la véritable association qui devrait être trouvée avec l'ensemble des patients éligibles à l'étude.[71]

Le *biais de référence* apparaît lorsque l'utilisation d'un médicament contribue au diagnostic de l'événement étudié et que l'on identifie, de façon préférentielle, les cas qui ont été exposés à ce médicament. L'exemple classique est la thrombose veineuse profonde (TVP) et l'utilisation de contraceptifs oraux. Ce biais a pour effet de surestimer l'association entre le médicament et l'événement car les cliniciens pensent davantage à la TVP lorsque la patiente utilise des contraceptifs oraux. Il n'y a pas de risque de retrouver ce genre de biais dans notre étude sur l'impact de l'adhésion aux statines sur les événements coronariens car pour être inclus dans l'étude, les patients devaient être exposés au médicament. De plus, la nature très symptomatique des événements mesurés fait en sorte qu'ils seront diagnostiqués indépendamment du niveau d'adhésion du patient.

Le deuxième biais de cette catégorie se produit lorsque les patients décident eux-mêmes de participer ou de quitter une étude (*self-selection biais*). Il est alors impératif de s'assurer que les patients qui participent ne sont pas différents de ceux qui refusent de participer. Ce genre de biais n'est pas présent dans les études faites à partir des bases de données administratives puisque les patients ne choisissent pas de participer à l'étude.

Quant au *biais de prévalence*, il est présent dans les études cas-témoins lorsqu'on sélectionne les cas prévalents plutôt que les cas incidents. Étant donné que la prévalence est proportionnelle à l'incidence et à la durée de la maladie, l'association mesurée chez des cas prévalents peut refléter une relation avec un facteur lié au pronostic plutôt qu'avec l'incidence de la maladie. Le biais est d'autant plus important si seul un groupe défini par la durée de la maladie reçoit le médicament (exemple chez des patients ayant un bon pronostic). Le devis de cette étude vise à éliminer le biais de prévalence. En choisissant des patients sans antécédent de MCV, on veut s'assurer que les cas seront incidents.

Le dernier biais de sélection à définir est une forme de *biais protopathique*. Il apparaît lorsqu'une exposition est débutée, arrêtée ou modifiée en raison des premières manifestations d'une maladie ou de tout autre événement mesuré. Dans ce cas, il peut y avoir confusion dans la détermination de la cause de l'événement. Par exemple, une association pourrait être trouvée entre un médicament servant à soulager les brûlements d'estomac et le cancer de l'intestin. Si le médicament était utilisé pour soulager les premières manifestations cliniques de ce cancer, l'association trouvée pourrait être le résultat d'un biais protopathique. Il est possible de retrouver ce genre de biais dans une étude pharmacoépidémiologique comme la notre. Une façon de contrôler pour ce biais est de n'évaluer que le premier événement ou la première manifestation de la maladie. C'est cette stratégie que nous avons choisie pour tenter de minimiser le biais prothopatique. Les patients inclus dans l'étude ne doivent pas avoir présenté de signes de MCV dans les deux ans précédant la date index. On cherche ainsi à s'assurer que l'événement mesuré est bel et bien le premier événement coronarien.

7.2 Biais d'information

Ce biais est relié à la manière avec laquelle les variables (exposition, événement, covariables) sont mesurées pendant l'étude. Ce biais entraîne une erreur de classification dans les groupes étudiés. L'erreur peut avoir lieu en classant le sujet *ayant eu un événement coronarien* dans la catégorie *n'ayant pas présenté d'événement coronarien* ou en classant un sujet *non-adhérent* dans la catégorie *adhérent*. Il existe deux types d'erreur de classification, la différentielle et la non différentielle. Comme pour le biais de sélection, on doit tenir compte de ce biais au niveau de la planification de l'étude. Les techniques de

standardisation des mesures ainsi que la définition précise de l'exposition et des événements permettent de minimiser le biais.

L'erreur de classification non différentielle se produit lorsque la mauvaise classification est indépendante de la relation exposition et événement. Cette erreur a pour conséquence de réduire la force de la relation et de ramener le risque relatif ou le rapport de cote vers l'unité, soit l'hypothèse nulle. L'étude reste donc valide bien que l'association trouvée soit sous-estimée. Il faut garder en tête que dans des cas extrêmes, l'association entre une exposition et un événement peut être inversée en raison d'un biais de classification non différentielle. Il faut donc rester prudent dans l'interprétation d'un résultat non statistiquement significatif lorsqu'un soupçonne une erreur de classification. Dans notre étude sur l'impact de l'adhésion sur les événements coronariens, il est possible que des erreurs de classification non différentielles aient pu être introduites : 1) au niveau de l'identification des événements par les codes diagnostiques; 2) au niveau de la mesure de l'adhésion car on ne peut pas savoir si le patient a réellement pris son médicaments; 3) l'utilisation d'aspirine en vente libre qu'il est impossible d'identifier à partir des bases de données. Cependant, puisque ces erreurs de classification ne sont pas reliées à un niveau d'adhésion particulier, le risque engendré par ce type de biais n'est que de sous-estimer l'association trouvée entre l'exposition et l'événement. La conclusion de l'étude ne peut pas être invalidée.

L'erreur de classification différentielle se produit lorsque l'erreur est reliée à l'association entre l'exposition et l'événement. Ce genre de biais survient dans les études de cohorte lorsque l'exposition influence l'identification de l'événement et dans les études cas-témoins, lorsque la présence de l'événement influence la détermination de l'exposition. La mauvaise classification différentielle invalide l'association entre l'exposition et l'événement car on ne peut pas prévoir si le résultat est surestimé ou sous-estimé. Étant donné que les bases de données électroniques utilisées ont été créées dans une optique administrative, les limites engendrées par le manque de données cliniques peuvent introduire une mauvaise classification différentielle. Les erreurs de classification différentielles pouvant être retrouvées de notre étude seront présentées un peu plus loin dans la section *Discussion* de ce mémoire. En pharmacoépidémiologie, deux autres

situations sont aussi responsables de ce type de biais; les *biais de mémoire* et les *biais de détection*.

Le *biais de mémoire* est fréquent dans les études rétrospectives et les études cas-témoins. De par la nature de la mémoire humaine, les personnes ayant eu l'événement ont davantage tendance à se souvenir de leurs expositions que les témoins. On peut contrôler pour ce biais en utilisant des bases de données ou en choisissant des témoins qui, dans la mesure du possible, ont la même capacité de se remémorer leurs expositions que les cas. Étant donné le devis sélectionné, le risque de retrouver un biais de mémoire est éliminé.

Le *biais de détection* apparaît dans les études cas-témoins lorsque la détermination de l'exposition n'est pas faite de la même manière chez les cas et les témoins. Le risque de retrouver ce biais dans notre étude est très faible étant donné que nous utilisons des bases de données et que nous ne faisons pas appel aux patients pour se rappeler de l'exposition et des covariables. L'exposition est calculée, systématiquement, de la même manière pour les cas et les témoins.

7.3 Biais de confusion

On dit qu'il y a confusion lorsque l'association entre une exposition et un événement est déformée par l'effet d'une ou plusieurs variables qui sont aussi des facteurs de risque pour l'événement d'intérêt. Pour être une variable de confusion, la variable (mesurée ou non mesurée) doit être associée à l'exposition et à l'événement ainsi que ne pas être impliquée dans la relation causale qui existe entre l'exposition et l'événement. Une variable de confusion peut être responsable d'une partie ou de la totalité de l'association entre l'exposition et l'événement. Elle peut aussi masquer une relation et même l'inverser. Il est possible de contrôler pour ce biais lorsque les variables de confusion sont identifiables et mesurables. On contrôle donc par des analyses de sous-groupes, par des analyses multivariées ou par la stratification. Le risque de retrouver des biais de confusion dans une étude pharmacoépidémiologique utilisant des bases de données administratives est assez élevé. En effet, puisque la base de données n'est pas construite spécifiquement pour ce genre d'études, les données cliniques et les informations liées aux habitudes de vie sont manquantes. Puisque ces informations sont liées à la fois à l'exposition et à l'événement, ils peuvent introduire des distortions dans la mesure de

l'effet. Il est donc extrêmement important d'en tenir compte dans l'analyse et l'interprétation des résultats.

Le *biais d'indication* est un type de biais de confusion fréquemment retrouvé dans les études pharmacoépidémiologiques. Ce genre de biais apparaît quand le risque des patients de présenter un événement est plus élevé dans l'un des deux groupes de traitement. Ainsi, la raison qui est derrière l'utilisation du médicament peut être une variable de confusion pour l'association trouvée entre le médicament et l'événement mesuré. Le biais de confusion par indication est un obstacle majeur à la quantification de l'efficacité d'un médicament dans un contexte réel de pratique. On peut pallier au problème de confusion par indication en utilisant la méthode du score de propension qui permet d'optimiser l'ajustement statistique des variables pronostiques confondantes surtout lorsqu'elles sont nombreuses.[72] À la suite d'une régression multivariée, les variables confondantes sont agrégées en un score assigné à chaque sujet.[72] Il est aussi possible de contrer ce biais en faisant des analyses de sous-groupes et en ajustant pour d'autres covariables. Finalement, il est possible de contrôler au niveau de la planification de l'étude en choisissant un groupe contrôle ayant un risque d'événement similaire à celui du groupe exposé. Par exemple, le fait de choisir des nouveaux utilisateurs de médicaments et de mesurer l'adhésion et la non-adhésion comme exposition permet de minimiser ce biais. Les deux groupes comparés ont alors un risque de base similaire.

7.4 Modificateur d'effet

Comme le phénomène de confusion, les modificateurs d'effet impliquent qu'une troisième variable joue un rôle dans l'association observée entre l'exposition et l'événement. La modification d'effet, ou interaction, indique que l'effet du médicament varie selon les différents niveaux d'une troisième variable. Contrairement à la confusion, la modification d'effet ne peut être interprétée par un résultat ajusté, il faut alors présenter l'effet du médicament pour chacun des niveaux.

Méthodologie

1. OBJECTIFS DE LA RECHERCHE

La population de cette étude observationnelle se compose de patients âgés entre 50 et 64 ans n'ayant pas d'antécédent de maladie cardiovasculaire débutant une nouvelle intention de traitement avec une statine.

1.1 Objectif spécifique

L'objectif principal est de déterminer l'impact de la non-adhésion aux statines sur l'incidence des événements coronariens (CAD) non fatals. Les événements coronariens sont définis par les infarctus du myocarde, l'angine, la pose d'endoprothèse vasculaire, l'angioplastie, le pontage ou l'utilisation de médicaments vasodilatateurs de la classe des nitrates.

1.2 Objectifs secondaires

Identifier les déterminants qui sont associés à une augmentation du risque d'événements coronariens non fatal.

Évaluer l'impact de différents niveaux d'adhésion (60%, 70%, 80%, 90%) sur l'incidence d'événements coronariens.

2. SOURCE DES DONNÉES

Cette étude populationnelle se fait à partir de la base de données électronique de la Régie de l'Assurance Maladie du Québec (RAMQ), organisme qui administre les programmes d'assurance maladie et médicaments de la province. Les informations contenues dans la base de données proviennent de trois fichiers. Le **fichier de données démographiques** fournit l'âge, le sexe, l'année de décès et le code postal de toutes les personnes possédant une carte d'assurance-maladie. Le **fichier de données médicales** comprend les réclamations pour les services médicaux facturés à l'acte, la date et la nature de l'acte facturé, la spécialité du médecin traitant, ainsi que le type d'établissement (milieu hospitalier, urgence ou ambulatoire) où l'intervention a été exécutée. Le code de procédure est indiqué selon la classification canadienne des procédures diagnostiques, thérapeutiques et chirurgicales.[73] Pour chaque acte médical, un diagnostic du patient doit figurer dans ce fichier et est identifié selon la classification internationale CIM-9.[74] Le **fichier**

pharmaceutique comprend toutes les informations sur les médicaments reçus en milieu communautaire qui sont prescrits et remboursés par le régime provincial d'assurance médicaments.[75] Ainsi, il est possible de connaître la dénomination commune, la teneur en principe actif et la quantité de médicaments remise au patient, la durée prévue de l'ordonnance et la spécialité médicale du prescripteur. Ces informations sont colligées par le pharmacien travaillant à l'officine où le patient se procure l'ordonnance. Ce fichier contient aussi les dates de début et de fin de couverture de l'individu par le régime d'assurance médicaments. Le fichier pharmaceutique rassemble les données de tous les bénéficiaires de l'assurance médicaments et représente 40% de la population du Québec âgée entre 50 et 64 ans. Les bénéficiaires sont les prestataires de l'assurance-emploi, les personnes âgées de plus 65 ans et, depuis 1997, les personnes de moins de 65 ans n'ayant pas accès à un régime privé d'assurance collective. Les trois fichiers de la base de données sont reliés par les numéros d'assurance maladie, lesquels sont brouillés pour assurer la confidentialité des renseignements.

3. DÉFINITION DE LA COHORTE

La population à l'étude est constituée de tous les sujets âgés entre 50 et 64 ans débutant une nouvelle intention de traitement avec un médicament de la classe des statines (atorvastatine, fluvastatine, lovastatine, pravastatine, simvastatine). Les patients inclus dans l'étude n'ont pas d'antécédent de MCV. Les patients ont débuté leur traitement entre le 1^{er} janvier 1998 et le 31 décembre 2000, la date de la première prescription de statine constitue la date index. Les sujets doivent avoir été inscrits au programme de l'assurance médicaments de la RAMQ pendant au moins un an avant la date index afin de valider le critère de nouvelle intention de traitement. Ce critère est vérifié par l'absence de médicaments hypolipémiants (statine, fibrate, résine ou niacine) dans le fichier pharmaceutique dans l'année précédant la date index.

Afin de s'assurer que les patients ne présentent pas une histoire de MCV, il ne devait pas avoir de codes diagnostiques et de procédures médicales reliées aux maladies cardiovasculaires dans les trois ans précédant la date index. De plus, il ne devait pas avoir de médicaments marqueurs de MCV dans le fichier pharmaceutique une année avant la date index. Le régime d'assurance médicaments ayant débuté en 1997, nous devons nous

limiter à une année avant la date index pour tout ce qui touche aux médicaments. Cependant, pour ce qui est des informations contenues dans le fichier médical, nous détenons les informations sur une plus longue période, et ce pour tous les patients sans distinction au niveau de leur statut (adhérents ou bénéficiaires de la sécurité du revenu). Nous avons choisi une période de trois ans car nous croyons qu'il est raisonnable de croire en l'absence de maladie cardiovasculaire si le patient n'a pas de signe d'une telle maladie trois ans avant de débiter un médicament de la classe des statines. Ainsi, après avoir appliqué les critères d'exclusion, une cohorte de patients utilisant des statines en prévention primaire est obtenue.

Critères d'exclusion pour les maladies cardiovasculaires

1. Exclusion des patients avec une **maladie coronarienne** : infarctus du myocarde, angine ou autres formes de cardiopathies ischémiques (codes CIM-9 : 410-414) dans les trois ans précédant la date index; procédures médicales indiquant la pose d'une endoprothèse vasculaire, angioplastie ou pontage coronarien dans les trois ans précédant la date index; utilisation de tous types de nitrates (trinitrate de glycéryl; dinitrate d'isosorbide, mononitrate d'isosorbide) incluant la nitroglycérine dans l'année précédant la date index.
2. Exclusion des patients avec un antécédent de **maladie vasculaire cérébrale** : codes diagnostiques (CIM-9 : 430-438) dans les trois ans précédant la date index; codes de procédures médicales dans les trois ans précédant la date index; utilisation de nimodipine dans l'année précédant la date index.
3. Exclusion des patients avec **maladie artérielle périphérique** : codes diagnostiques (CIM-9 : 440-447) dans les trois ans précédant la date index; codes de procédures médicales de revascularisation non coronarienne dans les trois ans précédant la date index; utilisation de pentoxifylline dans l'année précédant la date index.
4. Exclusion des patients souffrant d'**insuffisance cardiaque** : code diagnostique (CIM-9 : 428) dans les trois ans précédant la date index; utilisation d'une de ces combinaisons médicamenteuses : furosémide seul ou avec i) digoxine, ii) IECA, iii) spironolactone, iv) β -bloqueurs ou carvedilol dans l'année précédant la date index.

5. Exclusion des patients souffrant d'**arythmies** : codes diagnostiques de troubles de la conduction (CIM-9 : 427) dans les trois ans précédant la date index; recours à une procédure médicale impliquant stimulateur ou fibrillateur cardiaque dans les trois ans précédant l'entrée dans la cohorte; utilisation de médicaments antiarythmiques (amiodarone, digoxine, quinidine, disopyramide, flécaïnide, méxiliétine, procaïnamide, propafénone ou sotalol) dans l'année précédant la date index.
6. Exclusion des patients qui ont reçu des médicaments **antiplaquettaires**, de faibles doses d'acide acétylsalicylique ou des **anticoagulants** dans l'année précédant la date index.

Les sujets ont été suivis jusqu'au 30 juin 2001 (fin de l'étude), jusqu'à leur décès ou jusqu'au développement d'un événement coronarien (CAD) non fatal. Pendant la période de suivi, les patients qui ont développé un critère d'exclusion, qui changeaient de province ou qui n'étaient plus couverts par le Régime d'assurance médicaments du Québec étaient censurés. Les analyses sont restreintes aux patients dyslipidémiques traités en monothérapie avec une statine. Les patients qui utilisaient un médicament hypolipémiant autre qu'une statine pendant la période de suivi étaient inclus dans l'étude jusqu'au moment de l'ajout du second hypolipémiant. Ainsi, on censurait ces patients à la date de la prescription de la fibrate, de la résine ou de la niacine.

