Surveillance des consultations à l'urgence et des hospitalisations chez les utilisateurs de médicaments génériques et originaux en cardiologie, au Québec

Thèse

Jacinthe Leclerc

Doctorat en sciences pharmaceutiques – pharmaco-épidémiologie
Philosophiae doctor (Ph. D.)

Québec, Canada

© Jacinthe Leclerc, 2017

Surveillance des consultations à l'urgence et des hospitalisations chez les utilisateurs de médicaments génériques et originaux en cardiologie, au Québec

Thèse

Jacinthe Leclerc

Sous la direction de :

Paul Poirier, directeur de recherche
Claudia Blais, codirectrice de recherche
Line Guénette, codirectrice de recherche

Résumé

Les médicaments occupent une place de choix dans la prise en charge des maladies cardiovasculaires. Les médicaments génériques constituent l'alternative économique lorsque le brevet du médicament original expire. Les régimes d'assurance médicaments privilégient le remboursement des médicaments génériques lorsqu'ils sont disponibles, étant en moyenne trois fois plus économiques que l'original. Dans les dernières années, les professionnels de la santé et leurs patients ont soulevé des doutes quant à la sécurité (effets secondaires) et l'efficacité des médicaments génériques. Ceci suggère qu'il n'y ait pas que le prix qui diffère entre les génériques et les originaux correspondants.

L'article 1 présente une revue de la littérature dont l'objectif est de comprendre les différences entre les médicaments génériques et originaux. Au-delà du prix, les médicaments génériques se distinguent de leurs équivalents originaux en ce qui concerne notamment 1) le nom commercial, 2) les ingrédients inactifs et, 3) le processus d'homologation. À cet effet, des normes gouvernementales canadiennes réglementent les standards de bioéquivalence des médicaments génériques. Pour être considérés bioéquivalents à un médicament original donné, certains paramètres pharmacocinétiques des versions génériques peuvent généralement varier tout au plus de 20 % par rapport au médicament original de référence. Bien que modestes, ces différences de biodisponibilité entre les médicaments originaux et leurs génériques sont documentées dans les monographies des produits génériques.

Dans la littérature, il n'est pas clair si la bioéquivalence entre les médicaments génériques et originaux se traduit en équivalence clinique au niveau populationnel. Sur la base de cette hypothèse, nous avons évalué si les événements indésirables différeraient entre les utilisateurs des médicaments originaux et génériques, lorsque ces derniers étaient devenus disponibles sur le marché.

Les articles 2 et 3 présentent des études dont l'objectif est d'évaluer l'impact de la commercialisation des versions génériques sur des événements indésirables (consultations à l'urgence ou hospitalisations de toutes causes), comparativement à leurs versions originales. Nous avons inclus tous les Québécois âgés de 66 ans et plus traités par des médicaments largement utilisés dans le domaine de l'hypertension artérielle, des cardiopathies ischémiques ou bien en insuffisance cardiaque : losartan, valsartan, candésartan et clopidogrel. Par une étude de séries chronologiques utilisant les données médico-administratives jumelées du Système intégré de surveillance des maladies chroniques du Québec, nous avons estimé les taux d'événements indésirables survenus pendant une période de trois ans entourant la commercialisation des premières versions génériques.

Un total de 136 177 patients utilisant le losartan, le valsartan ou le candésartan et un total de 89 525 patients utilisant le clopidogrel sont inclus dans l'article 2 et 3, respectivement. Les taux d'événements indésirables étaient stables avant l'arrivée des versions génériques et sont demeurés inchangés après, dans toute la population. Par contre, si l'on regarde les taux propres aux utilisateurs des versions génériques seulement, les résultats révèlent une augmentation immédiate des événements indésirables pour les quatre médicaments étudiés. Les taux d'événements indésirables sont d'ailleurs constamment plus élevés chez les utilisateurs des versions génériques par rapport aux versions originales correspondantes. Lors de nombreuses analyses supplémentaires conduites par stratification selon certaines caractéristiques, il a été démontré que l'effet observé était similaire, tant chez les patients avec 3 à 4 comorbidités cardiovasculaires ou plus, comparativement avec leurs strates inférieures, ou chez les patients des différents niveaux de statut socio-économique ainsi que chez les hommes et les femmes (clopidogrel).

Il était déjà connu que les médicaments génériques différaient de leurs équivalents originaux en termes de coûts. Ils peuvent également varier en ce qui concerne leur

disponibilité dans le sang comparativement à la version originale. Il été observé que les résultats de santé associées à l'utilisation des médicaments génériques pourraient ne pas être tout à fait identiques aux résultats de santé chez les patients utilisant le médicament original. Cela pourrait être explicable par la variation de biodisponibilité entre les sortes de médicaments, mais aussi, du moins en partie, attribuables à d'autres facteurs qui n'ont pas été mesurés dans cette étude. La détection de ce signal de pharmacovigilance mérite une investigation clinique si possible, au-delà des bases de données médico-administratives, pour bien caractériser l'impact de la substitution aux médicaments génériques. Il est possible que les normes d'homologation des médicaments génériques, par Santé Canada, doivent être révisées si ces résultats sont confirmés dans d'autres juridictions ou autres systèmes de santé.

Abstract

Drugs have a prominent place in cares of cardiovascular diseases. Several pharmaceutical options are currently available in Quebec. Among those, generic drugs constitute the economical alternative when the brand-name drug's patent expires. Drug insurance plans give priority to the reimbursement of generic drugs once available, being on average three times more economical than the corresponding brand-name drug. In recent years, health care professionals and their patients have raised concerns about the safety (adverse drug reactions) and efficacy of generic drugs. This suggests that not only the price that differs between generic and brand-name drugs.

Article 1 presents a literature review aimed at understanding the actual differences between generic and brand-name drugs. Beyond the price, generic drugs are distinct products from their brand-name counterparts, and vary in terms of 1) commercial name, 2) inactive ingredients and, 3) licensing processes. In that respect, Canadian government standards regulate the bioequivalence of generic drugs. To meet health authority norms and being considered bioequivalent to their brand-name drug, some pharmacokinetics parameters of generic versions should generally stand within 20% compared to their brand-name reference drug. Although modest, these bioavailability differences between brand-name and their generic drugs are documented in respective generic product monographs.

In the literature, whether bioequivalence of generics versus brand-name drugs translates into clinical equivalence at a population level is not clear. Based on this hypothesis, we aimed to evaluate if adverse events would differ between brand-name and generic users, once generic versions became available on the market.

Articles 2 and 3 present studies whose purpose is to evaluate the impact of generic drugs commercialization on adverse events (all causes emergency room

consultations or hospitalizations), compared to brand-name versions. To this end, we included all Quebecers aged 66 years and over treated with drugs widely used in the field of hypertension, ischemic heart disease or heart failure: losartan, valsartan, candesartan and clopidogrel. With a time series analysis using linked health administrative data from the Quebec Integrated Chronic Disease Surveillance System, we estimated monthly rates of adverse events that occurred over a three-year period, two years before and up to one year after respective first generic drug commercialization.

A total of 136,177 patients using losartan, valsartan or candesartan are included in article 2. This number was 89,525 patients using clopidogrel in article 3. In both articles, adverse event rates were stable before the arrival of the generic versions and remained unchanged after, in the entire population. However, if we look at the rates of generic users only, the results revealed an immediate increase in adverse events, reproducible for the four studied drugs. Adverse event rates were also consistently higher among users of generic versions compared to users of the corresponding brand-name version over one year after generics commercialization. Many additional analyses were conducted by stratification for patients' characteristics. Differences of adverse events between generic and brand-name users were similarly found in patients with 3 to 4 cardiovascular comorbidities or more compared to their lower stratum, as well as in patients of different socio-economic status. The effect was similar between male and female clopidogrel users as well.

It was already known that generic drugs differed from their brand-name equivalent in terms of costs. Not only can they vary with respect to their bioavailability compared to the brand-name version, we observed that health outcomes associated with the use of generic drugs may not be entirely identical to health outcomes in patients using the brand-name drug. This could be explained by the substitution to a generic version with different bioavailability, but also, at least in part, due to other factors that

were not measured in this study. The detection of this pharmacovigilance signal deserves in-depth clinical investigation, if possible, beyond health administrative data, to characterize properly the impact of generic drug substitutions. Going back to patients' medical charts would permit to characterize clearly the clinical impact of generic drugs substitutions. It is possible that Health Canada's standards for licensing generic drug need to be revisited if those results are confirmed by other jurisdictions or health care systems.

Table des matières

Résumé iii

Abstract vi

Table des matières ix

Liste des figures xv

Liste des abréviations xviii

Dédicaces xxi

Remerciements xxii

Avant-propos xxvi

Introduction 1

Chapitre 1. Les maladies cardiovasculaires 3
1.1 Synthèse de l'anatomie et de la physiologie normales du cœur et des vaisseaux 3
Le cycle cardiaque 4
Circulation systémique 4
Circulation coronarienne 5
Mesures et déterminants de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque 7
Système rénine-angiotensine-aldostérone 12
Hémostase 14
1.2 Hypertension artérielle 19
Prévalence 19
Physiopathologie 19
Facteurs de risque et causes 20
Manifestations cliniques 21
Complications 22
1.3 Athérosclérose et cardiopathies ischémiques 23
Prévalence 23
Physiopathologie 24
Facteurs de risque et causes 25
Manifestations 26
Complications 26
1.4 Insuffisance cardiaque 28

Prévalence 28
Physiopathologie et manifestations cliniques 28
Facteurs de risque, causes et complications 30
Conclusion du chapitre 1 31

Chapitre 2. Continuum de traitement en santé cardiovasculaire 33
2.1 Prévention primaire, secondaire et tertiaire 35
Notion de prévention 35
Prévention primaire 35
Prévention secondaire 36
Prévention tertiaire 37
2.2 Le changement des habitudes de vie 39
Activité physique 40
Saine alimentation 40
Exemples d'impact de la modification des habitudes de vie 42
Cessation tabagique 42
Gestion du stress et du sommeil 43
Consommation d'alcool modérée 43
Perte de poids 44
2.3 Les médicaments 44
Traitements de l'obésité 44
Traitements des dyslipidémies 45
Statines 46
Inhibiteurs de l'absorption du cholestérol 47
Séquestrant des acides biliaires (résines) 47
Inhibiteurs de la proprotéine convertase subtilisine/kexine de type 9 47
Fibrates 48
Inhibiteur de la protéine microsomale de transfert des triglycérides 49
Traitements du diabète 49
Biguanides 49
Inhibiteur des alpha-glucosidases 50
Sécrétagogues : analogue du méglitinide 51
Sécrétagogues : sulfonylurées 51
Thiazolidinediones 51
Inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase-4 52
Agonistes du récepteur du GLP-1 53
Inhibiteurs du sodium-glucose co-transporter-2 53
Insulines 54
Traitements de l'hypertension artérielle 54
Diurétiques thiazidiques 55
Antagonistes des récepteurs de l'aldostérone 56
Bêta-bloquants 56
Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine 57
Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II 57
Inhibiteurs calciques 58
Inhibiteur direct de la rénine 60

Traitements des cardiopathies ischémiques stables 60
Traitements pour diminuer la charge de travail du cœur 61
Nitrates 62
Traitements pour atténuer la progression de la plaque athérosclérotique . 62
Traitements pour prévenir la formation de caillots au site de la plaque athérosclérotique 63
Acide acétylsalicylique 63
Antagonistes du récepteur de l'ADP ($P2Y_{12}$) 64
Anticoagulants antagonistes de la vitamine K 65
Traitements de l'insuffisance cardiaque 65
Ivabradine 66
Combinaison sacubitril/valsartan 66
2.4 Les interventions médicales 67
La chirurgie bariatrique 67
Revascularisation des artères coronaires 68
Angioplastie transluminale percutanée 68
Pontage aorto-coronarien par greffe 70
Stimulateur cardiaque 71
Greffe cardiaque 71
Conclusion du Chapitre 2 72