Seul le premier événement a été analysé et les sujets étaient éliminés de la cohorte après cet événement. Chaque sujet a pu être suivi pour une période allant de six mois à trois ans et demi.

4. DEVIS DE L'ÉTUDE

Les données de la cohorte ont été analysées en utilisant une approche de cas-témoin nichée dans une cohorte où les informations sur l'exposition et les covariables des témoins sont obtenues au moment de la survenue du cas.[76]

4.1 Étude cas-témoin nichée dans une cohorte

Tous les cas de CAD non fatals survenus pendant la période de suivi ont été identifiés. Vingt témoins furent ensuite sélectionnés de façon aléatoire parmi les patients ayant au moins le même temps de suivi que les cas. Le temps de suivi était le seul critère nécessaire pour être un témoin. La date de sélection des témoins correspond au moment où le cas était identifié en temps de suivi, depuis la date index. Après avoir échantillonné tous les témoins, les informations relatives aux covariables (fixes et temps dépendantes) étaient retrouvées en faisant la correspondance avec les différents fichiers de la base de données. Dans ce type de devis, les témoins peuvent devenir des cas et les patients peuvent être utilisés plus d'une fois comme témoin pour des cas survenant à différents moments au cours du suivi. La **Figure 1**, placée en annexe, résume la création du cas-témoin niché dans une cohorte.

4.2 Justification du choix du devis

Cette approche a été utilisée afin d'étudier le risque d'événement coronarien (CAD) non fatal en relation avec le niveau d'adhésion. Ce devis s'imposait afin de pouvoir faire le lien entre l'adhésion et les événements mesurés. En effet, l'adhésion représente le pourcentage de journées où le patient prend son médicament sur une période donnée. Pour comparer l'adhésion entre les patients, il faut que cette dernière soit calculée sur une période de suivi identique. Une adhésion de 70% calculée sur trois mois ne peut se comparer à une adhésion de 70% calculée sur trois ans. Il est donc absolument nécessaire d'avoir un dénominateur commun pour comparer les adhésions. Le cas-témoin niché dans une cohorte permet de sélectionner des témoins ayant le même temps de suivi que les cas, de là le grand intérêt du devis. Le calcul de l'adhésion se fait sur la même période de temps.

5. CRITÈRES D'ÉVALUATION (VARIABLE DÉPENDANTE)

Les événements coronariens non fatals (CAD) constituent l'issue principale de l'étude. Il s'agit d'un critère composé d'infarctus du myocarde, d'angine, de la pose d'endoprothèse vasculaire, d'angioplastie, de pontage et de l'utilisation de médicaments vasodilatateurs de la classe des nitrates. Ces événements ont été identifiés dans la base de

données en utilisant les codes diagnostiques d'infarctus du myocarde, angine ou autres formes de cardiopathies ischémiques (codes CIM-9 : 410-414), les procédures médicales indiquant la pose d'une endoprothèse vasculaire, angioplastie ou pontage coronarien et la prescription de tous types de nitrates (trinitrate de glycéryl; dinitrate d'isosorbide, mononitrate d'isosorbide) incluant la nitroglycérine.

6. EXPOSITION (VARIABLE INDÉPENDANTE)

L'adhésion au traitement constitue la variable indépendante de cette étude. L'adhésion se définit par la proportion de doses d'un médicament qu'un patient prend par rapport aux doses qu'il aurait dû prendre sur une période définie. En utilisant le devis du cas-témoin niché dans une cohorte, l'adhésion du cas et des témoins est calculée au moment de la survenue de l'événement coronarien non fatal du cas. Pour être comparables entre elles, les adhésions doivent être calculées sur un même dénominateur temps. Cette période est déterminée en soustrayant la date index (première prescription de statine) à la date de sélection (moment de l'apparition de chaque cas en temps de suivi). Quant au nombre de jours exposés à la statine, il est déterminé à partir des dates de renouvellements en prenant en considération la durée de l'ordonnance et le chevauchement entre les dates de service.

Un algorithme a été créé pour calculer l'adhésion aux statines. Ce dernier utilise les dates d'exécution des ordonnances, la quantité de médicaments alors fournie au patient ainsi que la durée anticipée du traitement. L'exposition était indépendante du type et de la dose de statine et il s'agissait plutôt de l'adhésion à la classe. Ainsi, si un patient changeait pour un autre type de statine ou si la dose du médicament était modifiée, nous n'en tenions pas compte dans le calcul de l'adhésion et dans l'analyse.

Cependant, nous avons tenu à vérifier si la dose de statine reçue par les patients pouvait être différente parmi les cas et les témoins. Pour ce faire, nous avons dû transformer chaque statine en équivalent simvastatine.[51, 77] Selon les données de littérature, 10 mg de simvastatine est équivalent à 5 mg d'atorvastatine, 40 mg de fluvastatine, 20 mg de lovastatine et 20 mg de pravastatine. Cette donnée n'a pas été prise en compte au moment du calcul de l'adhésion et de l'analyse multivariée. Il ne s'agissait

que de vérifier si la différence de dose pouvait expliquer la réduction des événements coronariens.

Pour des considérations de puissance statistique et pour faciliter l'interprétation des données, l'adhésion a été dichotomisée. Ainsi, l'adhésion est classifiée en deux catégories mutuellement exclusives : 1) **Adhérents** : acquisition de plus de 80% des doses requises 2) **Non adhérents** : acquisition de moins de 80% des doses. La valeur choisie pour délimiter les niveaux d'adhésion a été choisie sur la base des données de la littérature (études sur l'adhésion). [12, 57, 64, 65]

7. COVARIABLES

Les facteurs de risque cardiovasculaire sont multiples. Ainsi, il est impératif d'ajuster les analyses pour certaines variables qui peuvent augmenter le risque de maladie coronarienne et ainsi confondre l'association entre l'adhésion et les maladies coronariennes.

1. Les analyses prennent en considération l'**âge** et le **sexe** du patient. L'identification de ces déterminants se fait à la date index, en utilisant le fichier de données démographiques inclus dans la base de données de la RAMQ. N'ayant pas accès aux données relatives aux revenus des sujets à l'étude, le type de programme provincial de remboursement des médicaments à la date index est utilisé comme estimateur du **statut socio-économique**. [12] Les prestataires de la sécurité du revenu sont associés au statut socio-économique faible. Les autres personnes soit celles de moins de 65 ans n'ayant pas accès à un régime privé d'assurance collective sont catégorisés comme ayant un meilleur statut socio-économique.
2. Le **diabète** est considéré comme une variable dichotomique (oui ou non) et est identifié à partir des codes diagnostiques (CIM-9 : 250) trois ans avant la date index et pendant le suivi, et l'utilisation de médicaments antidiabétiques un an avant la date index ainsi que pendant le suivi.
3. L'**hypertension** est considérée comme une variable dichotomique (oui ou non) et est identifiée à partir des codes diagnostiques (CIM-9 : 401-404) et de l'utilisation de certains médicaments des classes suivantes : diurétiques thiazidiques, inhibiteurs

de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA) sans furosémide, bloqueurs des canaux calciques (BCC) ou bêta-bloqueurs sans autre marqueur de maladie coronarienne. L'identification se fait pendant le suivi ainsi qu'un an avant la date index pour les médicaments et trois ans avant la date index pour les codes diagnostiques.

8. ANALYSES STATISTIQUES

La première partie de l'analyse porte sur les statistiques descriptives de la population à l'étude. La population à l'étude est décrite à la date index. Les variables dichotomiques sont présentées avec des fréquences et les variables continues, avec des moyennes.

Le rapport du taux de CAD non fatals en fonction de l'adhésion au traitement est déterminé à l'aide de la régression logistique conditionnelle. Afin de tenir compte du temps comme un potentiel modificateur d'effet de l'adhésion sur l'incidence de CAD non fatals, l'analyse de l'étude cas-témoin nichée dans une cohorte est stratifiée en fonction du moment d'apparition des cas (dans la première année de suivi ou après un an de suivi). Les analyses sont ajustées pour les autres facteurs de risque qui ont précédemment été décrits. Le présupposé de proportionnalité a été testé tout au long des analyses.

Afin de vérifier la robustesse des résultats, diverses analyses de sensibilité ont été effectuées. La première consiste à faire varier les valeurs d'adhésion qui définissent les catégories d'exposition. Diverses valeurs pour catégoriser l'adhésion (50, 60, 70 et 90%) ont été utilisées pour vérifier l'effet de l'adhésion sur les CAD non fatals. La deuxième analyse de sensibilité sert à tester l'impact de variables confondantes non mesurées sur les résultats. Cette analyse a été faite avec l'approche proposée par Greenland.[78] Nous considérons que les facteurs de risque non mesurés sont moins fréquents chez les patients adhérents au traitement comparativement aux patients non-adhérents.[68,69] Nous avons tout d'abord élaboré divers scénarios avec différentes forces d'association entre la variable confondante non mesurée et la survenue de CAD non fatal. À l'intérieur de chacun des scénarios, nous avons fait varier la prévalence de cette variable parmi les adhérents et les non-adhérents. Il est alors possible de calculer l'amplitude du changement du HR de CAD

non fatal associé à l'adhésion aux statines pour l'ajustement de variables confondantes non mesurées.

Toutes les analyses statistiques sont faites à l'aide du logiciel statistique SAS version 8.0 (SAS Institute, Cary, North Carolina, USA) et une valeur de p inférieure à 0.05 est considéré comme le seuil de signification.

9. CALCUL DE LA TAILLE D'ÉCHANTILLON ET DE LA PUISSANCE STATISTIQUE

Pour calculer la taille d'échantillon, il faut disposer d'une approximation de l'incidence de la maladie étudiée dans le groupe qui n'est pas exposé. Dans notre étude, le groupe non-exposé est représenté par les patients qui ne sont pas adhérents au traitement. Il n'y a pas de données dans la littérature sur l'incidence d'événements coronariens ou du développement de symptomatologie coronarienne chez les patients non adhérents. Il est donc nécessaire de trouver une approximation de cette incidence à partir de diverses ressources telles que 1) les données d'incidence annuelle de cardiopathies ischémiques dans la population générale, 2) les données d'incidence retrouvées dans les essais cliniques de prévention primaire chez les patients du groupe placebo et 3) les projections à partir des caractéristiques de base de la population.

Il s'agit bien évidemment d'une estimation grossière car on peut aisément penser que le taux d'événement coronarien trouvé dans ces populations ne sera pas équivalent à celui de patients non adhérents. D'un côté, le taux trouvé dans la population générale ou dans les groupes placebo des études cliniques peuvent être *plus* élevés que ceux des patients non adhérents qui sont tout de même exposés à un médicament. Ceci peut donc se résulter en une différence entre groupes plus élevée que la différence réelle entre adhérents et non adhérents. Cependant, d'un autre côté, le taux trouvé dans la population générale ou dans le groupe placebo peut aussi être *moins* élevé que celui de patients non adhérents. En effet, les patients de notre étude sont plus à risque que ceux de la population générale et que ceux des essais cliniques à répartition aléatoire des sujets (prévalence plus élevée des facteurs de risque de CAD). Selon cette hypothèse, la différence entre les groupes serait moins élevée que la différence entre adhérents et non adhérents. Il faut donc garder en tête que le calcul de la taille d'échantillon est une approximation et qu'elle ne sert qu'à donner un ordre de grandeur à l'échantillon dans la planification de l'étude.

Estimation de l'incidence à partir de la population générale

Selon les données de Statistiques Canada de 2000 et 2001, en excluant les accouchements et les nouveaux-nés, 18% des hospitalisations sont dues à des maladies cardiovasculaires.[1] Les hospitalisations pour les maladies cardiovasculaires sont 1.7 fois plus fréquentes chez les hommes que chez les femmes. Une approximation du risque de CAD peut donc être fait à partir des données de Statistiques Canada (**Tableau II**). Sur la base des données de 2000 et 2001, l'incidence annuelle d'hospitalisation pour cardiopathies ischémiques chez les gens âgés entre 50 et 64 ans est de 1.3%. Bien évidemment, le taux d'événements dans notre population à l'étude sera plus élevé que ce qui est trouvé dans la population générale. En effet, les patients recrutés auront au moins un facteur de risque en commun, l'hypercholestérolémie. Les patients qui seront inclus dans la cohorte auront un suivi variant entre 6 mois et 3.5 ans. Ainsi, l'incidence **sur deux ou trois ans** sera fort probablement **supérieure à 5%**.

Estimation de l'incidence à partir des essais cliniques

L'incidence d'événements coronariens dans le groupe non-adhérent peut aussi être estimée à partir de l'incidence trouvée dans le groupe placebo des essais cliniques de prévention primaire.[9, 10] Dans WOSCOP[9], le risque absolu d'infarctus du myocarde et de décès par maladie coronarienne à 5 ans dans le groupe placebo était de 5.1%. Quant au risque absolu de procédures de revascularisation, il était de 2.5% à la fin de l'étude. Pour ce qui est de AFCAP/TexCAP[11], le risque absolu à 5 ans du critère d'évaluation primaire (IM fatal et non fatal, angine instable et mort subite d'origine cardiaque) dans le groupe placebo était de 5.5%, celui des infarctus du myocarde, de 2.9% et celui des revascularisations, de 4.8%. Le taux d'incidence du critère composé d'évaluation primaire était de 10.9 pour 1000 patients-années dans le groupe placebo, celui des infarctus du myocarde (fatals ou non fatals) était de 5.6, celui des événements coronariens était de 12.8 par 1000 patients-années et finalement, celui du recours aux procédures de revascularisation était de 9.3 par 1000 patients-années.

Les populations de ces deux études étaient en bonne santé et peu de patients présentaient des comorbidités comparativement à la population de notre étude. En effet, dans WOSCOP, seulement 1% des patients souffraient de diabète et 15% étaient

hypertendus.[9] Dans AFCAPS/TexCAP, 5% de la population était diabétique et 22% était hypertendue.[11] En restant conservateur, on peut estimer que, dans notre population à l'étude, l'incidence sur deux ans serait **d'au moins 4%** chez les non-adhérents.

Estimation de l'incidence à partir des équations de Framingham

Étant donné que les données de la littérature sont difficilement applicables à notre population, nous avons extrapolé le risque de maladies coronariennes à partir des équations de risque définies par l'étude de Framingham. Cette étude portait sur la détermination des facteurs de risque en suivant un échantillon de 5000 adultes à Framingham, au Massachusetts.

Le modèle proposé par les lignes directrices canadiennes sur la prévention des maladies cardiovasculaires a été utilisé pour calculer le risque moyen de maladies coronariennes à 10 ans de notre population à l'étude.[17] Pour établir le risque à 10 ans de maladie, il faut connaître : le sexe, le niveau de cholestérol total, le statut de fumeur, le niveau de cholestérol HDL et la pression systolique. Ces informations ne sont pas disponibles dans la base de données de la RAMQ. Nous avons utilisé les données de l'*Enquête québécoise sur la santé cardiovasculaire de 1990*[79] ainsi que les données démographiques de l'étude de persistance faite à partir de la cohorte de patients dyslipidémiques de la RAMQ[14] pour simuler le risque à dix ans de la population à l'étude. Dix-sept pour cent de la cohorte est diabétique. Ces patients ont donc un risque à dix ans est supérieur à 20%. Le reste de la cohorte est composé de 37% d'hommes avec un risque moyen de 20% à dix ans et de 63% de femmes avec un risque moyen à dix ans de 8%. Finalement, en moyenne, le risque à dix ans de la cohorte de patients dyslipidémiques est de 14%. On peut estimer que le risque annuel s'approche de 1.5%. L'incidence sur deux ans serait **d'au moins 3%** chez les non exposés. Il est à noter que l'attribution des pourcentages a été faite de manière très conservatrice. Ainsi, il est possible que le risque réel de cette population soit supérieur à celui calculé.

Détermination du risque minimal à détecter

Le calcul de la taille d'échantillon a été basé sur la réduction relative du risque d'événements coronariens de 30% trouvée dans les deux premiers essais cliniques de

prévention primaire.[9, 11] Nous avons fait les calculs de tailles d'échantillon pour un risque relatif de 0.70 en le faisant varier entre 0.60 et 0.80 (**Tableaux IV, V**).

Taille d'échantillon

En estimant que l'incidence du critère d'évaluation primaire dans le groupe nonadherent est de 4 % et que le risque relatif est de 0.70, il faut une taille d'échantillon d'environ 9000 patients pour avoir une puissance statistique de 80%.

10. CONSIDÉRATIONS ÉTHIQUES

Toutes les données qui ont été utilisées pour la réalisation de ce projet sont restées et resteront confidentielles. Le protocole de recherche a été évalué par un comité d'éthique à la recherche de l'Université de Montréal.