Chapitre 3. La surveillance populationnelle 73
3.1 Qu'est-ce que la surveillance populationnelle? 73
Définitions 73
Historique 74
Mandats et utilités de la surveillance populationnelle 76
Mandats 77
Utilités 78
Déterminants et indicateurs de santé en surveillance populationnelle 78
3.2 Le système intégré de surveillance des maladies chroniques du Québec ... 81
Contexte de la surveillance des maladies chroniques au Québec 81
Opérations du Système intégré de surveillance des maladies chroniques du Québec 82
Les fichiers médico-administratifs du SISMACQ 82
Fichier d'inscription des personnes assurées 82
Fichier des hospitalisations 83
Fichier des décès 84
Fichier des services médicaux rémunérés à l'acte 84
Fichier des services pharmaceutiques 84
Champs d'activités 85
Activités exclues 86
Où se situe l'étude de cette thèse? 86
3.3 Pharmacovigilance, un domaine en émergence 88
Conclusion du Chapitre 3 89

Chapitre 4. Le marché des médicaments au Québec 90
4.1 Politiques pharmaceutiques 90
Les grandes lignes 90
Objectifs d'une politique pharmaceutique 92
Les types de médicaments 92
Loi canadienne sur la santé 94
Instances, lois et politiques québécoises 96
Assurabilité des médicaments au Québec 97
4.2 Historique des politiques québécoises affectant le marché des médicaments 98
Orientations pharmaceutiques actuelles au Québec 104
Un exemple 105
Conclusion du Chapitre 4 107

Chapitre 5. Article « Médicaments génériques et médicaments originaux : Faire la différence » 109

Chapitre 6. Est-ce que la bioéquivalence des médicaments génériques équivaut à une équivalence clinique? 139
6.1 Objectif 139
6.2 Méthodes 140
6.3 Résultats 141
Neurologie 142
Psychiatrie 144
Rhumatologie 145
Greffes d'organes 147
Pneumologie 148
Cardiologie 149
Discussion et conclusion du Chapitre 6 155

Chapitre 7. Objectifs et hypothèse de recherche 159
7.1 Objectifs 159
7.2 Hypothèses 160
Hypothèse nulle 160
Hypothèse alternative 160
7.3 Méthodologie globale 160
Population à l'étude 161
Devis 162
Conclusion du Chapitre 7 163

Chapitre 8. Article « *Impact of the commercialization of three generic angiotensin II receptor blockers on adverse events in Quebec, Canada: a population-based time series analysis* » 164
Résumé en français 165

Chapitre 9. Article « *Higher rates of adverse events for generic compared to brand-name clopidogrel users: a population-based time series analysis* » 231
Résumé en français 232

Chapitre 10. Synthèse et discussion des résultats 291
10.1 Synthèse des principaux résultats 291
10.2 Forces et limites de l'étude 292
Qualité du déterminant de santé 292
Qualité des indicateurs de santé 293
Qualité de la preuve scientifique 296
Évaluation de la causalité 296
Relation temporelle 297
Force d'association 297
Intensité ou durée d'exposition 298
Spécificité de l'association 299
Fiabilité des résultats 299
Fin de l'exposition 299
Plausibilité ou la cohérence des résultats 300
Éléments non-mesurés 302
Effet nocébo 302
Le message du pharmacien 303
Polymorphisme de l'ingrédient actif 304
Substitutions entre les génériques 306
Variation de biodisponibilité entre les lots de médicaments 308
Adhésion au traitement 309
10.3 Implications des résultats 310
Au niveau national et mondial 310
Au niveau québécois 310
Conclusion du Chapitre 10 312

Chapitre 11. Solutions proposées et perspectives 313
11.1 Au niveau national et mondial 313
11.2 Au niveau des patients et des professionnels de la santé 314
11.3 Au niveau du système de santé 314
11.4 Au niveau des pharmacies communautaires 315
11.5 Retombées pour le mandat ministériel de surveillance des maladies chroniques du Québec 315
Conclusion du Chapitre 11 316

Chapitre 12. Conclusion 317

Annexe A. Article « *If not dieting, how to lose weight? Tips and tricks for a better global and cardiovascular health* » 319

Annexe B. Article « *Determinants of improvement in left ventricular diastolic function following a 1-year lifestyle modification program in abdominally obese men with features of the metabolic syndrome* » 355

Liste des figures

Figure 1. Anatomie et circulation sanguine dans le cœur 4
Figure 2. Principales artères coronaires irriguant le muscle cardiaque..... 6
Figure 3. Déterminants de la pression artérielle 8
Figure 4. Déterminants du débit cardiaque 10
Figure 5. Anatomie du système de conduction cardiaque..... 11
Figure 6. Système rénine-angiotensine-aldostérone et cibles thérapeutiques 14
Figure 7. Activation, agrégation plaquettaire et cibles thérapeutiques..... 16
Figure 8. Cascade de coagulation 18
Figure 9. Complications associées à l'hypertension artérielle chronique 23
Figure 10. Formation de la plaque d'athérosclérose dans une artère coronarienne 25
Figure 11. Pathophysiologie de la dysfonction diastolique ventriculaire gauche ... 29
Figure 12. Continuum des maladies cardiovasculaires 31
Figure 13. Niveaux de prévention en santé cardiovasculaire et exemples d'interventions 34
Figure 14. Combinaisons en deuxième intention de traitement, en hypertension artérielle 59
Figure 15. Installation d'un tuteur coronarien 69
Figure 16. Pontage aorto-coronarien par greffe 70
Figure 17. Chaîne des éléments constituant la surveillance populationnelle 74
Figure 18. Place de la surveillance en santé publique..... 77
Figure 19. Diagramme causal 80
Figure 20. Opérations du Système intégré de surveillance des maladies chroniques du Québec..... 87
Figure 21. Principales instances influentes en matière de politiques pharmaceutiques au Québec 91
Figure 22. Types de médicaments et leur statut commercial respectif 93
Figure 23. Trajectoire des prescriptions, des médicaments et des coûts y étant associés 107
Figure 24. Hiérarchie de la preuve scientifique 140
Figure 25. Population québécoise à l'étude 162
Figure 26. Devis du programme de recherche au doctorat..... 163

Figure 27. Éléments mesurés et non-mesurés dans le contexte de la substitution aux génériques..... 301
Figure 28. Structure chimique de l'amlodipine : a) maléate et b) bésylate..... 306

Liste des tableaux

Tableau 1. Facteurs de risque et causes de l'hypertension artérielle et autres maladies cardiovasculaires 21

Tableau 2. Dysrythmies cardiaques pouvant survenir à la suite d'un infarctus du myocarde 27

Tableau 3. Événements ayant marqué le marché des médicaments innovateurs et génériques au Canada, avec un accent sur le Québec 100

Tableau 4. Revue de littérature sur l'équivalence clinique des médicaments génériques et originaux..... 156

Liste des abréviations

ADH : hormone antidiurétique

ADP : adénosine diphosphate

ALD : antagonistes des récepteurs de l'aldostérone

ARA : antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II

ARB : *angiotensin II receptor blockers*

ASA : acide acétylsalicylique

ASC : aire (ou surface) sous la courbe

AUC : *area under the curve*

AUC_T : *area under the curve dosed until the last quantifiable concentration*

AVC : accident vasculaire cérébral

AVK : antagonistes de la vitamine K

RAMQ : Régie de l'assurance maladie du Québec

BDPP : base de données sur les produits pharmaceutiques

BP : *blood pressure*

BMI : *body mass index*

CCADTC : Classification canadienne des actes diagnostiques, thérapeutiques et chirurgicaux

CCI : Classification canadienne des interventions en santé

CI : *confidence intervals*

CIM : Classification internationale des maladies

C_{max} : *maximal concentration* ou concentration maximale

CO_2 : dioxyde de carbone

COX-1 : cyclo-oxygénase

CPS : *Compendium of Pharmaceuticals and Specialities*

CT : *computed tomography*

CYP2C19 : cytochrome P450 2C19

DCI *:* dénomination commune internationale

DDVG : dysfonction diastolique ventriculaire gauche

DEXA : *dual energy X-ray absorptiometry*

DIN : *Drug Identification Number*

DIUR : diurétiques thiazidiques

DPP-4 : dipeptidyl peptidase-4

EMA : *European Medicines Agency*

ER : *emergency room*

FADM : feuille d'administration des médicaments

FC : fréquence cardiaque

FDA : *Food and Drug Administration*

FIPA : fichier d'inscription des personnes assurées

GIP : *glucose-dependent insulinotropic polypeptide*

GLP-1 : *glucagon-like peptide-1*

HbA1c : hémoglobine glyquée

HDL : lipoprotéines de haute densité

HFpEF : *Heart failure with preserved ejection fraction*

HFrEF : *Heart failure with reduced ejection fraction*

HMG-CoA : enzyme 3-hydroxy-3-méthylglutaryl-coenzyme A

HOMA-IR : *homeostasis model assessment of insulin resistance*

HRV : *heart rate variability*

IC : intervalle de confiance

IDR : inhibiteurs directs de la rénine

IECA : inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine

INESSS : Institut national d'excellence en santé et services sociaux

INSPQ : Institut national de santé publique du Québec

IT : Inhibiteurs de la thrombine

LDL : lipoprotéines de basse densité

LVDD : *left ventricular diastolic dysfunction*

MACE : *Major Adverse Cardiovascular Events*

MED-ÉCHO : Maintenance et exploitation des données pour l'étude de la clientèle hospitalière

MetS : *Metabolic syndrome*

mm Hg : millimètres de mercure

MPOC : maladie pulmonaire obstructive chronique

OGTT : *oral glucose tolerance test*

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PCSK-9 : proprotéine convertase subtilisine/kexine de type 9

PNA : peptides natriurétiques A

PNB : peptides natriurétiques B

pNN50 : *daytime proportion of mean successive RR interval differences greater than 50 ms*

PPARα : récepteur-alpha activé de la prolifération des peroxysomes

PPARγ : récepteurs gamma proliératifs-activés des peroxysomes

$P2Y_{12}$: Inhibiteurs des récepteurs P2Y12

QICDSS : *Quebec Integrated Chronic Disease Surveillance System*

RAMQ : Régie de l'assurance maladie du Québec

Rx&D : Compagnies de recherche pharmaceutique du Canada

SGLT-2 : *sodium-glucose co-transporter-2*

SISMACQ : Système intégré de surveillance des maladies chroniques du Québec

WC : *waist circumference*

Xa : Inhibiteurs du facteur Xa

Dédicaces

À Jérémy, Gabrielle et Julien
Nés en même temps que ce projet de recherche,
en souvenir, de nos jours et nos nuits

À Guillaume
Pour notre chimie, nos idées, nos projets, nos
attentes, nos aventures et nos réalisations

À André et Danielle
En honneur à votre force inestimable

Remerciements

Comme tous mes collègues étant passés par cette route avant moi, je conclus cette aventure doctorale avec fierté. Fière d'avoir appris malgré l'ampleur du défi, fière d'avoir persévéré malgré les (petits) découragements, fière d'y être arrivée malgré les doutes et enfin fière d'avoir produit quelque chose d'utile pour la société malgré les nombreuses barrières rencontrées.

Synthétiser des remerciements sur quelques pages ne rendra jamais assez justice à l'ampleur de l'hommage que je voudrais rendre aux personnes concernées. Essayons tout de même… et j'invite le lecteur à multiplier par 100, ou 1000, les honneurs ci-dessous.

Merci à l'équipe de l'Institut national de santé publique

Merci de m'avoir accueillie avec mon projet « qui sortait des sentiers battus ». L'Institut national de santé publique du Québec est un milieu de stage permettant de se développer et d'apprendre aux côtés des gens extraordinairement compétents, vifs d'esprits, et bons vivants. Je vous serai éternellement reconnaissante d'avoir endossé mon projet et de m'avoir permis de conduire ce projet d'un bout à l'autre. J'espère sincèrement que cette collaboration pourra se poursuivre longtemps.