Article

Impact of Statin Adherence on Coronary Artery Disease in Primary Prevention

Marie-Hélène Bouchard, B.Pharm^{*}; Alice Dragomir, MSc.^{*}; Anick Bérard, PhD^{*};
Danielle Pilon, MD, MSc[†]; Lucie Blais, PhD^{*}; Sylvie Perreault, PhD^{*}

Faculty of Pharmacy, University of Montréal^{*}
Montréal, Québec, Canada
Faculty of Medicine, University of Sherbrooke[†]
Sherbrooke, Québec, Canada

Correspondence should be addressed to:

Sylvie Perreault, PhD
Faculty of Pharmacy
PO Box 6128, Centre-Ville Station
Montréal, Québec
Canada
H3C 3J7
Tel: (514) 343-6111 ext. 3149
Fax: (514) 343-5691
E-mail: [REDACTED]

ACCORD DES COAUTEURS

Déclaration des coauteurs d'un article

1. Identification de l'étudiant et du programme

Marie-Hélène Bouchard
[REDACTED]

MSc. Sciences pharmaceutiques
Option Médicaments et Santé des Populations

2. Description de l'article

Marie-Hélène Bouchard, B.Pharm; Alice Dragomir, MSc.; Anick Bérard, PhD;
Danielle Pilon, MD, MSc.; Lucie Blais, PhD; Sylvie Perreault, PhD.

Impact of Statin Adherence on Coronary Artery Disease among Middle Aged Patients
Free of Cardiovascular Disease

L'article est en phase finale de préparation pour soumission au *Annals of Internal
Medicine*

3. Déclaration de tous les coauteurs autres que l'étudiant

À titre de coauteur de l'article identifié ci-dessus, je suis d'accord pour que *Marie-Hélène Bouchard* inclue cet article dans son mémoire de maîtrise qui a pour titre *Impact de la non-adhésion aux statines sur la survenue d'événements coronariens en prévention primaire dans un contexte réel d'utilisation.*

Alice Dragomir

Coauteur

[REDACTED]
Signature

10/06/2005

Date

Anick Bérard

Coauteur

[REDACTED]
Signature

9/06/2005

Date

Danielle Pilon

Coauteur

[REDACTED]
Signature

9/06/2005

Date

Lucie Blais

Coauteur

[REDACTED]
Signature

8/6/2005

Date

Sylvie Perreault

Coauteur

[REDACTED]
Signature

8/6/2005

Date

Abstract

Aim: Clinical trials have demonstrated that statins can reduce cardiovascular morbidity and mortality after 1 to 2 years of continuous treatment. Observational studies have shown that fewer than 40% of patients take $\geq 80\%$ of their prescribed doses one year after starting therapy and that approximately half of patients discontinue their medication within six months of starting the therapy.

Objective: To evaluate impact of statin adherence on nonfatal coronary artery disease CAD

Methods: A cohort of 20,543 patients was reconstructed using the RAMQ databases. All patients aged 50 to 64 years, free of cardiovascular disease, and newly treated with statins between 1998 and 2000 were eligible. A nested case-control design was used to study nonfatal CAD. Every case was matched with 20 controls randomly selected. Adherence was reported as the percentage of the prescribed doses of the medication actually taken by the patient over a specified period and was classified as $\geq 80\%$ or $< 80\%$. Hazard ratios (HR) of nonfatal CAD were determined through a conditional logistic regression adjusted for age, sex, socioeconomic status, diabetes, and hypertension.

Results: At treatment initiation, the mean age of subjects was 58 years old, 45% had hypertension, and 19% had diabetes. The proportion of men in the cohort was 37%. Among patients followed for more than one year, adherence $\geq 80\%$ was associated with less nonfatal CAD (HR: 0.82; 0.69-0.98) as compared to adherence $< 80\%$. In the multivariate model, men (HR: 1.34; 1.13-1.60), welfare recipients (HR: 1.24; 1.04-1.48), and hypertension (HR: 1.78; 1.49-2.13) were risk factors for CAD.

Conclusion: Our results show that patients who filled more than 80% of the doses during at least one year start to achieve reduction in nonfatal CAD event.

Introduction

Cardiovascular diseases result in among the highest health-care-utilization costs in most industrialized countries (1). In Canada, one person in five dies from coronary artery disease (CAD) (1). Many risk factors are involved in the development of this disease but, according to observational studies, one of the strongest predictors is dyslipidemia (2-4). It has been shown that lifetime risk of CAD is 1.5 to 2 times higher for people with elevated total cholesterol levels than for those with normal lipid levels (5). In Canada, 45% of the population have higher than the recommended cholesterol levels, making dyslipidemia a major public-health concern (1).

Clinical trials have demonstrated that a reduction in LDL-cholesterol level by statins can reduce cardiovascular morbidity and mortality among patients with dyslipidemia (6-11). Clinical trials of primary prevention have demonstrated that statins reduce the incidence of CAD by approximately 30% (9, 11). It had been shown that statin could reach their full benefits after 2 years of continuous treatment (12). Despite all these evidences, statins are not optimally used in real-life practice and so do not lead to the cholesterol reduction seen in clinical trials (13, 14). According to observational studies, only 25% to 40% of patients take more than 80% of their prescribed doses one year after starting therapy (15).

We know that there is a major gap between the use of statins in clinical-trial settings and in real-life practice. Unfortunately, little is known about the impact of suboptimal use of statins on clinical outcomes. The aim of this study is to evaluate the impact of statin adherence on nonfatal CAD event among middle aged patients free of cardiovascular disease.

Methods

Sources of Data

This population-based study used the databases of the *Régie de l'assurance maladie du Québec* (RAMQ), which administers public health-care insurance programs in the province of Quebec, Canada. RAMQ databases contain three types of files. The demographic file lists age, gender, postal code, and year of death for all registered individuals. The medical-services file comprises claims for all inpatient or ambulatory services and includes such data as nature of the medical procedure, date and site (office, emergency room, hospital) of the procedure, and the diagnostic code (16). Diagnosis is coded by ICD-9 classification. Procedure codes follow the Canadian classification of diagnostic, therapeutic and surgical procedures (16, 17). These codes are linked to the doctor's payment and are carefully audited (21, 22). The pharmaceutical file contains data on all prescriptions for covered drugs given to patients living in the community whose medications are insured by RAMQ. The file includes the name, strength, and quantity of the drug; the date; and the duration of therapy as indicated by the pharmacist. The first two databases include all residents covered by provincial health insurance, namely the entire population. The pharmaceutical file covers all residents insured under the public drug plan, comprising about 40% of the population aged between 50 and 64 years old (18). Each of the computerized files contains the individual's health-insurance number, which serves as a link between them. The pharmaceutical file has been validated for research and used in pharmacoepidemiologic research studies (19). The prescription claims database in Quebec represent also one of most accurate validity means of determining drug dispensed to individuals (19). Validity studies have been performed specifically for the medical services claim of Quebec

administrative databases. The validity of diagnosis code identifying episodes of hospitalizations for acute myocardial infarction was assessed among patients aged over 65 years old (20). Compared to the information found in the patient hospital discharge summary, the sensitivity and the specificity of diagnosis code identifying the first hospital stay for acute myocardial infarction were 81.1% and 98.8% (20). We enhanced the sensitivity of the RAMQ database for non fatal CAD by adding procedure codes and medication to the diagnosis code. Procedure codes and medication reclamation are linked to doctor and pharmacist's payment and are carefully audited (21-22).

Cohort Study

From the RAMQ database, we selected a cohort of patients who started atorvastatin, fluvastatin, lovastatin, pravastatin, or simvastatin treatment between January 1, 1998, and December 31, 2000 but had taken no lipid-lowering drugs in the year preceding cohort entry. The index date was defined as the date of first prescription of a statin agent and was the cohort-entry date. Patients had to be aged between 50 and 64 years at the index date and to have been insured for their drugs by RAMQ for at least one year prior to the index date.

To be eligible, subjects had to present no indication of cardiovascular disease as evidenced by the absence of a diagnosis and a medical procedure in the three years prior to the index date and the absence of a drug marker one year before the index date. Patients had to be free of any marker of cardiovascular disease such as : 1) CAD: diagnosis of myocardial infarction or angina (ICD-9 codes 410-414), medical procedure of coronary artery bypass graft, angiography or angioplasty, use of any nitrate, including nitroglycerin; 2) stroke: diagnosis (430-438) and medical procedures; 3) peripheral vascular disease:

diagnosis (440-447), medical procedure of non-coronary angioplasty and use of pentoxifylline; 4) congestive heart disease: diagnosis (428) or the use of furosemide alone or with i) digoxin, ii) ACE inhibitors, iii) spironolactone, iv) β -blocker; 5) arrhythmia: diagnosis (427), medical procedure using a pacemaker and the use of drugs for cardiac arrhythmias (amiodarone, digoxin, quinidine, disopyramide, flecainamide, mexiletine, procainamide, propafenone, sotalol). The RAMQ drug database was also used to exclude patients who received other drugs such as antiplatelets, low-dose aspirin (acetylsalicylic acid), or anticoagulants during the year preceding the index date.

The final study cohort included 20,543 subjects who were followed from the date of their first prescription of statin until the first nonfatal CAD event, or the end of the study (June 30, 2001). During the follow-up period, subjects were censored if they met an exclusion criterion, switched or had a prescription for another class of lipid-lowering drugs, were no longer covered by the RAMQ drug-insurance plan, or died. Subjects were followed for a minimum of 6 months and a maximum of 3.5 years.

Nested-Case Control Study

The nested case-control approach was used to estimate the hazard ratio of the first nonfatal CAD event associated with adherence to statin agents. Nonfatal CAD event was defined by a composite endpoint of nonfatal myocardial infarction or angina; revascularization procedure, angioplasty, coronary artery bypass graft; or initiation of treatment with nitrate drug. All cases of nonfatal CAD were identified and 20 controls were randomly selected from the risk set of each case using density sampling (i.e. among noncases who had at least the same follow-up time than the case) (23). Accordingly, a subject might be selected as a control before being a case and might be selected as a control for more than one case.

Assessment of Exposure

For each case and control, we reported the adherence defined as the percentage of the prescribed doses of medication actually taken by the patient over a specified period. Calculations were based on the quantity dispensed and the number of days supplied from each filled prescription. Case's adherence was calculated from the start of follow-up to the time of nonfatal CAD event and control's cumulative adherence was calculated from the start of follow-up to the time of selection. The time of selection was determined by the addition of the case's follow-up time to the control's index date. The exposure was dichotomised into two levels of adherence: *adherents* of more than 80% of their prescribed doses; and *nonadherents* of less than 80%. The second level was the reference group.

Confounding Variables

The potential confounders for which it is possible to control are age, sex, socioeconomic status based on social-assistance status, and cardiovascular risk factors (hypertension and diabetes). Age, sex, and social-assistance status were identified at the entry into the cohort from data in the beneficiary's file of the RAMQ database. Hypertension and diabetes were time-dependent, and were identified before the index date and during follow-up. Those comorbidities were defined as follow: diabetes by ICD-9 code 250, or by the use of insulin or antidiabetic agent; hypertension by essential hypertension ICD-9 code 401 or by the use of thiazides, angiotensin converting enzyme inhibitors without furosemide, calcium channel blockers or β -blockers without any other markers of CAD.

Statistical Analysis

The crude and adjusted hazard ratios (HR) of nonfatal CAD were determined through a conditional logistic regression. With the nested case-control approach, the exposure and

covariate information for controls reflects values corresponding to the time of selection of their respective case (24). The timescale used in the model was time since first prescription of statin.

To account for the possible effect modification of time by level of adherence, we stratified the analysis by the time of case apparition (in the first year of follow-up and after one year of follow-up). We carried out backward selection of variables to identify confounding variables to be retained in the final model (26).

To assess the robustness of our finding, we performed two sensitivity analyses. The first analysis was made to assess the effect of different levels of adherence over the risk of nonfatal CAD. There were two categories of adherence and we used different cut-off to compare adherent vs. non adherent ($\geq 70\%$ of the prescribed doses vs. $< 70\%$; $\geq 90\%$ vs. $< 90\%$).

The second sensitivity analysis was to assess the robustness of our finding about potential biases introduced by unmeasured confounders. We used the approach proposed by Greenland that considered a unmeasured risk factor less frequent among adherent than among nonadherent (25). We made several scenarios with different risk factors between the confounder and nonfatal CAD. For each scenario, we changed the prevalence of the unmeasured confounder across adherence categories. By this analysis, we figured how the HR would change after adjusting for the unmeasured confounder.

All the analyses were performed on Statistical Analysis System Software (8; SAS Institute, Cary, North Carolina). All analyses with 95 % confidence intervals are presented.

Ethical Considerations

No patient or physician identifiers were provided to the researchers; only scrambled identifiers were used throughout the study. University of Montreal's Research and Ethics Committee approved the study.

Results

Characteristics of Patients in the Cohort

The distribution of exclusion criteria is shown in Figure 1. As presented in Table 1, the mean age of subjects was 58 years (sd \pm 5). In the full cohort, there are 37% of male, 29% of welfare recipients, 45% of patients with hypertension, and 19% patients with diabetes. Of the 20,543 people fulfilling inclusion and exclusion criteria, 1,532 (7.5%) had a nonfatal CAD event. The mean follow-up time was 1.6 years.

A total of 5,953 subjects were followed for less than one year, and 957 (4.7%) of them developed the outcome of interest. Of the 14,590 subjects followed for more than one year, 575 (3.9%) developed the outcome, yielding an incidence rate of 2 per 100 person-years. The prevalence of risk factors (sex, diabetes, and hypertension) was statistically higher among patients followed for less than one year compared to those followed for more than one year (Table 1). The sickest patients had a shorter follow-up time because they were more likely to develop an exclusion criterion or the outcome.

Characteristics of Cases and Controls

As presented in Table 2, there were 32,172 cases and controls in the nested case-control that were divided in two groups: cases occurring in the first year of follow-up and their controls (n=20,097) and cases occurring after one year of follow-up and their controls (n=12,075). This time division was chosen on the basis of data in the literature that suggest that statins are effective after a minimum of one year of use. Table 2 shows the social and demographic characteristics of cases and controls. Proportions of males, welfare recipients, patients with diabetes, and patients with hypertension were statistically higher among the cases. In order to assess if there was a difference between the statin doses received by

patients during the follow-up time, we had to convert the different statins into comparable agent. No matter the type of statin, every prescription was considered to be in simvastatin equivalent after a transformation. Based on literature data, the rule of conversion was that 10 mg of simvastatin was equivalent to 5 mg of atorvastatin, 40 mg of fluvastatin, 20 mg of lovastatin, and 20 mg of pravastatin (27, 28). Finally, the mean dose in simvastatin equivalent was 16 mg and was the same across the cases and controls (Table 2). Then, the association between adherence and the outcome could not be attributed to the dose.

Risk Factors of CAD Event

Univariate analysis presented in Table 3 shows that sex, socioeconomic status, diabetes, and hypertension are risk factors for nonfatal CAD event. The risk associated with these variables is the same in the full cohort and in the two subgroups defined by follow-up time. In multivariate analysis, the nonfatal CAD event rate was not reduced in the adherent group compared with the non-adherent group (HR: 0.90; 0.80-1.01) in the entire cohort. When the analysis is stratified for the follow-up time, we see that good adherence has an impact on nonfatal CAD event after one year of treatment (HR: 0.82; 0.69-0.98) but not during the first year of treatment (HR: 0.97; 0.83-1.13).

Impact of Adherence on CAD Event

From this point on, we shall deal exclusively with the results for the patients followed for more than one year because the efficacy of statin is apparent only after that period of time. Mean adherence was 62% (sd = 35) for the cases and 64% (sd=35) for the controls. The proportion of patients taking $\geq 80\%$ of the prescribed doses was not statistically different between controls (47%) and cases (44%) (Table 2). In the multivariate model, adherence

$\geq 80\%$ reduces the hazard of nonfatal CAD event by 18% (HR: 0.82; 0.69-0.98) compared with level of adherence $< 80\%$. Gender (HR: 1.34; 1.13-1.60), social-assistance status (HR: 1.24; 1.04-1.48) and hypertension (HR: 1.78; 1.49-2.13) are factors that increase the risk for nonfatal CAD event.

Sensitivity analyses reveal that the greater the adherence, the greater the reduction in nonfatal CAD event risk (Table 4). The effect of adherence becomes statistically significant at the 80% level (HR: 0.82; 0.69-0.98) compare with adherence $< 80\%$. The risk reduction seems more important with higher levels of adherence; at 90% (HR: 0.79; 0.66-0.95). Irrespective of the cut off, coefficients associated with covariables remain constant. Finally, we performed sensitivity analyses to assess the robustness of our results by accounting for unmeasured confounders. The analyses reveal that our conclusions might be overturn with a confounder having a HR for nonfatal CAD event of 3 and with an important difference in the confounder prevalence between the two groups (for example, present in 5% of adherents and more than 15% of nonadherents; or 10% vs. 20%; or 20% vs. 30%) (25).

Discussion

As expected, our results indicate that higher adherence levels are associated with greater reductions in nonfatal CAD events. We found that statin could reduce nonfatal CAD only if they are taken $\geq 80\%$ of the time (HR: 0.82; 0.69-0.98). The coefficients associated with risk factors like hypertension (HR: 1.78; 1.49-2.13) and socioeconomic status (HR: 1.24; 1.04-1.48) are consistent with findings from other studies (3, 4). Previous observational studies reveals that people with hypertension have 1.5 to 2 times the risk of CAD of people without this illness and that people with low or middle income have 1.2 time the risk of people with higher income (3, 4). Coefficient associated with sex and diabetes goes on the same direction of previous results but the magnitude is not comparable to what was found in other observational studies. Literature describes an incidence of CAD in men approximately twice that found in women while we found a HR of 1.34 (1.13-1.60) in our study (3). In the same way, we found an unadjusted HR of 1.24 (1.01-1.52) for the diabetes while the literature reports a risk for CAD of 2 to 4 times higher among diabetics (3, 4, 29). These discrepancies may be explained with the fact that everybody presents hypercholesterolemia and that the prevalence of other risk factors like hypertension and diabetes in our cohort are higher than those in previous studies (3, 4, 29).