Merci à mes collègues de l'Université du Québec à Trois-Rivières

Merci d'avoir cru en mon potentiel et de m'avoir engagée comme professeure régulière en 2015, alors que mon projet doctoral n'était avancé que de moitié. Merci de m'avoir supportée ces dernières années. J'espère faire honneur au département des sciences infirmières de l'Université du Québec à Trois-Rivières en terminant

maintenant cette thèse, me permettant de préparer ma carrière de chercheure autonome.

Merci à ma famille

Guillaume, mon binôme depuis plus de 10 ans, merci. Merci de m'avoir cru sur parole lorsque je t'ai dit qu'il me *fallait* un doctorat. Merci d'avoir cru que je pouvais réussir, même lorsque je te racontais, un peu découragée, que nous devions *encore* recommencer un article. J'ai peu de mots pour qualifier ces dernières années, où nous avons fondé notre famille, tu as réorienté ta carrière, j'ai réorienté ma carrière, tu as démarré ton entreprise, j'ai fini ce doctorat… Lorsqu'on sera vieux, et que la poussière sera retombée, nous pourrons relativiser notre vie intense, mouvementée, fatigante, mais fructueuse, extraordinaire, palpitante, vibrante. Merci de m'accompagner dans tout ceci.

Jérémy, Gabrielle et Julien. Mes *pikachus* qui me gardent les pieds sur terre. Qui me gardent éveillée la nuit aussi, mais cela fait partie de la vie de parent. Merci de me rappeler combien nous nous aimons, surtout lorsque je reviens de plusieurs jours en congrès…!

Papa, Maman, toujours prêts pour venir à la rescousse. Je vous dois une part de ce doctorat. Pour tout le temps que vous avez investi à nous aider ces dernières années, avec les bébés, le déménagement, les travaux, les soupers, les commissions, l'épicerie… Merci d'être aussi présents dans nos vies.

Merci à mes beaux-parents, Robin et Claire, et ma belle-sœur Magalie, pour aussi venir à la rescousse dans notre vie mouvementée. Merci particulièrement à Magalie, pour avoir élargi ma vision de la recherche qualitative, à Robin, un modèle de patient lors de mes études de maîtrise, et à Claire, un modèle de rigueur et de passion pour une infirmière maintes fois retraitée.

Mes frères, Simon et Éric, qui m'ont déjà dit être heureux que l'un d'entre nous trois fasse honneur à la famille en poursuivant des études universitaires. Vous savez que cela me fait plaisir. Je vous remercie, et vous me divertissez!

Audrey, ma collègue de recherche devenue mon amie chère et faisant maintenant partie de la famille, merci de m'avoir accompagnée, écoutée, conseillée et aidée au quotidien pendant l'ensemble de mes études de maîtrise et doctorat. Laurence et Guillaume disent que nous parlons de la même façon, Paul dit que nous travaillons de la même façon… chose certaine, les dernières années n'auraient pas été les mêmes sans toi. Merci mille fois d'être là.

Un merci infini à mon équipe de recherche

La gang du centre de recherche de l'Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec, pour toutes ces pratiques constructives et réunions de laboratoire enrichissantes, merci!

Claudia, merci pour ton intérêt, ta confiance et ton souci du détail. J'espère avoir absorbé un peu de tes qualités exceptionnelles en te côtoyant dans ces dernières années.

Line, merci pour ton expertise en pharmaco-épidémiologie. Ton sens critique nous a permis de pousser la réflexion plus loin. Nous te devons l'idée des séries chronologiques ayant fait notre succès, merci.

Louis, merci pour ta patience, ton enthousiasme et ta productivité. L'infirmière en moi a appris l'application de statistiques complexes à tes côtés, avec toutes ces analyses, et ré-analyses…!

Denis, merci d'avoir plongé dans ce projet avec nous. Merci pour tes connaissances, tes équations mathématiques… tu es une personne remplie de surprises, c'est une chance de pouvoir travailler avec toi.

Finalement, Paul. Je te remercie pour toutes les dernières années passées à superviser mes études. Pour reprendre une phrase que l'on connaît bien, nous avons fait tomber de nombreuses barrières ensemble. Sans ta force, ta solidité et ton expérience, cela n'aurait pas été possible. Moi qui planifie tout au quart de tour, tu m'as appris à vivre avec le « dernière minute » et les mauvaises semaines mais surtout, les bonnes journées, les plans B, et les victoires! Merci d'avoir partagé une partie de ton réseau avec moi, d'avoir soutenu mes projets, d'avoir recadré mes idées excessives... En tant que médecin, chercheur, professeur et père de famille à temps plein, je termine mes études avec l'impression que tu m'as toujours comprise à travers l'intensité des événements, ces dernières années. Merci. Sincèrement, je ne crois pas qu'il pourrait exister un meilleur directeur de recherche. Je me prépare maintenant à donner au suivant et j'espère être à la hauteur.

Avant-propos

Cette thèse questionne principalement l'équivalence des médicaments génériques comparativement aux médicaments innovateurs en cardiologie, au Québec. Le **chapitre 1** présente les concepts de bases sur l'anatomie, la physiologie et la pathophysiologie propre à l'hypertension artérielle, les cardiopathies ischémiques et l'insuffisance cardiaque. Le **chapitre 2** propose un continuum de traitements en santé cardiovasculaire, de la prévention primaire à la prévention tertiaire, en passant par la prévention secondaire, auquel sera intégré le continuum des traitements recommandés, avec un accent particulier sur les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II et les antiagrégants plaquettaires, des traitements faisant l'objet principal des recherches de cette thèse. Le **chapitre 3** discute de la surveillance populationnelle. On y présente notamment le Système intégré de surveillance des maladies chroniques du Québec,[1] le système ayant permis la réalisation des études présentées aux Chapitres 8 et 9. Le **chapitre 4** expose le contexte politique dans lequel évoluent les médicaments innovateurs et génériques au Québec, incluant inévitablement l'aspect économique associé au marché des médicaments.

Le premier article intégré dans cette thèse (**Chapitre 5**) est une revue de la littérature intitulée « ***Médicaments génériques et médicaments originaux : Faire la différence*** ». Cet article a d'ailleurs fait l'objet d'une activité de formation continue offerte aux 70 000 infirmières et infirmiers du Québec, à la suite de sa publication dans la revue ***Perspective infirmière***, en 2016. On y présente les différences et similarités entre les médicaments génériques et originaux, soit le nom, le coût, la composition, les normes d'homologation et les exigences de pharmacovigilance. J'ai personnellement effectué toutes les recherches pour cette revue de la littérature et mes superviseurs ont révisé et corrigé le manuscrit.

Le **chapitre 6** constitue une revue de la littérature ayant pour objectif de répondre à la question suivante : « Est-ce que la bioéquivalence des médicaments génériques équivaut à une équivalence clinique? » dans plusieurs champs thérapeutiques. Le **chapitre 7** introduit l'étude de cette thèse en présentant précisément les objectifs et

les hypothèses de recherche. Le devis ainsi que la méthodologie globale d'étude sont également présentés.

Le deuxième article intégré à cette thèse (**Chapitre 8**) intitulé « ***Impact of the Commercialization of Three Generic Angiotensin II Receptor Blockers on Adverse Events in Quebec, Canada : A Population-Based Time Series Analysis*** » est une étude de surveillance populationnelle. Par un devis de séries chronologiques, nous y avons étudié l'impact de la commercialisation des versions génériques de trois antihypertenseurs de la même classe thérapeutique (losartan, valsartan et candésartan) sur les taux de consultations à l'urgence ou les hospitalisations de toutes causes dans la population québécoise. À notre connaissance, cette étude est la première du genre à caractériser les résultats de santé chez les utilisateurs des versions originales et génériques, incluant l'ensemble de la population à risque. Cet article a été publié dans le journal ***Circulation : Cardiovascular Quality and Outcomes*** en octobre 2017, et était **accompagné d'un éditorial**,[2] d'un communiqué de presse de l'*American Heart Association*[3] et d'une vaste couverture médiatique en Amérique du Nord.

Le troisième article intégré à cette thèse (**Chapitre 9**) intitulé « ***Higher rates of adverse events for generic compared to brand-name clopidogrel users : a population-based time series analysis*** » est également une étude de surveillance populationnelle utilisant un devis de séries chronologiques. Nous y avons étudié l'impact de la commercialisation du clopidogrel générique sur les taux de consultations à l'urgence ou les hospitalisations de toutes causes dans l'ensemble de la population québécoise consommant cette médication. Une fois de plus, cette étude avant-gardiste est la première du genre à caractériser les issues de santé chez les utilisateurs des versions originales et génériques de clopidogrel. Cet article a été soumis dans le journal ***Circulation : Cardiovascular Quality and Outcomes***.

Les études présentées aux **chapitres 8 et 9** ont été conduites dans le cadre du mandat ministériel de surveillance des maladies chroniques du Québec, en étroite collaboration avec messieurs Louis Rochette et Denis Hamel, statisticiens à l'Institut

national de santé publique du Québec, Claudia Blais et Line Guénette, co-directrices de doctorat et Paul Poirier, directeur de doctorat.

Le **chapitre 10** synthétise les principaux résultats et leurs implications potentielles aux niveaux québécois, national et mondial. On y discute également des forces et des faiblesses des études présentées, en discutant particulièrement de la qualité de la preuve scientifique et du possible lien de causalité entre les issues de santé et la substitution médicamenteuse (médicaments originaux vers les médicaments génériques ou entre divers génériques). Enfin, le **chapitre 11** rassemble humblement des solutions et des perspectives de recherche en lien avec l'équivalence (ou l'inéquivalence) des médicaments génériques par rapport aux médicaments originaux. Les retombées propres au mandat ministériel de surveillance des maladies chroniques du Québec y sont d'ailleurs exposées.

Dans les **annexes A et B** sont intégrés deux articles publiés au cours de mes études doctorales. L'article intitulé « ***If not dieting, how to lose weight? Tips and tricks for a better global and cardiovascular health*** » (Annexe A) est une revue de la littérature écrite en tant que première auteure en collaboration avec des collègues étudiantes à l'époque : Nadine Bonneville, Audrey Auclair, Marjorie Bastien, Marie-Ève Leblanc, sous la supervision de Paul Poirier, directeur de doctorat. Cet article a été publié dans le journal ***Postgraduate Medicine*** en décembre 2015. L'article intitulé « ***Determinants of improvement in left ventricular diastolic function following a 1-year lifestyle modification program in abdominally obese men with features of the metabolic syndrome***. » (Annexe B) est une recherche originale effectuée à l'Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec en cours d'études de maîtrise que j'ai finalisé et publié au doctorat, en collaboration avec Marie Arsenault, Jean-Pierre Després, Patrice Brassard, Valérie Gaudreault, Jean Bergeron, Natalie Alméras, Angelo Tremblay, Audrey Auclair, Marie-Kristelle Ross, Stéphanie Denault-Bissonette, sous la supervision de Paul Poirier, directeur de doctorat. Cet article a été publié dans le journal ***Metabolic Syndrome and Related Disorders*** en octobre 2016.

Introduction

Les maladies cardiovasculaires se partageaient, avec le cancer, le premier rang mondial des décès en 2012.[4, 5] Précisément, entre 1990 et 2010, l'hypertension artérielle était responsable de 9 millions de décès par an alors que les cardiopathies ischémiques et les accidents vasculaires cérébraux, de 15 millions.[6] L'insuffisance cardiaque atteignait quant à elle, en 2012, 26 millions de citoyens dans le monde.[7] En 2017, la *Fondation des maladies du cœur et de l'Accident vasculaire cérébral* (AVC) estimait que l'insuffisance cardiaque affectait 600 000 Canadiens.[8] En 2015-2016 au Québec, spécifiquement chez les personnes âgées de 65 ans et plus, la prévalence de l'hypertension artérielle, des cardiopathies ischémiques et de l'insuffisance cardiaque diagnostiquées était de 63 %, 29 % et 9 % respectivement (données internes du Système intégré de surveillance des maladies chroniques du Québec). Étant donné la prévalence élevée des maladies cardiovasculaires dans cette population, il n'est pas surprenant qu'une proportion de 79 % de tous les médicaments réclamés en 2015 par les patients âgés de 65 ans et plus, assurés par la Régie d'assurance maladie du Québec, ciblait le système cardiovasculaire, par ses facteurs de risque ou directement la maladie (Rapport issu de l'Outil de recherche de l'information statistique de la Régie de l'assurance maladie du Québec [RAMQ], 2015).

Disponibles pour les patients à la suite de l'expiration du brevet du médicament innovateur, ou original, les médicaments génériques représentaient 70,6 % de l'ensemble du marché canadien en 2016.[9] Cette proportion atteint d'ailleurs près de 100 % dans les hôpitaux de nos jours. Au Québec, comme au Canada, la majorité des patients traités pour des maladies chroniques comme les maladies cardiovasculaires vivront éventuellement la substitution de leur médicament d'origine vers un médicament de marque générique. Les normes canadiennes encadrent l'homologation des médicaments génériques par des études de biodisponibilité comparative.[10-12] Une marge pouvant généralement varier jusqu'à 20% est tolérée au Canada en ce qui concerne la biodisponibilité d'un médicament

générique par rapport à sa version originale de référence, une différence ne devant pas affecter cliniquement les patients traités, selon les autorités de santé.[13, 14]

En cardiologie comme dans plusieurs autres champs thérapeutiques, les études rapportent des résultats contradictoires quant à l'équivalence clinique des médicaments génériques par rapport à leurs originaux. Même en présence de quelques revues de littérature et méta-analyses sur la question, notamment en neurologie et en cardiologie, les résultats, les méthodes et les types de patients varient tellement qu'aucune conclusion définitive ne peut en être tirée. Les médecins, les pharmaciens, les décideurs en santé et surtout, les patients, ne savent pas si le message des grandes bannières de pharmacies communautaires disant : « *Les médicaments génériques, aussi efficaces, bien moins chers* », est totalement véridique.[15]

Ce programme de doctorat visera donc premièrement à comprendre les différences entre les médicaments d'origine et génériques par une revue de la littérature. Ensuite, dans le cadre de la surveillance populationnelle au Québec, nous évaluerons l'impact populationnel de la commercialisation des versions génériques de certains médicaments couramment prescrits et consommés en cardiologie sur l'utilisation de deux services de santé, soit les consultations à l'urgence et les hospitalisations. Cette étude a donc été conduite en conformité avec le mandat ministériel de surveillance des maladies chroniques du Québec, dans les bureaux de l'Institut national de santé publique du Québec (INSPQ).

Chapitre 1. Les maladies cardiovasculaires

Les maladies cardiovasculaires constituent un ensemble d'anomalies affectant le cœur ou les vaisseaux sanguins. L'hypertension artérielle, les cardiopathies ischémiques, l'insuffisance cardiaque, les arythmies cardiaques, les maladies des valves cardiaques, la maladie artérielle périphérique et l'accident vasculaire cérébral sont des exemples de maladies chroniques fréquemment rencontrées dans la population. Pour bien comprendre les mécanismes associés aux médicaments traitant ces maladies, il importe de se rappeler quelques concepts de base sur l'anatomie, la physiologie et la pathophysiologie propres à certaines maladies cardiovasculaires ciblées par cette thèse.

1.1 Synthèse de l'anatomie et de la physiologie normales du cœur et des vaisseaux

Le cœur possède quatre cavités (Figure 1). Dans la partie supérieure du cœur se trouvent deux oreillettes, séparées par le septum interauriculaire. Dans la partie inférieure du cœur se trouvent deux ventricules, séparés par le septum interventriculaire. Le ventricule gauche a une paroi plus épaisse que le ventricule droit car il doit générer une pression supérieure pour approvisionner en sang l'ensemble de l'organisme. Les oreillettes sont toutefois de la même taille.[16] Quatre valves séparent les différentes cavités du cœur. D'une part, la valve sigmoïde (semi-lunaire) pulmonaire sépare le ventricule droit du tronc pulmonaire; d'autre part, la valve sigmoïde aortique sépare le ventricule gauche de la crosse aortique. Des valves auriculo-ventriculaires sont situées entre les oreillettes et les ventricules. Du côté droit se trouve la valve tricuspide alors que du côté gauche se trouve la valve mitrale (ou bicuspide).

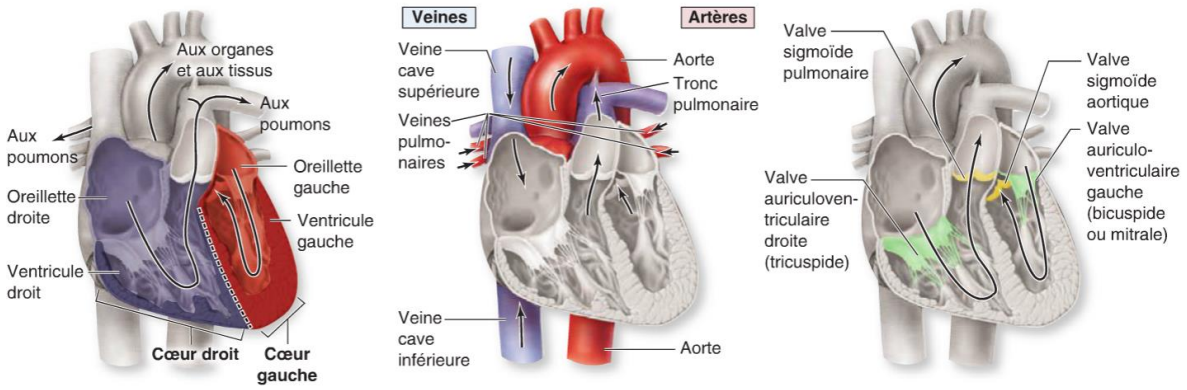


Figure 1. Anatomie et circulation sanguine dans le cœur

Tiré de Anatomie et physiologie : une approche intégrée, 2014[17]

Reproduction autorisée par Chenelière Éducation

Le cycle cardiaque

Le cycle cardiaque est divisé en deux phases, soit la systole et la diastole ventriculaire.[16] La systole est caractérisée par la contraction du muscle ventriculaire suite à la fermeture des valves auriculo-ventriculaires. Son but est de propulser le sang du ventricule gauche aux organes du corps et celui du ventricule droit, aux poumons.[16, 18] Cette phase se nomme aussi « éjection systolique ». La diastole, quant à elle, est la phase de relaxation et de remplissage ventriculaire. Elle débute au moment où les valves aortique et pulmonaire se ferment jusqu'au moment où les valves auriculo-ventriculaires se ferment. Notons que les oreillettes suivent également un cycle de contraction et de relaxation, en alternance par rapport aux ventricules.

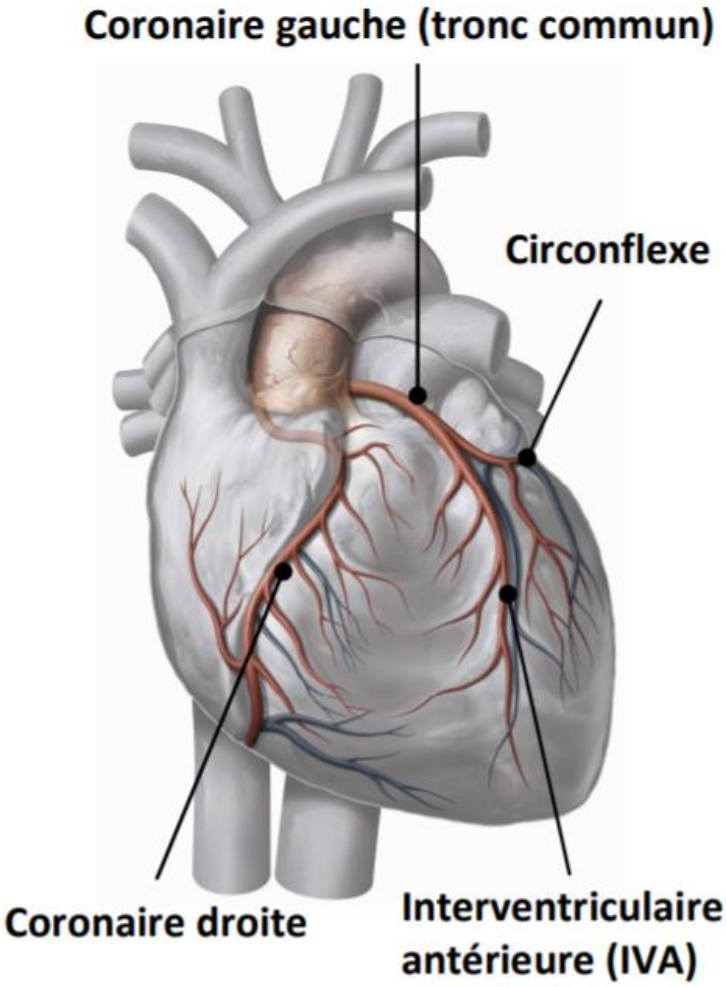
Circulation systémique

Alors que les chambres supérieures du cœur (oreillettes) reçoivent le sang en provenance de la périphérie, par des veines, les chambres inférieures (ventricules) expulsent le sang vers les organes, par des artères. Plus précisément, les veines

caves supérieure et inférieure arrivent à l'oreillette droite avec du sang chargé en dioxyde de carbone (CO_2) en provenance des organes du corps. Le sang passera à travers la valve tricuspide pour s'accumuler dans le ventricule droit jusqu'à la prochaine contraction. Le ventricule droit, qui se contractera, propulsera le sang aux poumons via les artères pulmonaires. Le sang sera alors oxygéné pour ensuite revenir au cœur par les quatre veines pulmonaires qui déverseront leur contenu dans l'oreillette gauche. Le sang passera par la valve mitrale pour s'accumuler dans le ventricule gauche en attendant la prochaine contraction ventriculaire. Le sang sera ensuite propulsé dans l'aorte puis ira oxygéner les organes du corps.[16]

Circulation coronarienne

Le cœur est un muscle hautement sollicité et ayant besoin d'oxygène et de nutriments pour fonctionner.[17] Bien qu'il fasse révolutionner le cycle cardiaque de façon autonome, il ne peut s'oxygéner à même le mouvement du sang qu'il crée à l'intérieur des chambres auriculaires et ventriculaires. Ainsi, un réseau complet et indépendant d'artères et de veines étendu sur la surface (épicarde) et dans le myocarde assurent l'oxygénation de celui-ci : les coronaires (Figure 2). Les artères coronaires transportent le sang riche en oxygène au myocarde, alors que les veines coronaires transportent le sang du myocarde appauvri en oxygène. Précisément, la circulation coronarienne est possible que de façon intermittente, lorsque le cœur est au repos, en diastole.[17] Autrement, le réseau coronaire est comprimé par la contraction ventriculaire, empêchant le sang d'y circuler. Immédiatement à la suite de la systole ventriculaire et de la fermeture de la valve aortique, la pression sanguine élevée dans l'aorte ascendante permet à un petit volume de sang de s'écouler vers les artères coronaires droite et gauche, par les ostiums coronaires. Simultanément, la relaxation myocardique permet au sang désoxygéné contenu dans les différentes veines coronaires de se déverser directement dans l'oreillette droite.



Reproduction autorisée par l'Encyclopédie familiale de la santé, 2010 ©[19]

Figure 2. Principales artères coronaires irriguant le muscle cardiaque

Mesures et déterminants de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque

Les artères sont élastiques, c'est-à-dire qu'elles peuvent prendre de l'expansion lors d'une augmentation de pression. C'est ce phénomène pulsatile qui nous permet de « prendre le pouls » à chaque battement cardiaque, à l'auscultation ou à la palpation de l'artère radiale, par exemple.[17] Ainsi, lors de la systole, les artères s'étirent, et lors de la diastole, elles reviennent à leur forme initiale.[17] La pression artérielle se mesure classiquement de façon non invasive à l'aide d'un sphygmomanomètre oscillométrique.[20, 21] Une mesure invasive est aussi possible en contexte de soins aigus, à l'aide d'une canule insérée dans une artère périphérique.[22] Normalement, chez l'adulte, les valeurs de pression artérielle systolique et diastolique devraient se situer sous le seuil de 140 mm Hg et de 90 mm Hg, respectivement.[21]

Le corps doit maintenir une pression artérielle systolique suffisante pour assurer la perfusion des organes en oxygène, tout en évitant que celle-ci soit trop élevée et qu'il y ait des dommages vasculaires. Cet équilibre fragile dépend de deux principaux déterminants, soit le débit cardiaque et la résistance vasculaire systémique (périphérique) (Figure 3).