Our results also confirm that the benefit of statins is apparent after one year of continuous use. Moreover, reduction in nonfatal CAD events revealed in our study is comparable to those described in the literature (12). For an absolute reduction in LDL-cholesterol of 1 mmol/L (average of the clinical trials), the reduction of ischemic heart disease was 11% (RR: 0.89; 0.82-0.96) after one year, 24% (RR: 0.76; 0.70-0.83) after 2 years and 33% (RR: 0.67; 0.63-0.72) after 3 to 5 years (12). We observed similar results

among subjects who used at least 80% of the prescribed medications as compared with those who used less than 80% (HR: 0.82; 0.69-0.98) after a mean follow-up of 1.6 years.

The time dependent analyses that account for the interruption of treatment in observational study seem to yield similar results of risk reduction of CAD event compared to fixed treatment groups in clinical trials. For instance, the 5-year persistence rate of those primary prevention trials was 70% (9, 11). In AFCAPS/TexCAP, 99% of participants adhered to their study regimen for at least 75% of the time that they were receiving active treatment (9). And, clinical trials for primary prevention with statins showed a 31% reduction in myocardial infarctions and deaths from CAD after 4.9 years (WOSCOP) (9) and a 37% reduction in fatal and nonfatal myocardial infarctions, unstable angina and sudden death from cardiac causes after 5.2 years (AFCAP/TexCAP) (11). Our study population presented more risk factors, but we found close agreement in the reduction of CAD event risk.

Our study has some limitations. *First*, databases do not allow adjustment for clinical severity. We thus do not have—and so cannot adjust for—cholesterol values before and after treatment. This shortcoming may be of minimal importance given a recent study of diabetic and dyslipidemic patients, which demonstrated that adherence to statin therapy is closely related to LDL goal attainment, and appears to increase substantially when adherence is greater than 80% (31). In order to investigate the possibility of bias, we evaluated the rate of switching for other doses. We found that the majority of patients (72%) were keeping the same dose (in equivalent of simvastatin) during the follow-up period. Two hypotheses could explain that; the attainment of therapeutic goal or lack of

follow-up by physician. We presume that if patients were not switched to a higher dosage it was probably because the cholesterol goal was close to the target.

Second, we cannot adjust for blood pressure or glycemia values, two well-known CAD risk factors. If patients are using drugs to treat hypertension or diabetes, we have no way of distinguishing the ones who attain control from those who did not. In our study, hypertension and diabetes were defined by diagnostic code or related drug prescription. We did not take adherence to antihypertensive or antidiabetic agents into account for two main reasons: since subjects did not begin their therapy at the same time, it was not feasible to compare adherence between them; and, though treatment adherence may provide an indication of the level of control of risk, it is very hard to calculate adherence for a pathology that often requires treatment by several types of drugs. Thus, a greater number of agents can be the sign the disease is more severe but also indicate better control. More precise adjustment would have been possible with an estimation of the risk reduction of CAD among subgroups. Unfortunately, we did not get a sufficient population size to do those analyses.

Third, the RAMQ databases do not allow for adjustments for life-style habits. There is a great deal of evidence that smoking, lack of exercise, obesity and poor diet are important CAD risk factors (4). Furthermore, since they are more likely to occur among nonadherent patients, they may introduce a bias (32). Adherence, moreover, may be a marker for better prognosis (33, 34). We cannot exclude the fact that adherent patients may present better lifestyle and may be healthier than nonadherent patients (34). In sensitivity analyses, we found that our conclusions could be invalidated with an unmeasured confounder having a HR of 3 and a difference in the prevalence of the confounder between

adherence groups. An hazard ratio of 3 could be attributed to the risk associated with smoking as it is demonstrated in the Interheart Study (4). However, bias of that magnitude is unlikely to be present because there was no reduction of CAD among adherents compared to non adherents in the first year of treatment. If adherents really had better lifestyle habits, we would have seen a reduction of events in the first year of follow-up.

Fourth, the databases include data for insured drugs only. Our concern here is aspirin, which has demonstrated benefits in preventing CAD events among patient with some risk factors but free of cardiovascular disease (35). To ensure our cohort was free of cardiovascular disease, subjects with an aspirin prescription were excluded, but some may have been taking aspirin obtained over the counter. However, there is no reason to believe that one adherence category should include more such patients than another.

Fifth, some subjects may have had a CAD event in the past that does not appear in the databases for which we have information three years before the index date. Such patients are at higher risk than primary-prevention patients—the reinfarction rate is approximately 5% per year(36, 37)—but they also have better compliance with statins (15). Still, the likelihood of such misclassification is minimal because we have pharmaceutical data for one year and medical data for three years before the index date. It is thus reasonable to believe our subjects do not present cardiovascular disease.

Finally, another possible misclassification error is related to the determination of statin exposure. It is assessed on the basis of the pharmaceutical files completed by community pharmacists; but we cannot tell if patients actually took their drugs. However, patients have to pay a portion of the cost, so they are maybe less unlikely to not take their medication, and the chances of bias are lowered.

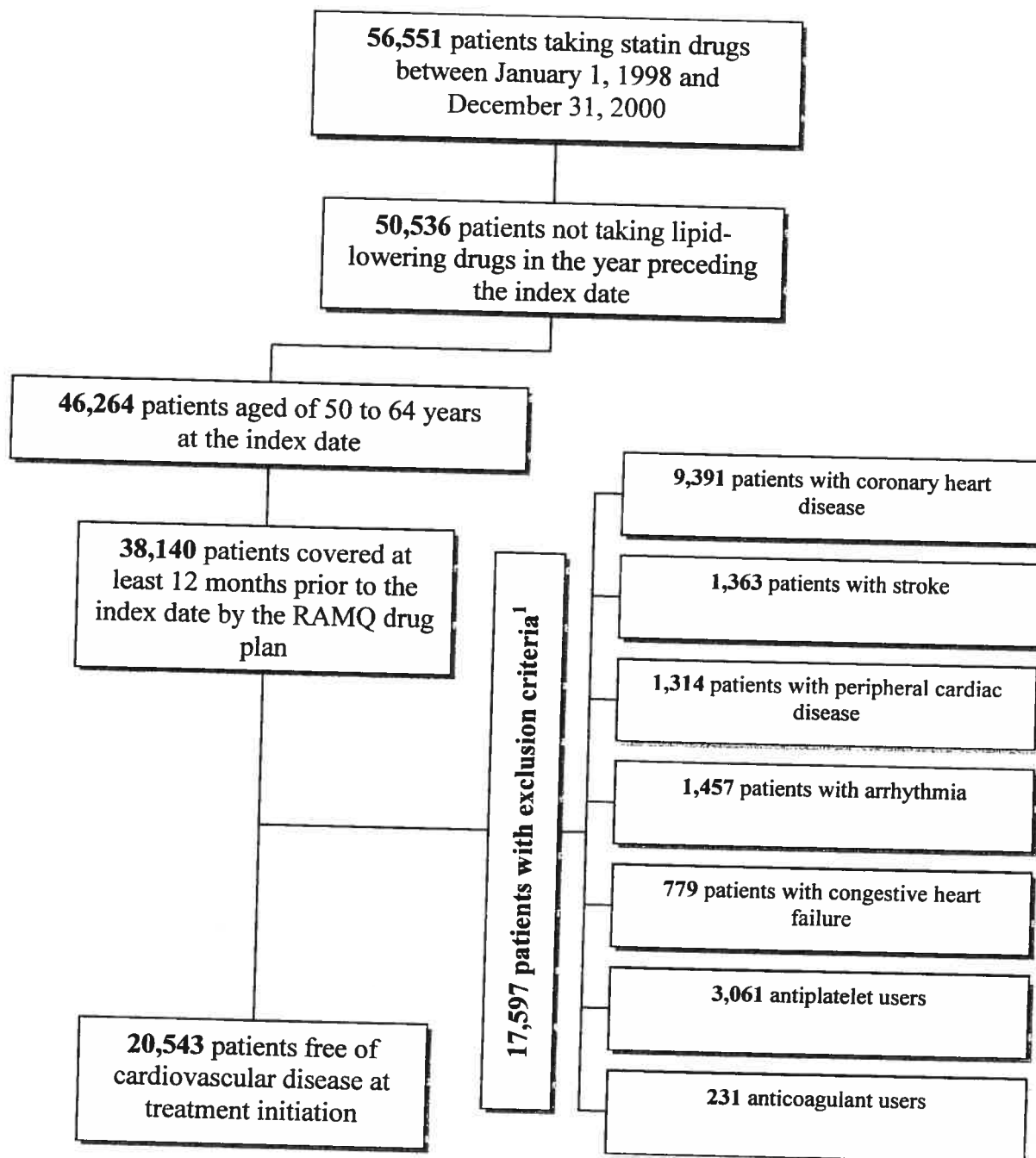
Despite those limitations, we believe that the results are reliable and could give a first estimation of the impact of adherence on clinical outcomes. Moreover, from our knowledge, it is the first time that a nested case-control is specifically used to assess and compare rates of adherence. It is an innovative and promising way to analyse that kind of data because it leads to precise estimation of adherence and accurate comparisons between subjects.

In summary, our results show that, at currently used dosages, patients who filled more than 80% of the prescribed doses start to achieve significant reductions in nonfatal CAD event. Our study corroborates the findings that statin effectiveness is apparent after one full year. These results are also supported from meta-analyses reports (12). It is important to raise the awareness of health professional to the need of improving therapy adherence. Clinicians must put stress to support patients in the long-term pursuit of treatment and on good adherence to statins.

Acknowledgements

The Canadian Institutes Health Research (CIHR) supported this work. Sylvie Perreault, and Danielle Pilon are research scholars receiving financial support from the *Fonds de recherche en santé du Québec*. Lucie Blais, and Anick Bérard are research scholars receiving financial support from the CIHR.

Figure 1: Flow chart of inclusion and exclusion criteria¹



¹ Exclusion criteria were assessed in the year preceding the index date for the medication and in the three years preceding the index date for diagnosis and medical procedures

Table 1: Characteristics of Patients Initiating a New Statin Treatment in Quebec RAMQ Database in 1998-2000

	Entire cohort	Follow-up < 1 year	Follow-up ≥ 1 year	p-value*
Number of patients	20,543	5,953	14,590	
Nonfatal CAD events	1,535 (7.5 %)	957 (4.7 %)	575 (3.9 %)	
Mean age (Continuous) [†]	58 (± 5)	58 (± 5)	58 (± 5)	0.41
Mean dose [‡]	18 (± 11)	19.9 (± 12)	17.6 (± 8.6)	<0.0001
Follow-up time (Continuous)	586 (± 322)	216 (± 98)	737 (± 252)	
Sex (Male vs. Female)	37 %	40 %	36 %	< 0.0001
Social assistance (Yes/No) [†]	29 %	29 %	29 %	0.97
Diabetes Mellitus (Yes/No) [§]	19 %	24 %	17 %	< 0.0001
Hypertension (Yes/No) [§]	45 %	51 %	43 %	<0.0001

*: The p-values are based on the chi-square analyses. The analyses were made to compare patients followed for less than one year with those followed for more than one year.

†: At the treatment initiation

‡: Statins equivalence in simvastatin dose during the follow-up time(38)

simvastatin 10 mg = lovastatin 20 mg = pravastatin 20 mg = fluvastatin 40 mg = atorvastatin 5 mg

§: ICD-9 or pharmacologic treatment prior the index date

Table 2: Characteristic of Patients with nonfatal CAD event and their matched controls

	Cases occurring in the first year of follow-up and their controls			Cases occurring after one year of follow-up and their controls		
	Cases	Controls	P-value*	Cases	Controls	P-value*
Numbers	957	19,140		575	11,500	
Age (continuous) †	58 (±5)	58 (±5)	0.23	58 (±5)	57 (±5)	0.21
Mean dose ‡	18.6 (±13)	17.6 (±11)	0.01	16.2 (±11)	16.4 (±10)	0.78
Statin Adherence ¶ (Y/N)						
< 80 %	28 %	29 %	0.80	56 %	53 %	0.13
≥ 80 %	72 %	71 %		44 %	47 %	
Sex (Male vs. Female)	43 %	37 %	0.001	41 %	35 %	0.01
Social assistance (Y/N) †	34 %	30 %	0.01	38 %	33 %	0.03
Diabetes Mellitus (Y/N) §	21 %	19 %	0.05	22%	18 %	0.04
Hypertension (Y/N) §	62 %	46 %	< 0.0001	64 %	51 %	< 0.0001

*: The p-values are related to analyses made to compare cases with controls.

¶: Proportion of days covered (%)

†: At the treatment initiation

‡: Statins equivalence in simvastatin dose during the follow-up time(38)

simvastatin 10 mg = lovastatin 20 mg = pravastatin 20 mg = fluvastatin 40 mg = atorvastatin 5 mg

§: ICD-9 or pharmacologic treatment prior the index date

Table 3: Hazard Ratio of nonfatal CAD event

	HAZARD RATIO (95% CONFIDENCE INTERVAL)							
	Entire Case-Control				Cases occurring in the first year of follow-up and their controls			
	Crude	Adjusted	Crude	Adjusted	Crude	Adjusted	Crude	Adjusted
Statin Adherence [¶]								
< 80 %	Reference	Reference	Reference	Reference	Reference	Reference	Reference	Reference
≥ 80 %	0.95 (0.85-1.07)	0.90 (0.80-1.01)	1.02 (0.88-1.19)	0.97 (0.83-1.13)	0.88 (0.74-1.04)	0.82 (0.69-0.98)	1.01 (0.99-1.03)	1.01 (0.99-1.03)
Age (continuous) [†]	1.01 (0.99-1.03)	1.01 (0.99-1.02)	1.01 (0.99-1.02)	1.01 (0.99-1.02)	1.01 (0.99-1.03)	1.01 (0.99-1.03)	1.01 (0.99-1.03)	1.01 (0.99-1.03)
Sex (Male vs. Female)	1.26 (1.14-1.40)	1.34 (1.21-1.49)	1.25 (1.10-1.43)	1.34 (1.17-1.53)	1.27 (1.07-1.51)	1.34 (1.13-1.60)	1.27 (1.07-1.51)	1.34 (1.13-1.60)
Social assistance (Y/N) [†]	1.22 (1.10-1.36)	1.25 (1.12-1.39)	1.22 (1.06-1.40)	1.25 (1.08-1.44)	1.22 (1.03-1.45)	1.24 (1.04-1.48)	1.22 (1.03-1.45)	1.24 (1.04-1.48)
Diabetes Mellitus (Y/N) [§]	1.20 (1.06-1.36)	1.04 (0.92-1.18)	1.17 (1.00-1.37)	1.02 (0.87-1.20)	1.24 (1.01-1.52)	1.09 (0.89-1.34)	1.20 (1.06-1.36)	1.04 (0.92-1.18)
Hypertension (Y/N) [§]	1.84 (1.65-2.04)	1.87 (1.67-2.08)	1.89 (1.65-2.16)	1.92 (1.67-2.20)	1.56 (1.48-2.09)	1.78 (1.49-2.13)	1.84 (1.65-2.04)	1.87 (1.67-2.08)

[¶]: Proportion of days covered (%)

[†]: At the treatment initiation

[§]: ICD-9 or pharmacologic treatment prior the index date

Table 4: Hazard Ratio of nonfatal CAD event for cases occurring *after one year* of follow-up and their controls

	HAZARD RATIO (95% CONFIDENCE INTERVAL)		
	ADHERENCE 70 %	ADHERENCE 80 %	ADHERENCE 90 %
Statin Adherence [¶]			
< ADHERENCE	Reference	Reference	Reference
≥ ADHERENCE	0.85 (0.71 – 1.00)	0.82 (0.69-0.98)	0.79 (0.66 – 0.95)
Age (continuous) [†]	1.01 (0.99 – 1.03)	1.01 (0.99-1.03)	1.01 (0.99 – 1.03)
Sex (Male vs. Female)	1.34 (1.13 – 1.60)	1.34 (1.13-1.60)	1.34 (1.12 – 1.59)
Social assistance(Y/N) [†]	1.24 (1.04 – 1.48)	1.24 (1.04-1.48)	1.25 (1.05 – 1.50)
Diabetes Mellitus (Y/N) [†]	1.09 (0.89 – 1.34)	1.09 (0.89-1.34)	1.10 (0.89 – 1.35)
Hypertension (Y/N) [§]	1.78 (1.49 – 2.13)	1.78 (1.49-2.13)	1.78 (1.49 – 2.13)

[¶]: Proportion of days covered (%)

[†]: At the treatment initiation

[§]: ICD-9 or pharmacologic treatment prior the index date

1. **Fondation des maladies du Coeur du Canada.** (Fondation des maladies du Coeur du Canada). Le fardeau croissant des maladies cardiovasculaires et des accidents vasculaires cérébraux au Canada, 2003. 2003 2003. Report No.: 1-89624-32-4.
2. **Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB.** Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation*. 1998;97(18):1837-47.
3. **Schnohr P, Jensen JS, Scharling H, Nordestgaard BG.** Coronary heart disease risk factors ranked by importance for the individual and community. A 21 year follow-up of 12 000 men and women from The Copenhagen City Heart Study. *Eur Heart J*. 2002;23(8):620-6.
4. **Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, et al.** Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*. 2004;364(9438):937-52.
5. **Lloyd-Jones DM, Wilson PW, Larson MG, et al.** Lifetime risk of coronary heart disease by cholesterol levels at selected ages. *Arch Intern Med*. 2003;163(16):1966-72.
6. **Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, et al.** The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators. *N Engl J Med*. 1996;335(14):1001-9.
7. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet*. 1994;344(8934):1383-9.
8. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. *N Engl J Med*. 1998;339(19):1349-57.
9. **Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, et al.** Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *N Engl J Med*. 1995;333(20):1301-7.
10. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2002;360(9326):7-22.
11. **Downs JR, Clearfield M, Weis S, et al.** Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS. Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study. *JAMA*. 1998;279(20):1615-22.
12. **Law MR, Wald NJ, Rudnicka AR.** Quantifying effect of statins on low density lipoprotein cholesterol, ischaemic heart disease, and stroke: systematic review and meta-analysis. *Bmj*. 2003;326(7404):1423.
13. **Jackevicius CA, Mamdani M, Tu JV.** Adherence with statin therapy in elderly patients with and without acute coronary syndromes. *JAMA*. 2002;288(4):462-7.

14. **Benner JS, Glynn RJ, Mogun H, Neumann PJ, Weinstein MC, Avorn J.** Long-term persistence in use of statin therapy in elderly patients. *JAMA*. 2002;288(4):455-61.
15. **Avorn J, Monette J, Lacour A, et al.** Persistence of use of lipid-lowering medications: a cross-national study. *JAMA*. 1998;279(18):1458-62.
16. *International Classification of Diseases. Manual of the International Statistical Classification of Diseases, Injuries, and Cause of Death* Geneva, Switzerland: World Health Organization; 1977. (9th, ed. Publication no PHS 80-1260).
17. **Canada: Supply and Services.** *Canadian classification of diagnostic, therapeutic, and surgical procedures*. 2nd ed Ottawa, Ontario, Canada: Statistics Canada Health Division; 1986.
18. **Régie de l'assurance maladie.** *Liste des médicaments* Québec Canada: Régie de l'assurance maladie; 2003. (15e, ed.
19. **Tamblyn R, Lavoie G, Petrella L, Monette J.** The use of prescription claims databases in pharmacoepidemiological research: the accuracy and comprehensiveness of the prescription claims database in Quebec. *J Clin Epidemiol*. 1995;48(8):999-1009.
20. **Monfared A, Rahme., LeLorier J.** Accuracy of ICD-9 diagnosis code '410' to identify episodes of hospitalizations for acute myocardial infarction in RAMQ. First Canadian Therapeutics Congress 2004. Halifax, Canada; 2004.
21. **Wilchesky M, Tamblyn RM, Huang A.** Validation of diagnostic codes within medical services claims. *J Clin Epidemiol*. 2004;57(2):131-41.
22. **Tamblyn R, Reid T, Mayo N, McLeod P, Churchill-Smith M.** Using medical services claims to assess injuries in the elderly: sensitivity of diagnostic and procedure codes for injury ascertainment. *J Clin Epidemiol*. 2000;53(2):183-94.
23. **Lubin J, Gail M.** Biased selection of controls for case control analyses of cohort studies. *Biometrics*. 1984;40:63-75.
24. **Essebag V, Platt RW, Abrahamowicz M, Pilote L.** Comparison of nested case-control and survival analysis methodologies for analysis of time-dependent exposure. *BMC Med Res Methodol*. 2005;5(1):5.
25. **Greenland S.** Basic methods for sensitivity analysis of biases. *Int J Epidemiol*. 1996;25(6):1107-16.
26. **Greenland S.** Modeling and variable selection in epidemiologic analysis. *Am J Public Health*. 1989;79:340-9.
27. **Maron DJ, Fazio S, Linton MF.** Current perspectives on statins. *Circulation*. 2000;101(2):207-13.
28. **Roberts WC.** The rule of 5 and the rule of 7 in lipid-lowering by statin drugs. *Am J Cardiol*. 1997;80(1):106-7.
29. **Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D.** Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care*. 1993;16(2):434-44.
30. **Ho JE, Paultre F, Mosca L.** Is diabetes mellitus a cardiovascular disease risk equivalent for fatal stroke in women? Data from the Women's Pooling Project. *Stroke*. 2003;34(12):2812-6.

31. **Parris ES, Lawrence DB, Mohn LA, Long LB.** Adherence to Statin Therapy and LDL Cholesterol Goal Attainment by Patients With Diabetes and Dyslipidemia. *Diabetes Care.* 2005;28(3):595-9.
32. **Kim YS, Sunwoo S, Lee HR, et al.** Determinants of non-compliance with lipid-lowering therapy in hyperlipidemic patients. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2002;11(7):593-600.
33. **McDermott MM, Schmitt B, Wallner E.** Impact of medication nonadherence on coronary heart disease outcomes. A critical review. *Arch Intern Med.* 1997;157(17):1921-9.
34. Influence of adherence to treatment and response of cholesterol on mortality in the coronary drug project. *N Engl J Med.* 1980;303(18):1038-41.
35. **Lam J.** Lignes directrices pratiques quant au traitement antiplaquettaire. Vol. 2004: Le groupe de travail sur la Thrombose du Canada; 2000.
36. **Kannel WB.** Risk factors for atherosclerotic cardiovascular outcomes in different arterial territories. *J Cardiovasc Risk.* 1994;1(4):333-9.
37. **Rouleau JL, Talajic M, Sussex B, et al.** Myocardial infarction patients in the 1990s--their risk factors, stratification and survival in Canada: the Canadian Assessment of Myocardial Infarction (CAMI) Study. *J Am Coll Cardiol.* 1996;27(5):1119-27.
38. **LaRosa JC, He J, Vupputuri S.** Effect of statins on risk of coronary disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA.* 1999;282(24):2340-6.

Discussion

Nous savons que les statines réduisent la mortalité et la morbidité coronarienne en prévention primaire. Ces données d'efficacité nous proviennent des grandes études cliniques.[9, 11, 49, 50] Tel qu'exposé dans le chapitre portant sur l'état des connaissances, il existe très peu de données sur l'efficacité des statines en situation réelle. Il s'avérait donc essentiel de faire une étude populationnelle afin de vérifier si on peut obtenir les résultats des essais cliniques dans un contexte réel de pratique clinique. Notre étude a mis en relief trois aspects de l'efficacité des statines en situation réelle : l'adhésion minimale nécessaire pour obtenir des résultats significatifs; l'amplitude des résultats pouvant être obtenus; et la durée minimale d'exposition pour pouvoir obtenir ces bénéfices.

Premièrement, nous avons trouvé que les bénéfices sont apparents à partir de la prise de 80% des doses prescrites (HR: 0,82; 0,69-0,98). Il semble aussi que la réduction des événements coronariens est plus grande avec une meilleure adhésion à 90% (HR: 0,79; 0,66-0,95). Cette tendance nous laisse penser qu'il est avantageux de promouvoir l'adhésion au traitement. Pour les patients suivis pendant plus d'une année, le taux d'événements coronariens non fatals est réduit de 18% chez les gens prenant plus de 80% des doses prescrites comparativement aux patients qui en prenaient moins de 80% (HR : 0,82; 0,69-0,98). Cette réduction correspond aux résultats de méta-analyses regroupant tous les grands essais cliniques de prévention primaire et secondaire.[54, 80] En effet, une des méta-analyses rapporte des réductions de 11% dans l'incidence de maladies coronariennes après une année (RR : 0,89; 0,82-0,96) et de 24% après deux ans (RR : 0,76; 0,70-0,83).[54] Cette réduction se rapproche du 18% trouvé dans notre étude. Lorsqu'on compare les résultats que nous avons obtenus avec ceux de WOSCOP et AFCAP/TexCAP, on note que les réductions trouvées dans un contexte réel d'utilisation sont inférieures à celles obtenus dans les essais cliniques de prévention primaire.[9, 11] La première avait trouvé que la pravastatine réduisait de 31% ($p < 0,001$) les infarctus du myocarde et les décès de cause coronarienne. La seconde avait ajouté l'angine instable aux critères d'efficacité mesurés et avait découvert que la lovastatine réduisait de 37% ($p < 0,001$) l'incidence du critère d'efficacité primaire. Notre réduction moins marquée d'événements coronariens peut s'expliquer par diverses hypothèses : 1) notre groupe comparateur est autre chose qu'un placebo, nous avons comparé la bonne adhésion avec la non-adhésion; 2) contrairement à AFCAP/TexCAP, nous n'avons pas inclus les décès par maladie

coronarienne; 3) notre population était davantage à risque que celles de WOSCOP et AFCAP/TexCAP par la prévalence élevée de diabète et d'hypertension (**Tableau IV**).

Finalement, nous avons trouvé qu'il faut au moins une année d'exposition aux statines pour en retirer des bénéfices au niveau de la réduction des événements coronariens non fatals. L'effet de l'adhésion aux statines ne s'est avéré statistiquement significatif que chez les patients ayant utilisé le médicament pendant au moins un an. On peut donc affirmer que le temps modifie les effets de l'adhésion aux statines sur le risque de CAD non fatals. La réduction est significative chez les patients ayant utilisé une statine pendant plus d'une année, mais pas durant la première année de traitement. En effet, bien que l'adhésion soit supérieure à 80%, les statines ne démontrent aucune réduction dans les événements coronariens non fatals si elles sont utilisées moins d'une année. En plus de ne pas être statistiquement significatif, l'effet de l'adhésion se rapproche de la valeur nulle (HR : 1.02; 0.88-1.19). Ces résultats vont dans la même direction que les conclusions d'une méta-analyse faite en prévention primaire et secondaire.[54] Cette dernière avait démontré que les statines commencent à être efficaces après une année d'utilisation mais que leur plein potentiel était atteint après deux années d'exposition continue.[54] Cependant, nous n'avons pas suffisamment de patients avec un suivi assez long pour en faire une analyse de sous-groupe.

Nous allons maintenant orienter la discussion du mémoire sur les forces et les limites de ce projet de maîtrise. Nous aborderons ensuite les améliorations pouvant y être apportées et nous terminerons par des pistes à explorer lors de projets futurs.

FORCES ET LIMITES

Validité interne

Les bases de données administratives comportent de nombreux avantages pour les recherches épidémiologiques observationnelles. Elles permettent d'avoir une grande taille d'échantillon pour un faible coût. Cependant, étant donné que la répartition du traitement étudié n'est pas fait de façon aléatoire certains biais peuvent être introduits.

Le premier type de biais à discuter est celui des **biais de sélection**. Puisque tous les patients couverts par l'assurance médicaments du Québec qui sont âgés entre 50 et 64 ans

peuvent être inclus dans l'étude, les biais reliés au *recrutement des sujets* et des *pertes au suivi* sont éliminés. Quant au *biais de référence*, qui est introduit lorsque le critère d'efficacité est identifié de façon préférentielle dans une des catégories d'exposition, il ne peut pas influencer la validité de nos résultats. En effet, puisque les événements mesurés sont très symptomatiques, ils sont détectés peu importe le niveau d'adhésion du patient.

La seconde classe de biais est celle des **biais d'information**. Ces biais sont reliés à la manière avec laquelle les variables (exposition, événement et covariables) sont mesurées pendant l'étude. Lorsqu'une erreur dans l'identification de l'événement est introduite indépendamment de l'exposition, la force de la relation entre l'exposition et l'événement est diminuée mais l'association n'est pas invalidée. C'est la même pour l'identification de l'exposition qui n'invalidé pas l'étude si l'erreur est introduite indépendamment de l'événement. Cependant, lorsque l'erreur est introduite préférentiellement dans un des groupes d'exposition ou chez les cas, il est impossible de prévoir si l'association est surestimée ou sous-estimée. Ainsi, l'erreur de classification différentielle invalide l'association trouvée entre l'exposition et l'événement. Des biais d'information ont pu être introduits à certains niveaux dans notre étude et ont pu influencer nos résultats de différentes manières.

Premièrement, une erreur de classification peut avoir lieu au niveau de la détermination de l'exposition, soit le niveau d'adhésion. L'utilisation des statines est évaluée à partir du fichier pharmaceutique de la RAMQ qui informe sur les médicaments qui ont été fournis aux patients par les pharmaciens. Cependant, cette base de données ne permet pas de savoir si les patients ont réellement pris leur thérapie. Puisqu'il cette erreur de classification dans l'exposition n'est pas relié à la présence de l'événement (cas ou témoin), elle se traduit par un biais d'information non différentiel et n'invalidé pas l'étude. Ce biais d'information ne peut que sous-estimer l'effet protecteur de la bonne adhésion sur les événements coronariens non fatals. La sensibilité et la spécificité des bases de données électroniques sur les médicaments comme celles de la RAMQ pour détecter la véritable adhésion des patients n'ont jamais été évaluées. Cependant, il est possible d'émettre certaines hypothèses quant à l'ordre de grandeur de ces valeurs. Tout d'abord, on peut raisonnablement croire que la spécificité de l'outil servant à mesurer l'adhésion est près de 100%. La spécificité représente la capacité d'un outil à détecter la non exposition chez les

non exposés. Notre algorithme de calcul est basé sur les renouvellements et les quantités de médicaments fournis, si le patient est non adhérent ($< 80\%$), il est peu probable qu'une erreur ait été commise et que le patient prenne en réalité plus de 80% des doses prescrites. Les seules raisons qui pourraient diminuer la spécificité du fichier pharmaceutique seraient l'utilisation d'échantillons fournis par un médecin, l'utilisation des médicaments d'une autre personne (famille ou amis) ou une longue hospitalisation pendant laquelle le patient consomme les médicaments du contre hospitalier. L'impact de ce genre de situation est probablement minime. Quant à la sensibilité, qui représente la capacité d'un outil à détecter l'exposition chez les exposés, elle est probablement inférieure à la spécificité. En effet, il est possible qu'en réalité, les patients ne prennent pas leurs médicaments même si ils renouvellent régulièrement leur ordonnance. Cette possibilité est toutefois minimisée par le fait que les patients doivent payer une portion du coût des médicaments et qu'il est peu probable que les patients ne les prennent pas alors qu'ils ont dépensé de l'argent pour se les procurer. Finalement, soulignons le fait que la sensibilité n'a pas le même impact en étude cas-témoins qu'en cohorte. En effet, la sensibilité est plus importante pour une étude de cohorte alors que dans un cas-témoins c'est la spécificité qui est la plus importante.

Une seconde erreur de classification a pu être introduite dans l'identification de l'événement. Ainsi, il est possible que certains cas non fatals de CAD n'aient pas pu être identifiés. La sensibilité pour identifier les événements coronariens non fatals des bases de données de la RAMQ, n'est pas parfaite. En soi, le fait de ne pas sélectionner tous les cas d'événements coronariens non fatals n'influence pas l'estimation de la mesure d'association. Le problème réside plutôt dans le fait de sélectionner des témoins qui sont peut-être des cas non identifiés. On ne peut pas prévoir dans quelle catégorie d'adhésion pourraient se trouver les cas qui ont été considérés par erreur comme des témoins. À première vue, il s'agit d'une limite de notre étude car il est impossible de prédire l'impact que cette mauvaise classification sur la relation entre l'adhésion et les événements coronariens non fatals. Cependant, nous pouvons démontrer que l'impact de cette erreur peut être minimisé par la combinaison de divers outils ayant différentes sensibilités pour identifier les cas.

Les fichiers utilisant les réclamations de procédures médicales comme marqueurs de résultats de santé sont très prometteurs pour la recherche épidémiologique.[83, 86] Les

résultats d'une étude québécoise validant les réclamations des procédures médicales reliées aux fractures ostéoporotiques sont très intéressants.[86] Globalement, la sensibilité des réclamations pour mesurer tout type de blessure était de 81,3%. La sensibilité des codes de procédures est influencée par le degré de spécificité du traitement et de l'ampleur de la rémunération. Lorsque les auteurs considéraient les procédures chirurgicales spécifiques aux fractures de la hanche, la sensibilité augmentait jusqu'à 97.2%.

Étant donné que les procédures médicales sont reliées au système de rémunération des médecins, les probabilités qu'un service médical rendu ne soit pas rapporté sont minimisées. De plus, les faux positifs sont peu probables en raison d'un système de surveillance visant à repérer les réclamations frauduleuses. Malheureusement, aucune étude n'a validé la sensibilité et la spécificité des codes de procédures, telles que les pontages, les revascularisations et les angioplasties comme marqueur d'événements coronariens. Cependant, nous croyons que nous avons raison de considérer que l'utilisation combinée des codes diagnostiques, des procédures médicales et des médicaments marqueurs de maladie cardiovasculaire permet d'obtenir une bonne sensibilité pour identifier les événements coronariens.