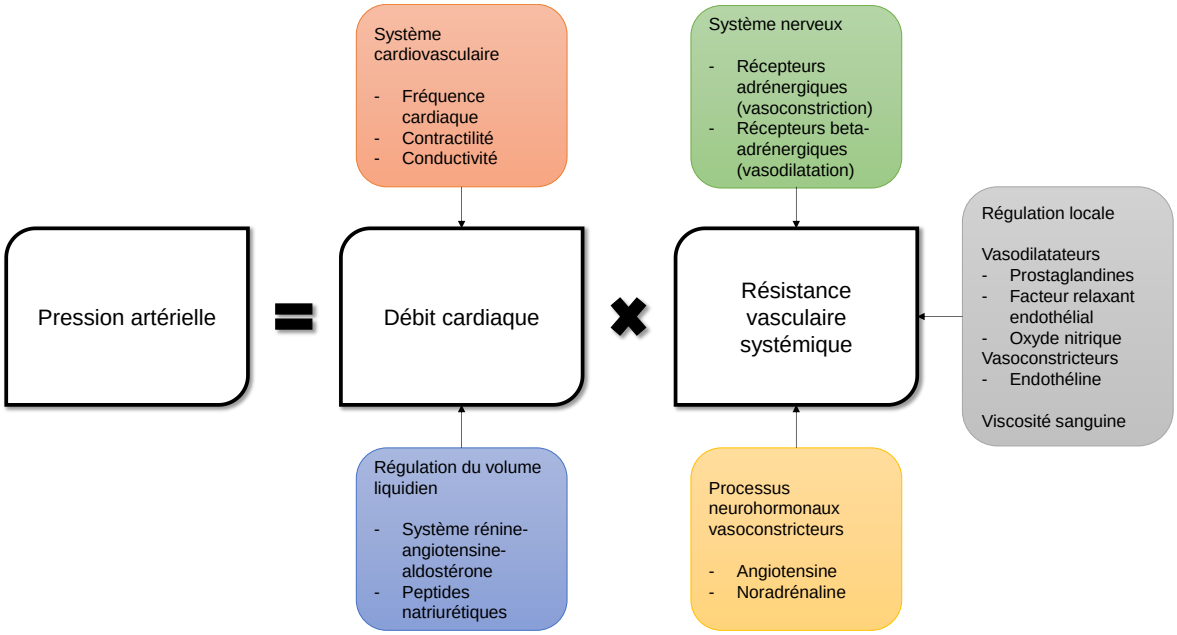


Figure 3. Déterminants de la pression artérielle

Adapté de Lewis S. et al., 2016[20]

Le débit cardiaque en soi représente le volume de sang total circulant dans l'ensemble du corps à chaque minute.[20] Précisément, il correspond au volume d'éjection systolique à chaque battement cardiaque multiplié par la fréquence cardiaque pendant une minute (Figure 4). Proportionnellement, plus la fréquence cardiaque est rapide, plus le débit cardiaque sera élevé (ex. : à l'effort). Inversement, chez une personne déshydratée (diminution anormale du volume liquidien), l'accélération du pouls compensera pour maintenir le débit cardiaque pendant un certain temps mais il se peut qu'elle observe une diminution de sa tension artérielle. Le volume d'éjection systolique est modulé par de nombreux paramètres physiologiques, dont la précharge, la postcharge et la contractilité cardiaque. Quant à la fréquence cardiaque, elle peut être régulée par le système nerveux autonome ou de façon intrinsèque, par des propriétés cardiaques particulières. La résistance

vasculaire systémique est la force s'opposant au déplacement du sang dans les vaisseaux sanguins.[20] Elle est également un déterminant du débit cardiaque, représentée par la postcharge (Figure 4). Le diamètre ainsi que l'élasticité des vaisseaux du réseau artériel sont les principaux éléments entraînant une résistance vasculaire en périphérie. Une diminution du diamètre des vaisseaux par vasoconstriction aura pour effet d'augmenter la résistance vasculaire et ainsi, la tension artérielle. L'inverse est aussi vrai; l'hypotension suivra une vasodilatation importante, comme dans le cas d'un choc vagal.[22] De plus, la viscosité sanguine contribue proportionnellement à la résistance périphérique et la postcharge.[17]

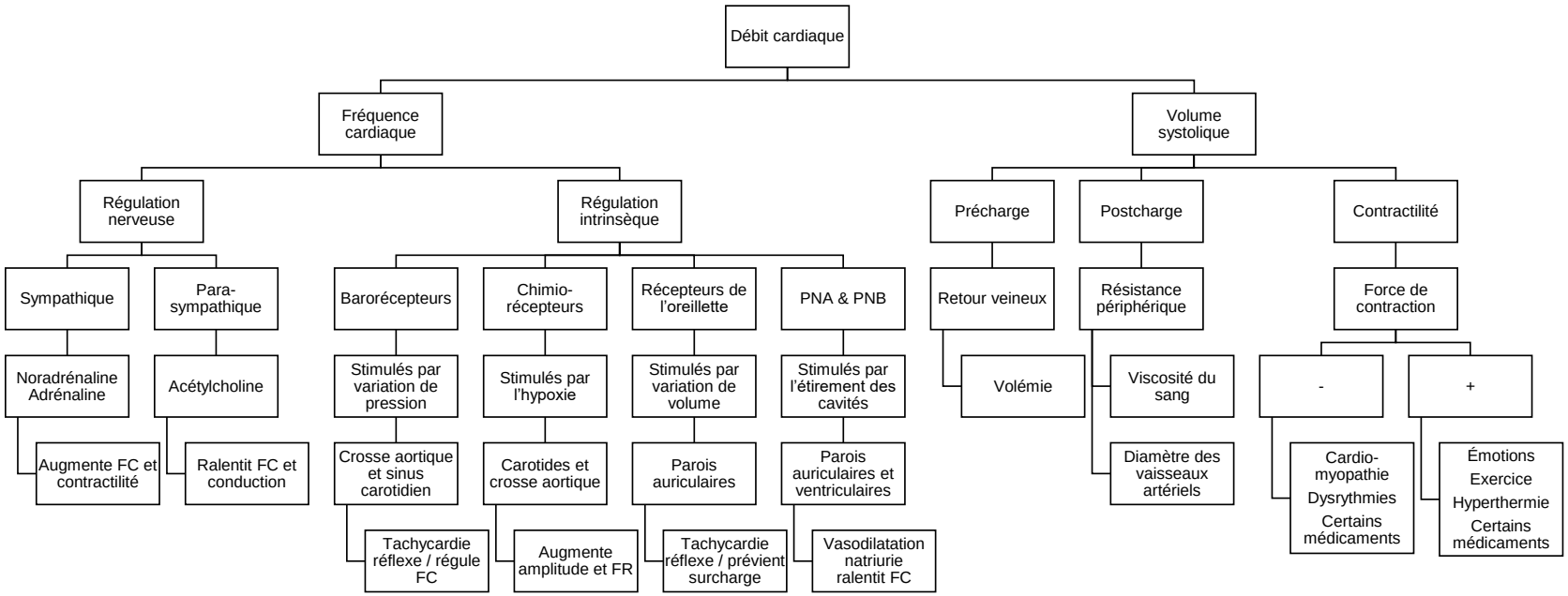


Figure 4. Déterminants du débit cardiaque

Adaptée de McKinley MP. et al. 2014;[17] FC : Fréquence cardiaque; PNA : peptides natriurétiques A; PNB : peptides natriurétiques B

La fréquence cardiaque est régulée par le système nerveux autonome et de façon intrinsèque par des éléments anatomiques au niveau cardiaque (Figure 4). Les valeurs normales au repos chez l'adulte se situent entre 60 et 100 battements/minute.[17] La balance sympathique-parasympathique du système nerveux autonome, avec les barorécepteurs, les chimiorécepteurs, les récepteurs auriculaires et la libération de peptides natriurétiques A et B, gèrent la fréquence, la contractilité et la conduction cardiaques. À ce sujet, le cœur possède un système sophistiqué et autonome gérant le rythme cardiaque : le système de conduction (Figure 5).

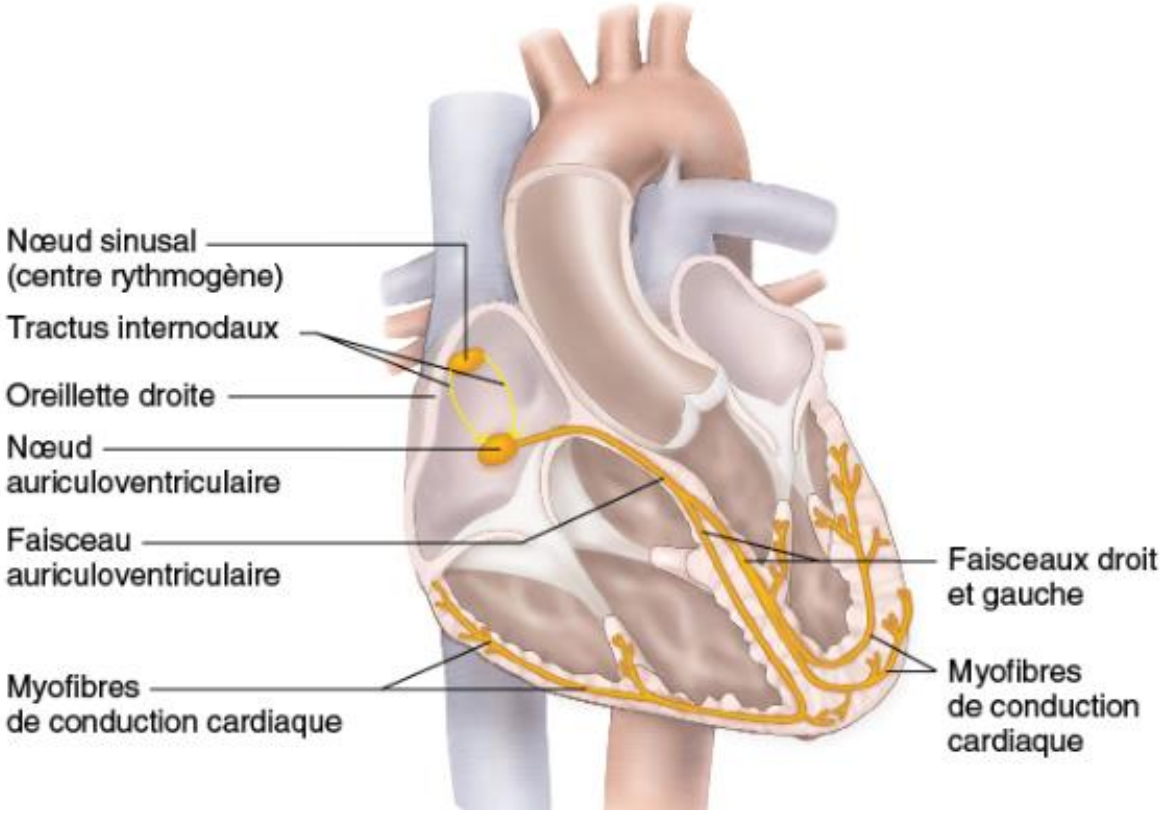


Figure 5. Anatomie du système de conduction cardiaque

Tiré de Anatomie et physiologie : une approche intégrée, 2014[17]

Reproduction autorisée par Chenelière Éducation

Tel qu'illustré, les déterminants du débit cardiaque, de la résistance vasculaire systémique et nécessairement, de la pression artérielle, sont nombreux et complexes. Ce chapitre présente un survol des déterminants et des mécanismes les régulant. Les médicaments étudiés aux Chapitres 8 et 9 de cette thèse sont trois antihypertenseurs, traitant l'hypertension artérielle et l'insuffisance cardiaque, ainsi qu'un antiagrégant plaquettaire, administré pour prévenir les thrombus chez les patients souffrant de cardiopathies ischémiques, entre autres. Nous nous attarderons donc aux principaux déterminants des cibles thérapeutiques visées, soit la régulation de pression artérielle par le système rénine-angiotensine-aldostérone et l'hémostase par la cascade de coagulation.