Quant aux codes diagnostiques, quelques études ont cherché à vérifier leur validité des bases de données administratives de la RAMQ. L'une d'entre elles s'est penchée sur le code diagnostique '410' pour identifier la première admission à l'hôpital pour un infarctus du myocarde aigu.[81] Cette étude comparait le code diagnostique figurant dans le fichier médical de la base de données aux informations figurant dans MedEcho, le fichier qui résume le dossier du patient au congé de l'hôpital. L'étude était conduite chez 707 916 patients âgés de plus de 65 ans. La sensibilité et la spécificité du code diagnostique étaient de 81.09% et 98.78%. Bien entendu, le fichier MedEcho ne constitue pas le meilleur comparateur qu'il soit pour valider la sensibilité et la spécificité des codes diagnostiques puisqu'il est, lui-même, soumis à un certain niveau de mauvaise classification.[82]

Une étude a mesuré la sensibilité et la spécificité de plusieurs codes diagnostiques figurant dans le fichier médical des bases de données de la RAMQ en les comparant aux dossiers médicaux des patients.[83] Cette dernière a conclu que la sensibilité des codes diagnostiques (insuffisance cardiaque congestive (CIM-9 : 427), infarctus du myocarde (CIM-9 : 410), diabète (CIM-9 : 250), hypertension (CIM-9 : 401-404)) est limitée.[83]

Les auteurs ont mesuré la validité des codes diagnostiques pris individuellement et regroupés tels que présentés dans certains index de comorbidité (ex : maladies cardiovasculaires). Les auteurs ont vérifié le fichier médical une année avant la date index pour trouver les codes des différents diagnostics. La spécificité était supérieure à 90% pour la majorité des conditions médicales à l'exception de l'hypertension, où elle était de 82%. Quant à la sensibilité, elle se situait en dessous de 60% pour toutes les conditions. Le code diagnostique de la base de données avait une sensibilité de 25,41% pour identifier les infarctus du myocarde, de 41,27% pour les maladies vasculaires cérébrales et de 62,56% pour le diabète. Dans cette étude, la validation des diagnostics a été faite chez des patients âgés de plus de 66 ans, ce qui rend l'extrapolation des résultats plus hasardeuse. Aucune étude de ce genre n'a été effectuée chez une population plus jeune qui utilise moins de services médicaux.[84]

On peut donc voir que la spécificité des codes diagnostiques est très bonne mais que leur sensibilité ne permet pas de les utiliser seuls pour identifier les cas d'événements coronariens non fatals dans notre étude. Ainsi, les procédures médicales et les médicaments propres à la condition d'intérêt ont été ajoutés aux codes diagnostiques pour identifier les critères d'exclusion, les covariables et les événements coronariens.[85, 86]

Une troisième erreur de classification a pu être faite au niveau de l'identification de l'utilisation d'aspirine. Afin de s'assurer que les patients inclus dans l'étude n'aient pas d'antécédent de maladie cardiovasculaire, l'utilisation de faibles doses d'aspirine constituait un critère d'exclusion. En travaillant avec les bases de données de la RAMQ, nous ne disposons que des médicaments prescrits et remboursés par l'assurance médicaments. Ainsi, il est possible que certains patients achètent de l'aspirine en vente libre et que nous ne puissions pas les identifier. L'aspirine a démontré des bénéfices dans la prévention des événements coronariens chez des patients en prévention primaire présentant certains facteurs de risque [87]. Nous avons considéré que tous les patients n'étaient pas exposés à l'aspirine. Puisqu'il n'y a aucune raison de croire que le fait de se procurer de l'aspirine sans ordonnance soit relié au fait d'être adhérent ou non à sa médication, la mauvaise classification ainsi engendrée est non différentielle et ne fait que diminuer la force de l'association entre l'adhésion et les événements coronariens puisqu'une certaine portion de la réduction pourrait être attribuée à l'aspirine.

D'autres biais d'information, introduits cette fois par une *mauvaise classification différentielle*, peuvent être présents dans notre étude. L'effet de ce genre de biais sur la mesure d'association ne peut pas être prédit ce qui en fait des limites pour notre étude. Tout d'abord, nous disposons du fichier des services médicaux trois années avant la date index et du fichier pharmaceutique une année avant la date index. Il est donc impossible d'identifier les patients qui ont eu des événements cardiovasculaires avant cette période. Les antécédents de maladies cardiovasculaires augmentent le risque d'événements coronariens et sont reliés à une meilleure adhésion au traitement.[21] En effet, l'observance aux statines en prévention secondaire est légèrement supérieure à celle de la prévention primaire.[13-15, 69] Si on se fie à une étude québécoise faite à partir des bases de données, les patients n'ayant pas d'antécédent de maladie cardiovasculaire ont 18% plus de risque de ne pas être persistants à leur statine comparativement aux gens ayant déjà subi un événement cardiovasculaire (HR : 1.18; 1.11-1.25).[14] Les résultats d'une études ontarienne mesurant l'observance aux statines après deux ans de thérapie a trouvé que les patients en prévention secondaire étaient plus persistants (36%) que les patients en prévention primaire (25%).[60] Pour minimiser les probabilités d'inclusion de patients en prévention secondaire, nous avons vérifié la présence de codes diagnostiques et de procédures médicales reliées aux MCV dans les trois années précédant la date index. Pour ce qui est de l'utilisation des médicaments reliés aux MCV, nous étions limités à deux ans avant la date index étant donné que le régime d'assurance médicaments a été introduit en 1996.

La troisième classe de biais est celle des **biais de confusion**. On dit qu'il y a confusion lorsque l'association entre une exposition et un événement est influencée par l'effet d'une variable qui est reliée à l'exposition et qui est aussi un facteur de risque pour l'événement d'intérêt. Il y a confusion lorsque la distribution de ce facteur de risque n'est pas la même parmi les différents groupes d'exposition. Les deux plus fréquents types de biais de confusion qu'on retrouve dans les études pharmacoépidémiologiques sont les *biais d'indication* et les *biais de confusion par la comédication et d'autres facteurs*. Ils peuvent être responsables d'une portion ou de la totalité de l'association trouvée entre l'exposition et l'événement.

Le *biais d'indication* est très fréquent en pharmacoépidémiologie car il y a toujours une raison pour prescrire un médicament et que cette raison est souvent reliée à l'événement mesuré. Il s'agit d'un biais pour lequel il peut être très difficile de contrôler car les raisons qui font qu'un médicament est prescrit sont souvent multifactorielles et très complexes. Il est donc important de minimiser le biais au niveau du devis de l'étude. Ainsi, en choisissant de comparer les adhérents aux non-adhérents, nous limitons la confusion par indication puisqu'une statine a déjà été prescrite à tous les patients inclus dans l'étude. Cependant, la façon d'utiliser le médicament (être adhérent ou non-adhérent) dépend des caractéristiques des patients. Une étude faite à partir de la même base de données que nous utilisons a révélé que les patients avec plusieurs facteurs de risque cardiovasculaires avaient une meilleure persistance au traitement.[14] Ainsi, on peut penser que les patients qui sont adhérents à leur traitement, sont à la base, plus à risque d'événements coronariens que les non-adhérents. Nous avons contrôlé pour ce biais en ajustant pour les facteurs de risque de maladie coronarienne (âge, sexe, statut socioéconomique, hypertension, diabète).

D'un autre côté, plusieurs évidences suggèrent qu'il existe une relation entre l'observance à un traitement et la morbidité. Selon les résultats du *Coronary Drug Project*, peu importe si ils étaient traités ou non (médicament ou placebo), les patients observants au traitement avaient une mortalité inférieure à celle des patients non observants.[68] En réalité, les patients observants étaient aussi observants aux autres interventions (autres médicaments, diète, exercice). Malheureusement, étant donné que nous travaillons avec des bases de données administratives, nous ne possédons pas l'information sur les habitudes de vie des patients, des variables pour lesquelles il aurait été important de contrôler.

La première chose que nous avons faite pour tenir compte des variables confondantes non mesurées a été de tester la robustesse des résultats en faisant appel à une analyse de sensibilité. La méthode utilisée a été proposée par Greenland et sert à modéliser l'impact de variables de confusion pour lesquelles nous n'avons pas d'information.[78] Ces analyses ont servi à démontrer que l'association entre l'adhésion aux statines et les événements coronariens n'étaient vraisemblablement pas le résultat d'une confusion introduite par des variables non mesurées. Ainsi, nous avons cherché la force de

l'association entre le confondant non mesuré avec l'événement et la différence entre la prévalence de ce confondant dans les deux groupes d'exposition qui étaient nécessaires pour invalider les résultats. Le **Tableau VI** présente les différents scénarios qui invalideraient les résultats. En résumé, nous pouvons affirmer que le facteur confondant non mesuré doit augmenter de trois fois les risques d'événements coronariens non fatals et qu'il doit y avoir une grande différence, c'est-à-dire d'au moins 10 points de pourcentage, dans la prévalence de ce facteur de risque chez les adhérents et les non-adhérents pour invalider les résultats.

Plus concrètement, nous pouvons attribuer une telle augmentation du risque de maladie coronarienne au tabagisme. En effet, l'étude *Interheart* a démontré que le tabagisme augmentait de trois fois le risque de CAD.[3] Aucune étude n'a mesuré de façon exhaustive la prévalence de cette mauvaise habitude de vie parmi les patients adhérents et non-adhérents à un traitement hypolipémiant. Nous savons que, parmi les Canadiens âgés entre 50 et 59 ans, 20% des hommes et 14% des femmes sont fumeurs.[1] Nous disposons aussi des résultats de l'étude coréenne ayant mesuré la prévalence de certains de ces facteurs chez des patients dyslipidémiques.[69] Les auteurs ont démontré que les patients inobservants présentaient de moins bonnes habitudes de vie que les patients observants. Dans cette étude, 28% des inobservants et 16% des observants déclaraient fumer; 44% des inobservants et 36% des observants disaient ne pas faire d'exercice; et 45% des inobservants et 41% des observants présentaient un IMC supérieur à 25. Étant donné qu'il n'y a pas d'étude sur les habitudes de vie et l'observance spécifique à notre population, il faut s'inspirer des prévalences dans la population canadienne et des données de l'étude coréenne pour effectuer une analyse de sensibilité. Ainsi, il faut que les confondants non mesurés augmentent de façon importante le risque de maladie coronarienne (au moins 3 fois) et qu'il y ait une grande différence dans la prévalence de ce facteur de risque parmi les différents niveaux d'adhésion.

L'impact du manque d'information sur les habitudes de vie sur l'estimation du risque d'événements coronariens non fatals associé à l'adhésion aux statines est minimisé par les résultats obtenus dans la première année de suivi. En effet, l'adhésion n'a pas d'impact sur les CAD non fatals dans la première année. Si il y avait bel et bien une grande différence dans les habitudes de vie des patients adhérents et des patients non adhérents,

nous aurions pu constater que l'adhésion réduisait le risque d'événements coronariens non fatals dès la première année. À la lumière de cet argument, nous pouvons affirmer qu'il serait fort peu probable qu'un confondant mesuré ayant un risque relatif de 3 soit distribué de façon si différente entre les adhérents et les non adhérents. Ceci minimise donc l'impact de la confusion apportée par les habitudes de vie non mesurées.

En ce qui a trait à l'histoire familiale de maladies cardiovasculaires, il est impossible d'en contrôler l'effet. Une histoire de maladie coronarienne prématurée chez un membre de la famille du premier degré augmente le risque individuel par un facteur variant de 1,7 à 2.[69] Qui plus est, aucune étude n'a évalué l'impact de l'histoire familiale de maladie cardiovasculaire sur l'observance au traitement. Nous ne pouvons donc pas prévoir si les groupes d'adhésion seront différents au niveau de cette caractéristique. Il serait toutefois logique de penser que les patients ayant une histoire de maladie coronarienne dans leur famille soient plus sensibilisés à l'importance de prendre leur médicament. Une fois de plus, nous pouvons utiliser l'analyse de sensibilité pour les variables confondantes non mesurées pour nous rassurer sur le fait que la différence dans les prévalences doit être très grande pour invalider les résultats compte tenu de la force de l'association entre le risque d'événements coronariens et l'histoire familiale de MCV.

Bien que nos analyses contrôlaient pour plusieurs facteurs confondants pouvant augmenter le risque de maladies coronariennes, il nous était impossible d'ajuster pour les données cliniques telles que les valeurs de cholestérol, de tension artérielle et de glycémie. Heureusement, l'importance de ce manque de données au niveau des valeurs des lipides sanguins est minimisé par les résultats d'une récente étude faite chez des patients souffrant de diabète et de dyslipidémie.[88] Cette étude démontre une très bonne corrélation entre l'adhésion aux statines et l'atteinte des cibles de cholestérol. La probabilité de l'atteinte de ces cibles est augmentée de façon substantielle chez les patients qui adhèrent à leur thérapie à plus de 80%. Selon les différents essais cliniques, la réduction des événements coronariens avec les statines était indépendante du niveau de base de cholestérol LDL. De plus, nous avons vérifié le pourcentage de patients qui n'ont jamais changé de type de statine ou de doses pendant le suivi. La grande majorité des patients ont gardé la même dose ce qui nous laisse penser qu'ils avaient probablement atteint les cibles de cholestérol visées. Nous savons aussi que les patients ayant développé un événement coronarien ne

recevaient pas une dose différente de statine de celles des témoins. Lorsqu'on comparait les doses reçues en équivalent de simvastatine, on pouvait remarquer qu'elle était de 18 mg de simvastatine pour l'ensemble de la cohorte. Parmi les patients suivis plus d'une année, la dose moyenne de statine en équivalent simvastatine était de 16 mg et n'était pas statistiquement différente chez les cas et les témoins. La dose de statine reçue par les patients n'a donc pas pu influencer les résultats obtenus.

Cependant, les ajustements pour les valeurs cliniques de tension artérielle et de glycémie auraient été souhaitables. En effet, nous avons identifié le diabète et l'hypertension sur la base des codes diagnostiques et de l'utilisation de médicaments. Ainsi, ces variables étaient dichotomiques, les patients présentaient ou ne présentaient pas le facteur de risque. Il est donc impossible de distinguer, parmi les patients diabétiques ou hypertendus, ceux qui contrôlent leur glycémie ou leur tension artérielle de ceux qui n'atteignent pas les cibles thérapeutiques. Nous n'avons pas tenu compte de l'adhésion au traitement pour deux principales raisons. Tout d'abord, le fait de ne pas avoir le même temps de suivi pour les périodes d'exposition aux médicaments antihypertenseurs et antidiabétiques ne permet pas de comparer les valeurs d'adhésion au traitement. Deuxièmement, il devient difficile de calculer et d'interpréter l'adhésion au traitement pour des pathologies qui nécessitent plusieurs médicaments. En effet, le fait d'avoir plusieurs médicaments peut être le signe d'un meilleur contrôle de la glycémie ou de la tension artérielle mais peut aussi être le signe d'une plus grande sévérité de la maladie. De meilleurs ajustements auraient pu être obtenus avec les valeurs de laboratoire. Par ailleurs, certains ajustements auraient pu être faits avec des analyses de sous-groupes. Les analyses auraient été faites parmi les patients diabétiques ou hypertendus recevant un traitement au moment de l'inclusion dans la cohorte. En plus d'un calcul d'adhésion pour les médicaments antidiabétiques ou antihypertenseurs, un index basé sur le nombre, le type et les doses de médicaments reçus aurait pu être intégré dans l'analyse pour tenir compte de la sévérité de la maladie. Malheureusement, nous ne disposions pas d'un échantillon suffisamment grand pour avoir la puissance requise pour les analyses.

Validité externe

Comparativement aux essais cliniques, notre étude donne une idée plus réaliste de la façon dont sont utilisées les statines dans la pratique courante. Cependant, il faut garder en tête que la population de notre étude ne reflète pas parfaitement la population générale du Québec. Cette caractéristique ne biaise pas l'association entre l'adhésion aux statines et les événements coronariens dans la population à l'étude mais elle peut rendre l'extrapolation à l'ensemble du Québec difficile. Les différences entre la population à l'étude et la population du Québec résident au niveau de la proportion d'assistés sociaux et de femmes. Selon les données du gouvernement du Québec, 41% des adultes âgés entre 50 et 64 ans sont couverts par le régime public d'assurance médicaments.[89-94] Dans cette tranche d'âge, 9,5% des Québécois sont prestataires de l'assurance emploi.[91, 93] Les autres personnes couvertes par le régime public d'assurance médicaments (31.5% de la population du Québec) sont des gens qui n'ont pas accès à un régime privé d'assurance collective. Dans notre étude, 29% des patients sont prestataires de l'assurance emploi comparativement à 9,5% dans la population québécoise âgée entre 50 à 64 ans. On voit donc que nous disposons des données pour une portion bien définie de la population du Québec, ce qui peut nuire à la validité externe de notre étude. En effet, il est possible que les gens ayant une assurance privée soient différents des patients inclus dans notre étude. Ainsi, il se pourrait que la prévalence des facteurs de risque mesurés (diabète, hypertension) et non mesurés (tabagisme, sédentarité, mauvaise alimentation) soit inférieure dans l'ensemble de la population québécoise âgée entre 50 et 64 ans. Parmi les gens assurés par la RAMQ pour leurs médicaments, 44% sont de sexe masculin ce qui se compare à la proportion d'hommes (49%) dans cette tranche de la population.[90, 91, 93, 94] Dans notre cohorte, 37% des utilisateurs de statines sont des hommes. Cette représentativité de la gente masculine est probablement le reflet de ce qui se passe dans la population générale au niveau de l'utilisation des statines.

Tel que mentionné plus haut, le manque de validité externe introduit par l'absence d'informations pour les patients couverts par des régimes privés d'assurance n'invalide pas la relation trouvée entre l'adhésion et la survenue de CAD non fatals. Nous devons toutefois être plus prudent dans l'extrapolation de ces résultats à la population générale et garder en tête la composition de la population source.