Système rénine-angiotensine-aldostérone

Les reins régulent la pression artérielle via deux principaux mécanismes : directement et indirectement. Tout d'abord, une diminution de la pression artérielle sera directement perçue par les reins, qui diminueront leur débit de filtration, ce qui permettra la rétention du volume sanguin systémique. En simultané, le système rénine-angiotensine-aldostérone s'activera pour moduler la pression artérielle, de façon indirecte (Figure 6). Une diminution de pression artérielle stimulera les barorécepteurs situés dans le système cardiovasculaire. Ceci aura pour effet d'activer le système nerveux autonome qui enverra un influx sympathique aux reins et ceux-ci libéreront de la rénine. La rénine est une enzyme qui transforme l'angiotensinogène (une protéine sanguine produite par le foie) en angiotensine I. Cette dernière se voit transformée en angiotensine II par l'enzyme de conversion de l'angiotensine I. L'angiotensine II induit directement une vasoconstriction périphérique, ce qui a pour effet d'augmenter la pression artérielle. Également, l'angiotensine II entraînera la libération de l'hormone antidiurétique (ADH) par la neurohypophyse et la sécrétion d'aldostérone par le cortex surrénal, deux mécanismes ayant respectivement pour résultat l'augmentation de la réabsorption d'eau et de sodium par les reins. Enfin, cette réabsorption entraînera une augmentation du volume sanguin, et ainsi, une augmentation de pression artérielle.

Dans un contexte physiologique normal, une augmentation de pression artérielle entraînera une rétroaction négative, qui fera en sorte d'inhiber le système rénine-angiotensine-aldostérone, soit l'inverse du processus exposé ci-dessus.

Dans un contexte pathologique, plusieurs médicaments utilisés pour la régulation de la pression artérielle ciblent le système rénine-angiotensine-aldostérone[23], notamment (Figure 6):

1. Les diurétiques thiazidiques, de l'anse ou les épargneurs potassiques (DIUR);
2. Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA);
3. Les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA);
    a. Trois ARA ont été sélectionnés pour l'étude présentée dans cette thèse : losartan, valsartan et candésartan (détails au Chapitre 7);
4. Les inhibiteurs directs de la rénine (IDR);
5. Les antagonistes des récepteurs de l'aldostérone (ALD).

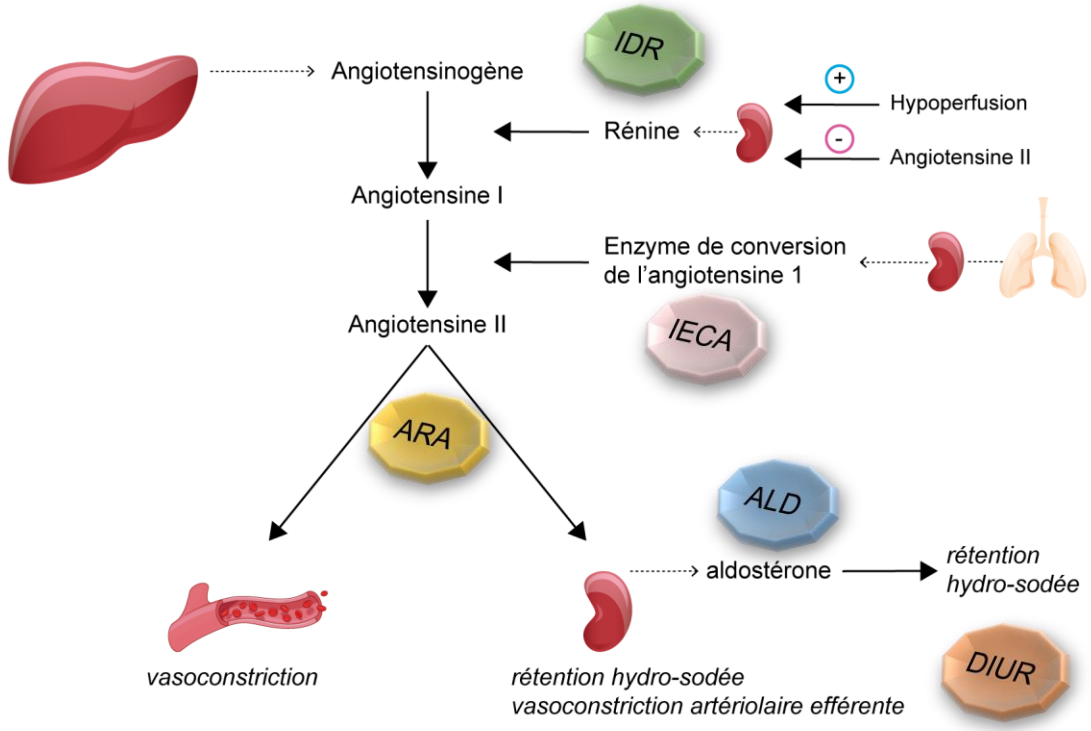


Figure 6. Système rénine-angiotensine-aldostérone et cibles thérapeutiques

Reproduction et modification autorisées par Audrey Auclair©[24]

Hémostase

Lors d'une lésion vasculaire, une cascade de processus physiologiques intervient pour freiner l'écoulement sanguin et prévenir l'hémorragie. La réponse intrinsèque immédiate consiste en une contraction du vaisseau sanguin lésé. Cette réponse permet de diminuer le débit sanguin (l'écoulement) au site de la blessure. Toutefois, cette réponse est temporaire et nécessitera deux autres processus interdépendants pour interrompre le saignement, soit la formation du clou plaquettaire (Figure 7) ainsi que la coagulation sanguine (Figure 8).[25, 26] La participation des plaquettes est omniprésente dans les deux étapes. À partir d'une protéine plasmatique sécrétée par les cellules endothéliales, le facteur d'activation plaquettaire (facteur von Willebrand), les plaquettes s'agglutinent sur les molécules de collagène exposé. Cette fixation

déclenche la libération de plusieurs agents chimiques tels que l'adénosine diphosphate (ADP) et la sérotonine modifiant, par le fait même, les protéines de surface des plaquettes.[25, 26] Ainsi, l'activation plaquettaire permet l'agrégation plaquettaire. Cette agrégation est aussi stimulée par la thromboxane A_2, permettant à davantage de plaquettes de venir se lier ensemble. Ces réponses sont également facilitées par la présence de fibrinogène (Facteur I), une protéine plasmatique, qui permet de former des liaisons entre chacune des plaquettes.[25, 26] Nous verrons plus loin que, dans un contexte pathologique, des médicaments sont utilisés pour prévenir la formation du clou plaquettaire en cardiologie,[23] notamment (Figure 7):

1. Les antiagrégants plaquettaires :
    a. Acide acétylsalicylique (ASA);
    b. Inhibiteurs des récepteurs P2Y12 (P2Y12);
        i. Le premier inhibiteur des récepteur P2Y12 a été sélectionné pour l'étude présentée dans cette thèse, soit le clopidogrel (détails au Chapitre 7).

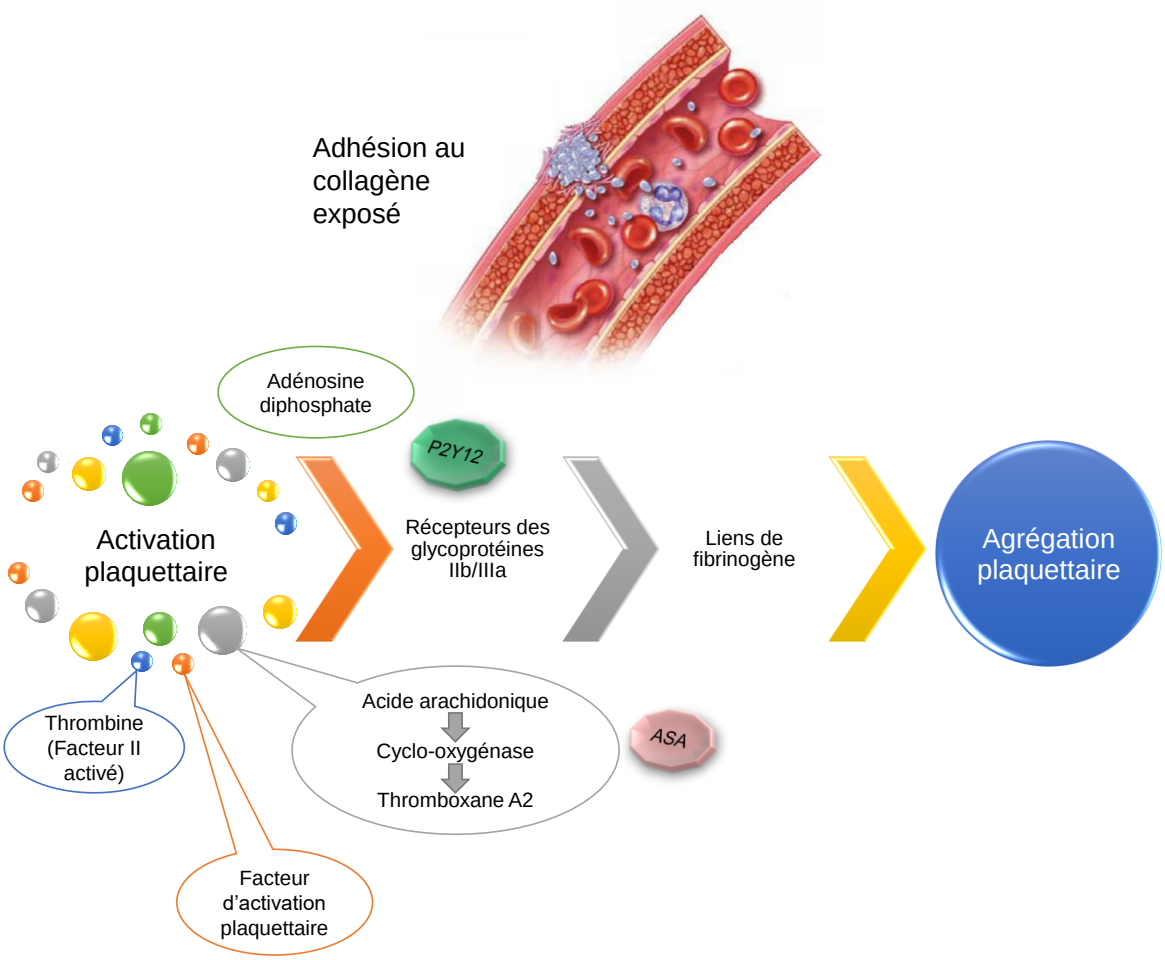


Figure 7. Activation, agrégation plaquettaire et cibles thérapeutiques

Vaisseau sanguin tiré de McKinley et al., 2014[17]

Reproduction autorisée par Chenelière Éducation

Les plaquettes ainsi que d'autres médiateurs chimiques (calcium plasmatique, phospholipides, etc.) jouent aussi un rôle dans le processus plus lent de l'hémostase, soit la coagulation sanguine. En fait, une série de cascades d'activation de facteurs de coagulation permet de convertir des protéines plasmatiques inactives en des enzymes protéolytiques actives jusqu'à l'étape finale consistant à la conversion de la prothrombine en thrombine. Cette dernière dégrade le fibrinogène en plusieurs

polypeptides afin de générer de la fibrine insoluble et permet également l'activation du facteur XIII qui stabilise et renforce la fibrine.[25, 26] La thrombine (facteur II) exerce aussi un effet sur la cascade en activant plusieurs facteurs enzymatiques dont la synthèse de quatre d'entre eux (II, VII, IX, X) est dépendante de la vitamine K.[25, 26] Bien qu'elle n'intervienne pas directement dans le processus de coagulation, cette vitamine est essentielle dans la synthèse hépatique de certains facteurs de coagulation de même que la prothrombine. En fait, il existe deux voies de la coagulation, soit une voie intrinsèque et extrinsèque, pouvant aboutir à la formation de fibrine (Figure 8).[25, 26] Ces deux voies agissent de concert afin d'activer les facteurs et les cofacteurs de la coagulation spécifiques à chacune d'entre elles et ce, jusqu'au facteur commun, soit le facteur X. Toutes ces étapes permettent ultimement la formation d'un thrombus obturant la lésion vasculaire.