PROPOSITIONS D'AMÉLIORATIONS DU DEVIS DE RECHERCHE

Nous avons bien exposé le fait que les bases de données sont une source importante d'informations pour les études pharmacoépidémiologiques. Néanmoins, la validité de la relation trouvée entre l'exposition et l'événement est limitée par le fait qu'il nous manque des données sur certaines variables confondantes. Les analyses de sensibilité nous ont permis de tester l'impact de facteurs de risque non mesurés. Cependant, il serait possible d'autres techniques pour pallier au manque de données sur les habitudes de vie. Nous pourrions utiliser la méthode du « Two-Stage Sampling » développée au début des années 80.[95, 96] Les données sur l'exposition au médicament et sur les événements sont recueillies pour tous les patients grâce aux bases de données administratives. Le deuxième niveau de collecte de données consiste à aller chercher les variables confondantes pour un échantillon de la cohorte totale. La sélection de l'échantillon peut être effectuée de différentes manières, soit de façon aléatoire ou avec la méthode du devis balancé. Cette seconde méthode est particulièrement avantageuse dans les situations où l'exposition et/ou l'événement sont rares. Afin d'obtenir un nombre équivalent d'observations dans chacune des cellules du tableau deux-par-deux, les patients sont choisis en fonction de leurs caractéristiques sur l'exposition et l'événement. Grâce à ces informations, il est possible d'obtenir une estimation de l'association entre l'exposition et l'événement ajustée pour les covariables mesurées dans l'échantillon de la cohorte. Ces informations peuvent être retrouvées selon diverses méthodes : 1) Retour dans les dossiers médicaux; 2) Questionnaires écrits ou téléphoniques avec les patients; 3) Relier les bases de données administratives à des enquêtes populationnelles. Les informations porteraient sur le tabagisme (nombre de paquets-années), indice de masse corporelle, activité physique, antécédents familiaux de maladie cardiovasculaire.

Malheureusement, cette solution présente d'importants obstacles éthiques et logistiques. Tout d'abord, il faut obtenir l'autorisation de la Commission d'accès à l'information pour retrouver les dossiers médicaux ou faire les entrevues avec les patients. Si nous choisissons de retourner dans les dossiers médicaux, il faut s'assurer que les informations portant sur les variables confondantes ont été bel et bien colligées dans les dossiers patients. Quant aux entrevues avec les patients, elles peuvent introduire un biais

de mémoire. En effet, il faudrait demander aux patients de reculer jusqu'à six ans dans le passé pour se remémorer leurs habitudes de vie. Les cas se souviendraient davantage de la façon dont ils vivaient que les témoins. Les entrevues avec les patients bénéficieraient donc d'être jumelées à un examen des dossiers médicaux. Finalement, il serait possible de relier les informations de la base de données à des enquêtes populationnelles telles les *Enquêtes de Santé cardiovasculaires du Canada* ou les *Canadian Community Health Survey*. Cependant, une étude a cherché à comparer les caractéristiques socio-démographiques et l'histoire médicale des patients qui consentent et qui ne consentent pas à la liaison entre les banques de données. Les auteurs ont conclu que les patients qui consentaient étaient différents des patients qui ne consentaient pas au couplage des bases de données.[97] Ainsi, un biais de sélection et de la confusion pourraient être introduits.

Parmi les autres améliorations possibles, il serait intéressant d'ajouter aux bases de données de la RAMQ, les fichiers de Med-Echo. La base de données administrative Med-Echo est gérée par le Ministère de la Santé et des Services Sociaux du Québec. Elle renferme les résumés des données cliniques et démographiques des patients hospitalisés. Les codes diagnostiques au congé de l'hôpital ont été étudiés et validés.[82] En plus d'augmenter la validité de l'identification du critère d'efficacité primaire, le fichier Med-Echo permettrait de connaître les raisons et la durée des hospitalisations.

Il serait aussi intéressant de prolonger la période de suivi des patients et ainsi obtenir toutes les informations à partir de 1997 jusqu'en 2004. La taille d'échantillon serait augmentée et cette plus longue période de suivi nous permettrait d'exiger un nouveau critère d'inclusion, soit d'avoir été couvert par le régime public d'assurance médicaments pendant au moins 3 ans. Nous aurions ainsi une plus grande certitude quant à l'absence d'antécédent de maladie cardiovasculaire chez les patients qui composent la cohorte. L'augmentation de la taille d'échantillon permettrait aussi de faire des analyses de sous-groupes avec les patients hypertendus et les patients diabétiques afin de contrôler pour l'adhésion aux traitements antidiabétiques et antihypertenseurs.

Conclusion

Il est bien évident qu'il ne suffit pas qu'un médicament soit prescrit pour qu'il soit efficace. En effet, le patient doit être adhérent et persistant à sa thérapie pour en retirer des bénéfices cliniques. À l'heure actuelle, aucune étude n'avait évalué l'impact de la non-adhésion aux statines sur l'incidence d'événements coronariens. Malgré les limitations que l'on rencontre avec les bases de données, une étude mesurant l'efficacité des statines en situation réelle était essentielle. Les résultats obtenus ont permis d'estimer les bénéfices réels des statines. Qui plus est, nous avons pu démontrer que les statines diminuent les événements coronariens en dehors du contexte hautement contrôlé des études cliniques.

La non-adhésion aux thérapies est une problématique multifactorielle qui requière une approche multidimensionnelle. En autres choses, il importe de bien connaître les conséquences de cette non-adhésion. Ce projet de maîtrise visait à évaluer l'impact d'un point de vue clinique. Il peut maintenant servir de toile de fond à de futures études pharmacoéconomiques puisque la non-adhésion a aussi une portée économique qu'il importerait d'évaluer selon des principes rigoureux. Nous savons déjà que l'inobservance aux statines a des impacts majeurs sur les coûts de santé mais il est maintenant important de les quantifier.[99] Dans un contexte de ressources limitées où les coûts des soins de santé ne cessent de s'accroître, il était impératif de mesurer l'impact de la non-adhésion au traitement d'un point de vue clinique et économique.

À la lumière des résultats présentés dans cette étude, il est nécessaire de poursuivre le développement de stratégies visant à améliorer les niveaux d'adhésion. Cette étude s'inscrit dans une stratégie globale regroupant diverses disciplines dont la médecine, la pharmacie, l'épidémiologie, les soins infirmiers et les autres domaines connexes. La collaboration de ces intervenants devrait ainsi s'articuler autour d'un même et unique intérêt, le patient souffrant de maladie chronique. Selon certains auteurs, les interventions visant à améliorer l'adhésion aux traitements chroniques pourraient avoir un impact sur la santé des populations qui serait de loin supérieur à n'importe quelle percée scientifique dans un traitement médical précis.[100] L'accès aux médicaments est nécessaire mais insuffisant au traitement des maladies.

La non-adhésion aux thérapies destinées aux maladies chroniques est un problème mondial. Peu importe la maladie, les taux d'adhésion frôlent le 50 % dans tous les pays industrialisés et sont encore plus bas dans les pays en voie de développement [101]. Les

résultats de cette étude et de futures à venir permettront de s'assurer que les statines puissent être utilisées de façon plus efficaces afin qu'un plus grand nombre de patients puissent en tirer des bénéfices. L'avenir est maintenant au développement et à l'évaluation d'interventions impliquant les pharmaciens dans des stratégies visant l'usage optimal des médicaments.

Bibliographie

1. Fondation des maladies du Coeur du Canada. Le fardeau croissant des maladies cardiovasculaires et des accidents vasculaires cérébraux au Canada, 2003 Ottawa, Canada, 2003. 1-89624-32-4.
2. Schnohr, P., Jensen, J.S., Scharling, H., et al., Coronary heart disease risk factors ranked by importance for the individual and community. A 21 year follow-up of 12 000 men and women from The Copenhagen City Heart Study. *Eur Heart J* 2002; 23(8): 620-6.
3. Yusuf, S., Hawken, S., Ounpuu, S., et al., Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004; 364(9438): 937-52.
4. Hebert, P., Gaziano, J., Chan, K., et al., Cholesterol lowering with statin drugs, risk of stroke, and total mortality. *JAMA* 1997; 278(4): 313-321.
5. LaRosa, J.C., He, J., Vupputuri, S., Effect of statins on risk of coronary disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 1999; 282(24): 2340-6.
6. Sacks, F.M., Pfeffer, M.A., Moye, L.A., et al., The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators. *N Engl J Med* 1996; 335(14): 1001-9.
7. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; 344(8934): 1383-9.
8. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. *N Engl J Med* 1998; 339(19): 1349-57.
9. Shepherd, J., Cobbe, S.M., Ford, I., et al., Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *N Engl J Med* 1995; 333(20): 1301-7.
10. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 360(9326): 7-22.
11. Downs, J.R., Clearfield, M., Weis, S., et al., Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS. Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study. *JAMA* 1998; 279(20): 1615-22.
12. Benner, J.S., Glynn, R.J., Mogun, H., et al., Long-term persistence in use of statin therapy in elderly patients. *JAMA* 2002; 288(4): 455-61.
13. Jackevicius, C.A., Mamdani, M., Tu, J.V., Adherence with statin therapy in elderly patients with and without acute coronary syndromes. *JAMA* 2002; 288(4): 462-7.
14. Perreault, S., Blais, L., Lamarre, D., et al., Persistence and determinants of statin therapy among middle-aged patients for primary and secondary prevention. *Br J Clin Pharmacol* 2005; 59(5): 564-73.
15. Avorn, J., Monette, J., Lacour, A., et al., Persistence of use of lipid-lowering medications: a cross-national study. *JAMA* 1998; 279(18): 1458-62.

16. Frolkis, J.P., Pearce, G.L., Nambi, V., et al., Statins do not meet expectations for lowering low-density lipoprotein cholesterol levels when used in clinical practice. *Am J Med* 2002; 113(8): 625-9.
17. Genest, J., Frohlich, J., Fodor, G., et al., Recommendations for the management of dyslipidemia and the prevention of cardiovascular disease: summary of the 2003 update. *CMAJ* 2003; 169(9): 921-4.
18. Kannel, W.B., Risk factors for atherosclerotic cardiovascular outcomes in different arterial territories. *J Cardiovasc Risk* 1994; 1(4): 333-9.
19. Wilterdink, J.L. Easton, J.D., Vascular event rates in patients with atherosclerotic cerebrovascular disease. *Arch Neurol* 1992; 49(8): 857-63.
20. National Cholesterol Education Program. Second Report of the Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel II). *Circulation* 1994; 89(3): 1333-445.
21. Rouleau, J.L., Talajic, M., Sussex, B., et al., Myocardial infarction patients in the 1990s--their risk factors, stratification and survival in Canada: the Canadian Assessment of Myocardial Infarction (CAMI) Study. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27(5): 1119-27.
22. Criqui, M.H., Langer, R.D., Fronek, A., et al., Mortality over a period of 10 years in patients with peripheral arterial disease. *N Engl J Med* 1992; 326(6): 381-6.
23. Criqui, M.H., Fronek, A., Barrett-Connor, E., et al., The prevalence of peripheral arterial disease in a defined population. *Circulation* 1985; 71(3): 510-5.
24. Creager, M. Dzau, V. Chapter 248: Vascular Diseases of the Extremities, [En ligne] <http://harrisons.accessmedicine.com> (Page consultée le 14 août 2004)
25. Hiatt, W.R., Pharmacologic therapy for peripheral arterial disease and claudication. *J Vasc Surg* 2002; 36(6): 1283-91.
26. Selwyn, A. Braunwald, E. Chapter 244: Ischemic Heart Disease. Part 8: Disorders of the Cardiovascular System, [En ligne] <http://harrisons.accessmedicine.com> (Page consultée le 21 juin 2001)
27. Burns, D. Chapitre 390: Nicotine Addiction, [En ligne] <http://harrisons.accessmedicine.com> (Page consultée le 14 août 2004)
28. Libby, P. Chapter 242: Prevention and Treatment of Atherosclerosis. Part 8: Disorders of the Cardiovascular System, [En ligne] <http://harrisons.accessmedicine.com> (Page consultée le 21 juin 2004)
29. Suissa, S., Chapter 44: Novel approaches to pharmacoepidemiology study design and statistical analysis, dans *Pharmacoepidemiology*, B.L. Strom, Editor. 2000.
30. Haffner, S.M. Miettinen, H., Insulin resistance implications for type II diabetes mellitus and coronary heart disease. *Am J Med* 1997; 103(2): 152-62.
31. Stamler, J., Vaccaro, O., Neaton, J.D., et al., Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care* 1993; 16(2): 434-44.
32. Ho, J.E., Paultre, F., Mosca, L., Is diabetes mellitus a cardiovascular disease risk equivalent for fatal stroke in women? Data from the Women's Pooling Project. *Stroke* 2003; 34(12): 2812-6.
33. McCarron, P., Greenwood, R., Elwood, P., et al., The incidence and aetiology of stroke in the Caerphilly and Speedwell Collaborative Studies II: risk factors for ischaemic stroke. *Public Health* 2001; 115(1): 12-20.

34. Goldberg, I., Semenkovich, C., Ginsberg, H., Chapter 11: Diabetes mellitus and vascular disease risk, dans Braunwald Atlas of Heart Disease, Braunwald, Editor.
35. American Diabetes Association. Managing Diabetes in the 1990s Alexandria, VA, 1989.
36. Meltzer, S., Leiter, L., Daneman, D., et al., 1998 clinical practice guidelines for the management of diabetes in Canada. Canadian Diabetes Association. Cmaj 1998; 159 Suppl 8: S1-29.
37. Hovens, M.M., Tamsma, J.T., Beishuizen, E.D., et al., Pharmacological strategies to reduce cardiovascular risk in type 2 diabetes mellitus: an update. Drugs 2005; 65(4): 433-45.
38. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Lancet 1998; 352(9131): 837-53.
39. Gaede, P., Vedel, P., Larsen, N., et al., Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med 2003; 348(5): 383-93.
40. Ridker, P., Genest, J., Libby, P., Chapter 31: Risk factors for atherosclerotic disease, dans Heart Disease: A text book of cardiovascular medicine, Z.D. Braunwald E, Libby P, Editor. 2001: Philadelphie.
41. Smith, T. Contestabile, E., Sommaire Exécutif: Consensus canadien sur la ménopause et l'ostéoporose 2000/2001. Can J Obstet Gynaecol 2001; 23(9): 855-62.
42. Hulley, S., Grady, D., Bush, T., et al., Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. JAMA 1998; 280(7): 605-13.
43. Rossouw, J.E., Anderson, G.L., Prentice, R.L., et al., Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. JAMA 2002; 288(3): 321-33.
44. Schectman, J.M., Bovbjerg, V.E., Voss, J.D., Predictors of medication-refill adherence in an indigent rural population. Med Care 2002; 40(12): 1294-300.
45. Sacks, F.M., Tonkin, A.M., Shepherd, J., et al., Effect of pravastatin on coronary disease events in subgroups defined by coronary risk factors: the Prospective Pravastatin Pooling Project. Circulation 2000; 102(16): 1893-900.
46. Connelly, M. Inui, T. Chapter 10 : Principles of Disease Prevention, [En ligne] <http://harrisons.accessmedicine.com> (Page consultée le 21 juin 2004)
47. Gaziano, J., Manson, J., Ridker, P., Primary and secondary prevention of coronary heart disease, dans Heart Disease: A text book of cardiovascular medicine, Z.D. Braunwald E, Libby P, Editor. 2001: Philadelphie.
48. Downs, J.R., Beere, P.A., Whitney, E., et al., Design & rationale of the Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study (AFCAPS/TexCAPS). Am J Cardiol 1997; 80(3): 287-93.
49. Major outcomes in moderately hypercholesterolemic, hypertensive patients randomized to pravastatin vs usual care: The Antihypertensive and Lipid-Lowering

- Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT-LLT). *JAMA* 2002; 288(23): 2998-3007.
50. Sever, P.S., Dahlof, B., Poulter, N.R., et al., Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial--Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 361(9364): 1149-58.
 51. Maron, D.J., Fazio, S., Linton, M.F., Current perspectives on statins. *Circulation* 2000; 101(2): 207-13.
 52. Colhoun, H.M., Betteridge, D.J., Durrington, P.N., et al., Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004; 364(9435): 685-96.
 53. Wilt, T.J., Bloomfield, H.E., MacDonald, R., et al., Effectiveness of statin therapy in adults with coronary heart disease. *Arch Intern Med* 2004; 164(13): 1427-36.
 54. Law, M.R., Wald, N.J., Rudnicka, A.R., Quantifying effect of statins on low density lipoprotein cholesterol, ischaemic heart disease, and stroke: systematic review and meta-analysis. *Bmj* 2003; 326(7404): 1423.
 55. Anand, S.S., Quantifying effect of statins on low density lipoprotein cholesterol, ischaemic heart disease, and stroke: systematic review and meta-analysis. *Law MR, Wald NJ, Rudnicka AR. BMJ* 2003; 326: 1407-408. *Vasc Med* 2003; 8(4): 289-90.
 56. Myers, L. Midence, K., Concepts and issues in adherence, dans *Adherence to treatment in medical conditions*, M.K. Myers LB, Editor. 1998, Harwood Academic Publishers. p. 1-21.
 57. Tsuyuki, R.T. Bungard, T.J., Poor adherence with hypolipidemic drugs: a lost opportunity. *Pharmacotherapy* 2001; 21(5): 576-82.
 58. *Adherence to lipid-lowering medication in Saskatchewan* Saskatoon, SK, 1997.
 59. Simons, L.A., Levis, G., Simons, J., Apparent discontinuation rates in patients prescribed lipid-lowering drugs. *Med J Aust* 1996; 164(4): 208-11.
 60. Andrade, S.E., Walker, A.M., Gottlieb, L.K., et al., Discontinuation of antihyperlipidemic drugs--do rates reported in clinical trials reflect rates in primary care settings? *N Engl J Med* 1995; 332(17): 1125-31.
 61. Ellis, J.J., Erickson, S.R., Stevenson, J.G., et al., Suboptimal statin adherence and discontinuation in primary and secondary prevention populations. *J Gen Intern Med* 2004; 19(6): 638-45.
 62. Horwitz, R.I., Viscoli, C.M., Berkman, L., et al., Treatment adherence and risk of death after a myocardial infarction. *Lancet* 1990; 336(8714): 542-5.
 63. National Council on Patient Information and Education. *Talk about information and education* Washington DC, 1990.
 64. Wei, L., Wang, J., Thompson, P., et al., Adherence to statin treatment and readmission of patients after myocardial infarction: a six year follow up study. *Heart* 2002; 88(3): 229-33.
 65. Blackburn, D., Dobson, R., Blackburn, J., et al. Cardiovascular morbidity associated with statin non-adherence. in *Annual Meeting Canadian Association for Population Therapeutics*. 2004. Halifax, Canada.

66. Marcus, A.C., Crane, L.A., Kaplan, C.P., et al., Improving adherence to screening follow-up among women with abnormal Pap smears: results from a large clinic-based trial of three intervention strategies. *Med Care* 1992; 30(3): 216-30.
67. Swanson, M.A., Palmeri, D., Vossler, E.D., et al., Noncompliance in organ transplant recipients. *Pharmacotherapy* 1991; 11(6): 173S-174S.
68. Influence of adherence to treatment and response of cholesterol on mortality in the coronary drug project. *N Engl J Med* 1980; 303(18): 1038-41.
69. Kim, Y.S., Sunwoo, S., Lee, H.R., et al., Determinants of non-compliance with lipid-lowering therapy in hyperlipidemic patients. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2002; 11(7): 593-600.
70. Collet, J., Boivin, J., Spitzer, W., Biais and Confounding in Pharmacoepidemiology, dans *Pharmacoepidemiology*, B.L. Strom, Editor. 2000. p. 609-627.
71. Hernan, M.A., Hernandez-Diaz, S., Robins, J.M., A structural approach to selection bias. *Epidemiology* 2004; 15(5): 615-25.
72. Cepeda, S., The use of propensity scores in pharmacoepidemiologic research. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2000; 9(2): 93-180.
73. Canada: Supply and Services, Canadian classification of diagnostic, therapeutic, and surgical procedures. 2nd ed. 1986, Ottawa, Ontario, Canada: Statistics Canada Health Division.
74. International Classification of Diseases. Manual of the International Statistical Classification of Diseases, Injuries, and Cause of Death. Publication no PHS 80-1260, ed. 9th. 1977, Geneva, Switzerland: World Health Organization.
75. Régie de l'assurance maladie, Liste des médicaments, ed. 15e. 2003, Québec Canada: Régie de l'assurance maladie.
76. Essebag, V., Platt, R.W., Abrahamowicz, M., et al., Comparison of nested case-control and survival analysis methodologies for analysis of time-dependent exposure. *BMC Med Res Methodol* 2005; 5(1): 5.
77. Roberts, W.C., The rule of 5 and the rule of 7 in lipid-lowering by statin drugs. *Am J Cardiol* 1997; 80(1): 106-7.
78. Greenland, S., Basic methods for sensitivity analysis of biases. *Int J Epidemiol* 1996; 25(6): 1107-16.
79. Daveluy, C., Chénard, L., Levasseur, M., et al. Santé Québec : Et votre cœur, ça va ? Rapport de l'Enquête québécoise sur la santé cardiovasculaire 1990 Québec, Canada, 1990.
80. Cheung, B.M., Lauder, I.J., Lau, C.P., et al., Meta-analysis of large randomized controlled trials to evaluate the impact of statins on cardiovascular outcomes. *Br J Clin Pharmacol* 2004; 57(5): 640-51.
81. Monfared, A., Rahme., LeLorier, J. Accuracy of ICD-9 diagnosis code '410' to identify episodes of hospitalizations for acute myocardial infarction in RAMQ. in *First Canadian Therapeutics Congress 2004*. 2004. Halifax, Canada.
82. Levy, A.R., Tamblyn, R.M., Fitchett, D., et al., Coding accuracy of hospital discharge data for elderly survivors of myocardial infarction. *Can J Cardiol* 1999; 15(11): 1277-82.
83. Wilchesky, M., Tamblyn, R.M., Huang, A., Validation of diagnostic codes within medical services claims. *J Clin Epidemiol* 2004; 57(2): 131-41.

84. RAMQ, Tableau 2.13: nombre de participants, nombre de services médicaux et leur coût par participant selon le sexe, le groupe d'âge et le type de service, rémunération à l'acte, médecine et chirurgie, Québec 2000., Q.S. médicaux, Editor. 2000.
85. Tamblyn, R., Lavoie, G., Petrella, L., et al., The use of prescription claims databases in pharmacoepidemiological research: the accuracy and comprehensiveness of the prescription claims database in Quebec. *J Clin Epidemiol* 1995; 48(8): 999-1009.
86. Tamblyn, R., Reid, T., Mayo, N., et al., Using medical services claims to assess injuries in the elderly: sensitivity of diagnostic and procedure codes for injury ascertainment. *J Clin Epidemiol* 2000; 53(2): 183-94.
87. Lam, J. Lignes directrices pratiques quant au traitement antiplaquettaire, [En ligne] <http://www.tigc.org/french/firefault.htm> (Page consultée le 4 juin 2004)
88. Parris, E.S., Lawrence, D.B., Mohn, L.A., et al., Adherence to Statin Therapy and LDL Cholesterol Goal Attainment by Patients With Diabetes and Dyslipidemia. *Diabetes Care* 2005; 28(3): 595-9.
89. RAMQ, Tableau 1.01: Nombre de personnes inscrites et admissibles au régime d'assurance maladie du Québec selon le sexe, le groupe d'âge et la région socio-sanitaire de la personne assurée. 1998: Québec.
90. RAMQ, Tableau 5.03: Nombre d'adhérents selon le sexe, le groupe d'âge et la région socio sanitaire de la personne assurée. 1998: Québec.
91. RAMQ, Tableau 5.01: Nombre de prestataires de l'assurance emploi selon le sexe, le groupe d'âge et la région socio sanitaire de la personne assurée. 1998: Québec.
92. RAMQ, Tableau 1.01: Nombre de personnes inscrites et admissibles au régime d'assurance maladie du Québec selon le sexe, le groupe d'âge et la région socio-sanitaire de la personne assurée. 2000: Québec.
93. RAMQ, Tableau 5.01: Nombre de prestataires de l'assurance emploi selon le sexe, le groupe d'âge et la région socio sanitaire de la personne assurée. 2000: Québec.
94. RAMQ, Tableau 5.03: Nombre d'adhérents selon le sexe, le groupe d'âge et la région socio sanitaire de la personne assurée. 2000: Québec.
95. White, J.E., A two stage design for the study of the relationship between a rare exposure and a rare disease. *Am J Epidemiol* 1982; 115(1): 119-28.
96. Walker, A.M., Anamorphic analysis: sampling and estimation for covariate effects when both exposure and disease are known. *Biometrics* 1982; 38(4): 1025-32.
97. Pilette, D., Moride, Y., Weinstock, D., et al. The impact of informed consent for administrative database linkage on the validity of pharmacoepidemiological study. in *Second Canadian Therapeutics Congress*. 2005. Vancouver, BC, Canada: The Canadian Journal of Clinical Pharmacology.
98. Québec, S.e.s.s.d. Éco-Santé Québec: Indicateurs de santé, <http://www.msss.gouv.qc.ca/index.php> (Page consultée le 17 juin)
99. Cleemput, I. Kesteloot, K., Economic implications of non-compliance in health care. *Lancet* 2002; 359(9324): 2129-30.
100. Haynes, R., Interventions for helping patients to follow prescription for medication. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2001(1).
101. Sabaté, E. Adherence to long-term therapies: Evidence for action Geneva, Switzerland, 2003. ISBN 92 4 154599 2.

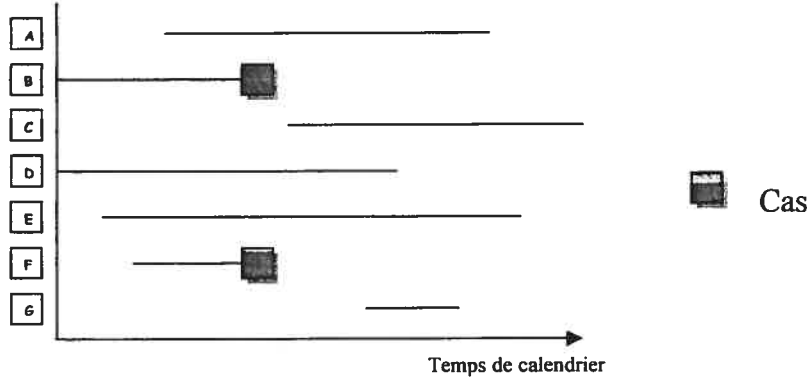
102. Institut de la statistique du Québec. Population par année d'âge et par sexe, Québec, 1er juillet 2001, [En ligne] http://www.stat.gouv.qc.ca/donstat/societe/demographie/struc_poplt/201-01.htm (Page consultée le 23 août 2004)
103. Strom, B., Chapter 3 : Size Consideration for Pharmacoepidemiology Studies, dans Pharmacoepidemiology, B.L. Strom, Editor. 2000.
104. Osterberg, L. Blaschke, T. Adherence to Medication. N Engl J Med 2005; 353: 487-97.

Annexes

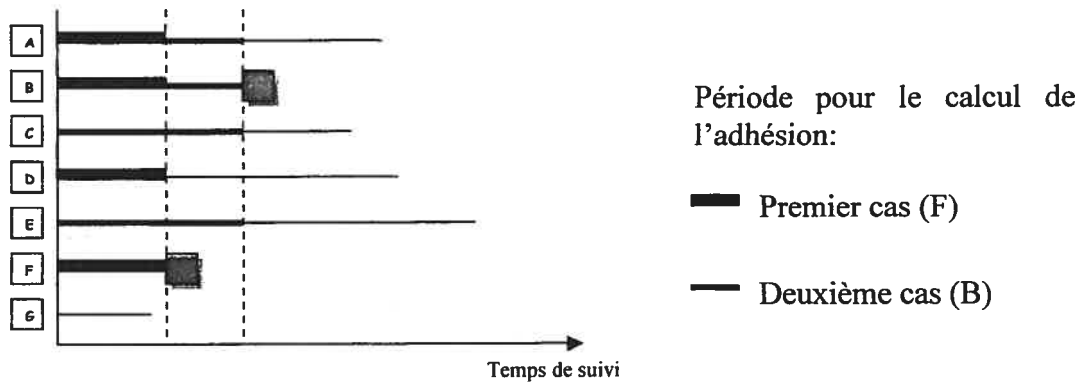
Figures

Figure 1: Devis d'une étude cas-témoin nichée dans une cohorte

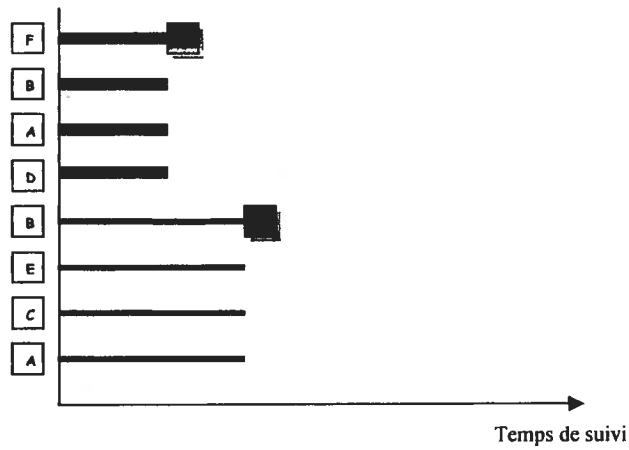
a. Cohorte de base



b. Sélection des témoins



c. Étude cas-témoin nichée dans une cohorte



Tableaux

Tableau I : Incidence annuelle d'hospitalisation chez les Québécois âgés entre 50 et 64 ans [1, 102]

	Hommes		Femmes		Total	
	(N = 637 878)		(N = 661 887)		(N = 1 299 765)	
	N	%	N	%	N	%
Hospitalisations	20 389	3.2 %	10 251	1.5 %	30 640	2.4 %
Cardiopathie ischémique	11 998	1.9 %	4 499	0.7 %	16 497	1.3 %
Infarctus du myocarde	3 808	0.6 %	1 243	0.1 %	5 051	0.4 %
AVC	1 265	0.2 %	842	0.1 %	2 107	0.2 %
Pontage	2 008	0.3 %	479	0.07 %	2 487	0.2 %
Angioplastie	3 043	0.5 %	1 008	0.15 %	4 051	0.3 %

Tableau II : Taille d'échantillon nécessaire pour mesurer l'objectif principal[103]

α	β	RR minimal à détecter	Incidence dans le groupe non-exposé	Ratio* non-exposé/exposé	Nombre de patients dans le groupe exposé
0.05	0.90	0.60	0.01	2	7 932
0.05	0.90	0.60	0.02	2	3 932
0.05	0.90	0.60	0.03	2	2 600
0.05	0.90	0.60	0.04	2	1 933
0.05	0.90	0.60	0.05	2	1 533
0.05	0.90	0.70	0.01	2	14 912
0.05	0.90	0.70	0.02	2	7 391
0.05	0.90	0.70	0.03	2	4 884
0.05	0.90	0.70	0.04	2	3 630
0.05	0.90	0.70	0.05	2	2 878
0.05	0.90	0.80	0.01	2	35 368
0.05	0.90	0.80	0.02	2	17 522
0.05	0.90	0.80	0.03	2	15 573
0.05	0.90	0.80	0.04	2	8 598
0.05	0.90	0.80	0.05	2	6 814

* Le ratio *non-exposé* : *exposé* a été calculé à partir des données d'études portant sur l'observance en prévention primaire. On estime que 35 % des patients adhèrent à plus de 80 % de leur traitement. Le ratio est des exposés sur les non exposés est donc de 2 :1

Tableau III: Taille d'échantillon pour mesurer l'objectif principal[103]

α	β	RR minimal à détecter	Incidence dans le groupe non-exposé	Ratio* non-exposé/exposé	Nombre de patients dans le groupe exposé
0.05	0.80	0.60	0.01	2	6 017
0.05	0.80	0.60	0.02	2	2 983
0.05	0.80	0.60	0.03	2	1 971
0.05	0.80	0.60	0.04	2	1 466
0.05	0.80	0.60	0.05	2	1 162
0.05	0.80	0.70	0.01	2	11 912
0.05	0.80	0.70	0.02	2	5 580
0.05	0.80	0.70	0.03	2	3 687
0.05	0.80	0.70	0.04	2	2 740
0.05	0.80	0.70	0.05	2	2 173
0.05	0.80	0.80	0.01	2	26 599
0.05	0.80	0.80	0.02	2	13 176
0.05	0.80	0.80	0.03	2	8 702
0.05	0.80	0.80	0.04	2	6 465
0.05	0.80	0.80	0.05	2	5 123

* Le ratio *non-exposé : exposé* a été calculé à partir des données d'études portant sur l'observance en prévention primaire. On estime que 35 % des patients adhèrent à plus de 80 % de leur traitement. Le ratio est des exposés sur les non exposés est donc de 2 :1

Tableau IV: Comparaison des caractéristiques de base de la cohorte avec celles des études cliniques à répartition aléatoire des sujets faites en prévention primaire

	Cohorte RAMQ	WOSCOPE^c (9)	AFCAP/TexCAP^e (11)
Nombre de patients	20,543	6,595	6,605
CAD non fatal (global)	1,535 (7,5 %)	347 (5,2 %)	299 (4,5 %) [‡]
Âge moyen [†]	58 (± 5)	55,3 (± 5,5)	55,3 (± 7)
Temps de suivi (années)	1,6 (± 0,9)	4,9	5,2
Homme	37 %	100 %	85 %
Statut socio-économique bas [†]	29 %	19 % [*]	ND
Diabète [§]	19 %	1 %	6 %
Hypertension [§]	45 %	16 %	22 %

§: ICD-9 or pharmacologic treatment prior the index date

†: At the treatment initiation

‡: Les événements coronariens fatals sont compris

€: Caractéristiques de base pour le groupe traitement et le groupe placebo combinés

*: Fait référence au "employment status" et regroupe les gens qui n'ont pas d'emploi ou qui sont inaptes au travail

Tableau V: Analyse de sensibilité pour les variables de confusion non mesurées[78]

<i>Prévalence parmi les adhérents</i>	<i>Prévalence parmi les non-adhérents</i>	<i>RR entre l'adhésion ($\geq 80\%$) et les CAD non fatals</i>			
		$RR_{DZ^*} =$ 2	$RR_{DZ^*} =$ 3	$RR_{DZ^*} =$ 4	$RR_{DZ^*} =$ 5
0.05	0.10	0.93	0.97	1.00	1.03
0.05	0.15	0.97	1.05	1.12	1.18
0.05	0.20	1.01	1.13	1.23	1.33
0.10	0.20	0.97	1.03	1.09	1.14
0.10	0.30	1.05	1.18	1.29	1.39
0.15	0.30	1.00	1.09	1.16	1.22
0.15	0.35	0.95	1.06	1.14	1.21
0.20	0.30	0.96	1.01	1.05	1.08

* DZ représente la relation entre la variable confondante non mesurée et les CAD non fatal