Dans des circonstances physiologiques normales, on compte trois mécanismes qui s'opposent directement à la formation de thrombus. Des anomalies de l'un de ces trois mécanismes naturels d'anticoagulation accentuent le risque d'hypercoagulation pouvant être problématique chez certaines personnes. Ces trois mécanismes sont : 1) la protéine plasmatique (aussi appelée inhibiteur de la voie du facteur tissulaire), 2) le récepteur thrombomoduline des cellules endothéliales ainsi que, 3) la protéine plasmatique antithrombine III.[25, 26] Malgré que l'hémostase soit l'un des mécanismes les plus raffinés du corps humain, un débalancement dans seulement l'un de ces processus peut avoir des conséquences considérables dans un contexte prothrombotique. C'est pourquoi, dans certaines situations cliniques, le recours à des anticoagulants oraux ou parentéraux est nécessaire,[23] notamment (Figure 8):

1. Les antagonistes de la vitamine K (AVK);
2. Les anticoagulants oraux directs :
    a. Inhibiteurs de la thrombine (IT);
    b. Inhibiteurs du facteur Xa (Xa).

L'ensemble des traitements des maladies cardiovasculaires sera abordé plus en détails au Chapitre 2.

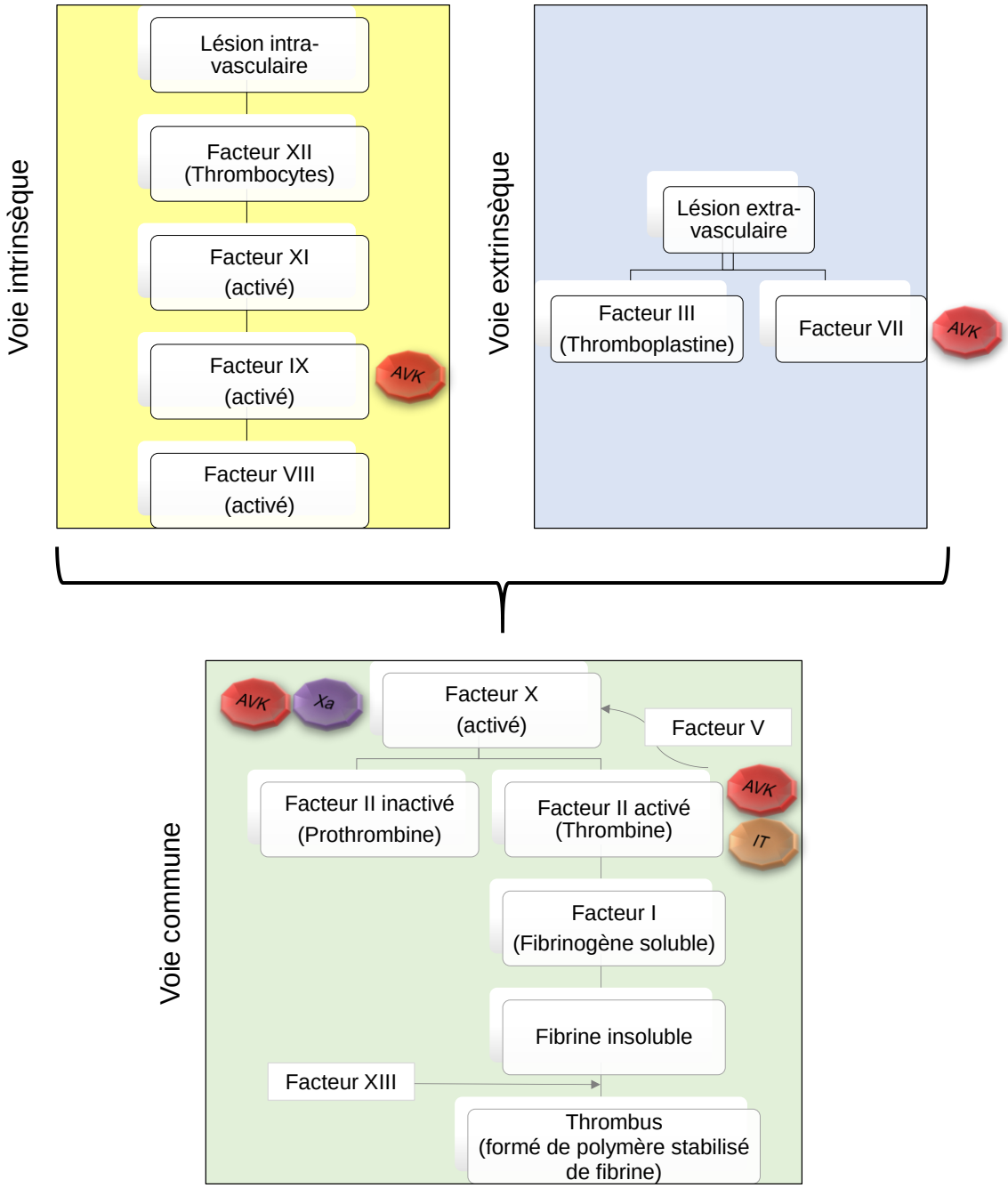


Figure 8. Cascade de coagulation

Adapté de McKinley MP et al. Anatomie et physiologie : une approche intégrée, 2014[17]

1.2 Hypertension artérielle

Prévalence

L'hypertension artérielle est un problème de santé publique mondial possiblement responsable de 9 millions de décès par an.[6] Au Québec, la prévalence de l'hypertension artérielle s'élevait à 18,5% chez les citoyens âgés de 20 ans et plus, en 2010-2011.[27] Les données québécoises sont comparables aux données canadiennes : il y avait un Canadien sur cinq qui était atteint d'hypertension en 2006-2007.[28]

Physiopathologie

Tel que précédemment mentionné, la pression artérielle normale peut se définir comme la force exercée par le sang sur les parois des artères. Chez un patient, lorsque la pression artérielle s'élève au-delà des valeurs normales, il pourrait recevoir un diagnostic d'hypertension artérielle. Précisément, un algorithme est utilisé en clinique pour poser un diagnostic valide.[29] Globalement, il est jugé que le risque de complications associées à l'hypertension artérielle est faible lorsque les valeurs sont inférieures à 120/80 mm Hg. Les patients ayant une pression artérielle de 121 à 139 mm Hg systolique et de 80 à 89 mm Hg diastolique présenteraient un risque modéré, et finalement, un risque élevé serait associé aux pressions égales ou supérieures à 140/90 mm Hg.[30] Les patients diabétiques devraient surveiller plus étroitement leur pression artérielle pour qu'elle demeure sous le seuil de 130/85 mm Hg. La physiopathologie sous-jacente à une élévation de la pression artérielle est multifactorielle, mais implique toujours un déséquilibre de l'un ou l'autre des paramètres la régulant (Figure 3).

Facteurs de risque et causes

L'hypertension artérielle est une maladie chronique d'origine primaire ou secondaire.[20] Une proportion de 90% des cas d'hypertension sont d'origine primaire, nommée également essentielle ou idiopathique. Bien que cette condition soit déterminée par une pression artérielle élevée en l'absence de pathologies sous-jacentes, plusieurs facteurs de risque y sont associés (Tableau 1).[20] L'hypertension artérielle secondaire, quant à elle, peut-être causée par une multitude de facteurs qui devront être pris en charge, si possible, pour normaliser la pression artérielle.

Tableau 1. Facteurs de risque et causes de l'hypertension artérielle et autres maladies cardiovasculaires

	Origine primaire **Facteurs de risque**	**Origine secondaire** **Conditions**
Modifiables	Tabagisme Consommation d'alcool Sédentarité Consommation élevée en sodium Exposition au stress de façon répétée Diabète Dyslipidémie Obésité	Contraceptifs oraux Anti-inflammatoires non stéroïdiens Apnée du sommeil Usage de drogues stimulantes Médicaments stimulant le système nerveux sympathique
Non modifiables	Âge avancé Antécédents familiaux Origine ethnique noire Sexe masculin avant la cinquantaine Sexe féminin après la cinquantaine Défavorisation sociale et matérielle	Troubles neurologiques Grossesse Maladie rénale Troubles endocriniens Cirrhose du foie Sténose aortique congénitale

Adapté de Lewis S. et al., 2016[20]

Qu'elle soit d'origine primaire ou secondaire, les patients souffrant d'hypertension artérielle présentent des manifestations communes.

Manifestations cliniques

Environ 17 % des gens hypertendus ignoreraient leur condition.[31] L'hypertension artérielle est une maladie qui passe souvent inaperçue étant donné qu'elle est asymptomatique dans les stades précoces, lui valant le nom de « tueur silencieux ».[6] Les symptômes secondaires à cette condition n'apparaîtront généralement que tardivement, alors que des organes, tissus et vaisseaux sanguins

sont affectés. De fait, la fatigue, une diminution de la tolérance à l'effort, des étourdissements, des palpitations, une douleur thoracique et de la dyspnée sont des manifestations cliniques pouvant pousser un patient souffrant d'hypertension artérielle à consulter son médecin.[20] Lors d'une crise hypertensive, un patient pourrait avoir de l'épistaxis et également ressentir des céphalées graves et de l'anxiété.

Complications

Les complications les mieux documentées en lien avec l'hypertension artérielle chronique touchent le cœur, le cerveau, les vaisseaux sanguins périphériques, les reins et les yeux (Figure 9).[17, 20] Plus précisément, une cardiopathie dite hypertensive peut s'installer, une condition rassemblant plusieurs composantes, dont la coronaropathie, l'hypertrophie du ventricule gauche et l'insuffisance cardiaque. La coronaropathie résulterait de l'endommagement de l'endothélium des artères coronaires ayant subi des pressions plus élevées que la normale. Le myocarde au niveau du ventricule gauche s'hypertrophierait étant donné que le muscle doit vaincre une postcharge surélevée de façon chronique. L'équilibre entre le travail du myocarde hypertrophié (et moins souple) et les besoins en oxygène est précaire. Dans ce contexte chronique, il pourrait s'installer une dysfonction systolique et/ou diastolique, où le débit cardiaque ne suffira plus pour subvenir aux besoins de l'organisme. Au niveau cérébral, les plaques d'athérome ou les caillots logés à la bifurcation des artères carotides communes peuvent se détacher sous une pression systolique élevée et provoquer un accident ischémique transitoire ou pire, un accident vasculaire cérébral ischémique. L'accident vasculaire cérébral de nature hémorragique est également une possible complication de l'hypertension artérielle, les parois des artères se fragilisant à force de subir des pressions élevées, puis se rupturent. En périphérie, les pressions systoliques et diastoliques élevées de façon continuelle peuvent affecter l'intégrité des vaisseaux et accélérer le processus d'athérosclérose. L'hypertension artérielle induit graduellement une sténose des vaisseaux intra-rénaux, qui sera associée à de l'ischémie et une

destruction des néphrons. Il en résultera une insuffisance rénale chronique. Enfin, les vaisseaux sanguins au niveau de la rétine peuvent aussi être affectés par l'hypertension artérielle prolongée, selon un mécanisme similaire, soit l'endommagement de l'endothélium vasculaire. Éventuellement, la dégénérescence maculaire peut survenir, associée ou non à des hémorragies rétiniennes.[32]

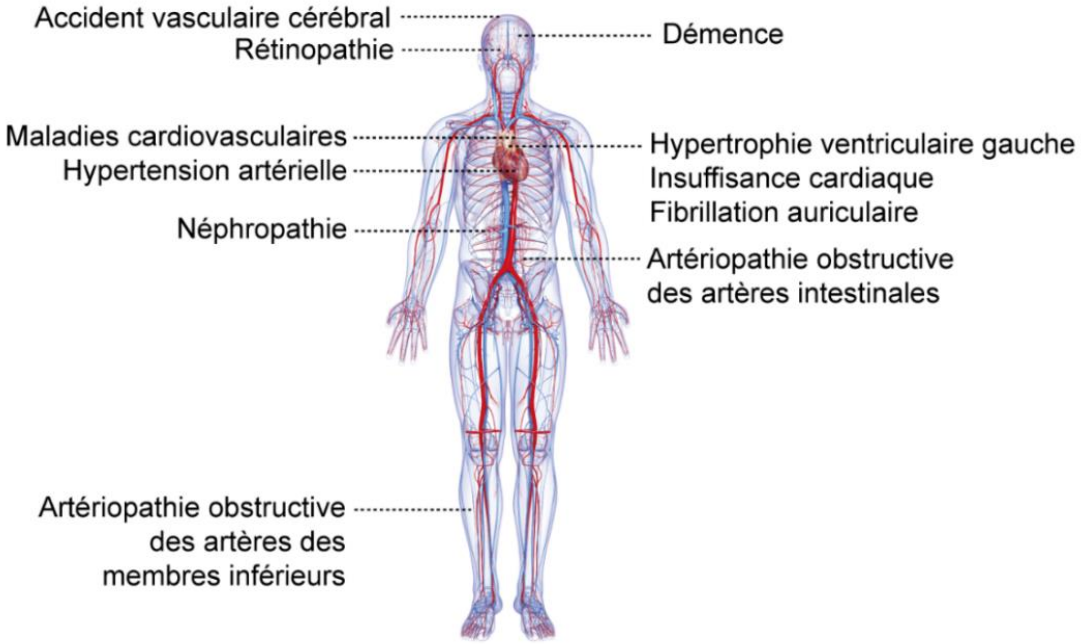


Figure 9. Complications associées à l'hypertension artérielle chronique

Reproduction autorisée par Audrey Auclair©[24]

1.3 Athérosclérose et cardiopathies ischémiques

Prévalence

Les cardiopathies ischémiques, avec les accidents vasculaires cérébraux, sont les principales causes de mortalité dans le monde, responsables de 15 millions de décès, en 2015.[33] Au Québec, la prévalence s'élevait à 9,4% chez les gens âgés de

20 ans et plus, en 2011-2012.[34] Chez les gens âgés de 65 ans et plus, cette prévalence atteignait 29% selon le Système intégré de surveillance des maladies chroniques du Québec,[1] en 2012-2013.

Physiopathologie

Les cardiopathies ischémiques touchaient 9 % des Québécois âgés de 20 ans et plus, en 2012-2013.[35] Survenant à la suite d'une diminution du flux sanguin circulant dans les artères coronaires, les cardiopathies ischémiques sont majoritairement causées par une ou des plaques athérosclérotiques (Figure 10).[36-38] Une infection, un traumatisme, le tabagisme, la dyslipidémie, l'hyperglycémie, tout autre contexte pro-inflammatoire ou comme vu précédemment, l'hypertension artérielle, peuvent endommager la fine couche de cellules tapissant l'intérieur des vaisseaux sanguins dont les coronaires, appelée endothélium.[17] La paroi artérielle devient alors perméable et des lipoprotéines de basse densité (LDL) peuvent s'infiltrer dans l'intima, provoquant les stries lipidiques.[20] En simultané, une réponse inflammatoire locale s'active et des leucocytes s'agglutinent sur la lésion endothéliale. De plus, les thrombocytes (plaquettes) s'activent et s'agglutinent sur la lésion, comme expliqué dans la section 1.1 de ce chapitre. Une réaction oxydative de ces lipides, associée à la cascade inflammatoire en cours, entraîne la formation de la plaque athéromateuse. Cette plaque peut être stable ou instable, tout dépendant de sa composition, de la tension qu'elle exerce sur la paroi vasculaire, de sa taille et de la topographie de son noyau. Une plaque stable peut se résorber d'elle-même en quelques années (décennies),[36] alors que la plaque instable peut se rompre et entraîner de graves complications. L'exposition du contenu thrombogénique de la plaque à la suite d'une rupture de la matrice de collagène qui la maintenait en place stimule les plaquettes et la cascade de coagulation (Figure 8). Un thrombus sera rapidement formé au site de rupture (Figure 10), risquant d'obstruer complètement la lumière du vaisseau coronaire touché. On parle alors de syndrome coronarien aigu, et tout dépendant du territoire coronarien affecté, les manifestations peuvent aller de la douleur angineuse à la mort subite[20, 36]. L'infarctus du myocarde survient

lorsque l'obstruction est complète pour plusieurs minutes et est une conséquence clinique associée à l'athérosclérose. C'est également une manifestation proprement dite de la cardiopathie ischémique.[36, 37]

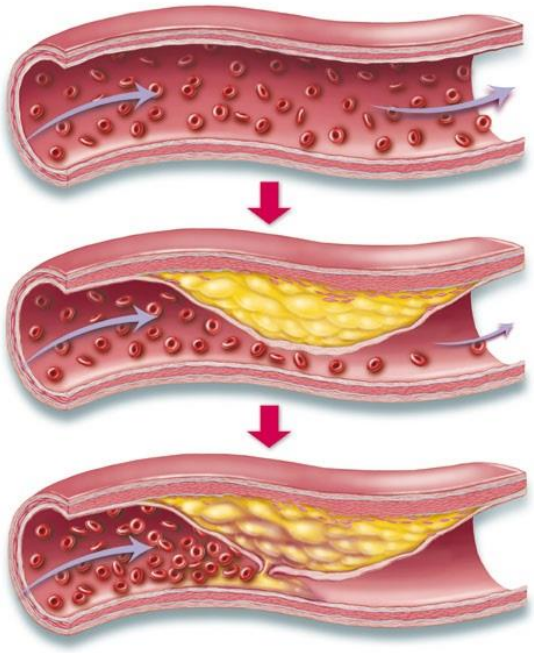


Figure 10. Formation de la plaque d'athérosclérose dans une artère coronarienne

Reproduction autorisée : Cœur et maladies coronariennes ©[39]

Facteurs de risque et causes

Les facteurs de risque et les causes des cardiopathies ischémiques sont sensiblement les mêmes que ceux de l'hypertension artérielle (Tableau 1). Une spécificité concerne par contre la possibilité d'estimer le niveau de risque d'être victime d'un infarctus du myocarde, mortel ou non, d'ici 10 ans, en fonction du score de Framingham.[40] Dans une première étape, le score de Framingham tient compte de plusieurs paramètres dont l'âge, le niveau de lipoprotéines de haute densité, le niveau de cholestérol total, la tension artérielle systolique, la présence de diabète et le statut tabagique. Un pointage est calculé en fonction de ces paramètres puis le

risque à 10 ans est stratifié selon le sexe. Le tout fournit un niveau de risque faible à élevé et nous verrons au chapitre 2 comment les patients initieront une thérapie sur la base de cette estimation de risque.

Manifestations

Les symptômes précoces résultant de l'obstruction progressive des artères coronaires (≥70% de la lumière du vaisseau) vont de l'angine de poitrine à l'intolérance lors d'activité physique. L'angine est caractérisée par une douleur constrictive au niveau rétrosternal provoquée par l'exercice ou un stress émotionnel. Cette douleur peut irradier au bras et à l'épaule gauche, et parfois à la mâchoire et au dos. D'une durée de 3 à 15 minutes, elle est soulagée par le repos ou l'administration d'un vasodilatateur, la nitroglycérine. Plus l'obstruction des artères coronaires progresse, plus l'infarctus peut survenir, c'est-à-dire l'arrêt complet de la circulation sanguine sur le territoire coronarien normalement irrigué par l'artère touchée.[17] Il en résulte l'ischémie myocardique, associée à une douleur rétrosternale similaire à l'angine, mais plus prononcée et ne se soulageant pas avec le repos. Dans le cas d'un infarctus du myocarde, les autres symptômes possibles sont la tachycardie, des signes de congestion veineuse, un teint pâle et une peau froide et moite au toucher, les nausées et les vomissements et la fièvre. Enfin, la manifestation cardiaque la plus fatale est évidemment la mort subite.

Complications

Les dysrythmies (communément appelées « arythmies ») constituent la complication la plus fréquente à la suite d'un infarctus du myocarde, avec une prévalence de 80%.[20] L'apoptose des cellules myocardiques abaisse leur seuil de sensibilité aux influx nerveux et cela peut affecter la fréquence (bradycardie, tachycardie) ou le rythme cardiaque (irrégulier).[17] Une synthèse des diverses dysrythmies est présentée au Tableau 2.

Tableau 2. Dysrythmies cardiaques pouvant survenir à la suite d'un infarctus du myocarde

Site d'origine	Fréquence cardiaque régulière	Fréquence cardiaque irrégulière
Nœud sinusal		
	Tachycardie sinusale	Bloc sinoauriculaire
	Bradycardie sinusale	Pause sinoauriculaire
		Maladie du nœud sinusal
Oreillettes		
	Extrasystole auriculaire	Extrasystole auriculaire
	Tachycardie supraventriculaire paroxystique	Tachycardie supraventriculaire multifocale
		Flutter et fibrillation auriculaire
Nœud auriculo-ventriculaire		
	Extrasystole jonctionnelle	Extrasystole jonctionnelle
	Échappement jonctionnel	Bloc AV 2e degré type I et II
	Tachycardie jonctionnelle	
	Bloc AV 1er et 3e degré	
Ventricules		
	Extrasystole ventriculaire	Extrasystole ventriculaire
	Rythme idioventriculaire	Flutter et fibrillation ventriculaire
	Bloc de branche droit ou gauche	
	Tachycardie ventriculaire	

Références : [17, 22, 41]

Un patient souffrant de dysrythmies est plus à risque de mort subite.[20] Enfin, une autre conséquence directe à long terme du manque d'oxygène au tissu myocardique est l'insuffisance cardiaque.

1.4 Insuffisance cardiaque

Prévalence

En 2016, près de 26 millions de personnes étaient atteintes d'insuffisance cardiaque dans le monde, dont 400 000 citoyens canadiens.[20] L'insuffisance cardiaque affectait 1,1% de la population âgée entre 40 et 64 ans, au Québec, et 9% des gens âgés de 65 ans et plus selon les données internes du Système intégré de surveillance des maladies chroniques du Québec, en 2015-2016.

Physiopathologie et manifestations cliniques

L'insuffisance cardiaque est une pathologie impliquant un surplus de travail au cœur causé par une surcharge en termes de volume sanguin ou de pression sanguine,[42-44] et/ou la nécrose tissulaire myocardique, suite à l'infarctus du myocarde par exemple.[20] À un stade précoce, dans un contexte généralement non-ischémique, l'insuffisance cardiaque sera précédée d'une dysfonction diastolique ventriculaire gauche.

La dysfonction diastolique ventriculaire gauche (DDVG) est l'anomalie cardiaque la plus fréquemment rencontrée. En 2010, il a été rapporté que la prévalence serait de 11 % à 27 % dans la population générale adulte, en santé.[45] Cette proportion augmenterait chez les gens avec un syndrome métabolique (35 %), de l'obésité (jusqu'à 45 %) ou un diabète (jusqu'à 70 %).[45] Présente chez au moins 25 % des adultes âgés de plus de 40 ans en bonne santé,[46] la DDVG est associée à différents troubles métaboliques et à l'obésité (Figure 11).[47, 48] D'ailleurs, la présence de la DDVG est la cause d'approximativement la moitié des cas d'insuffisance cardiaque.[46] Il est possible qu'un individu souffre de DDVG sans se rendre compte que son problème de santé soit de nature cardiaque. En effet, les symptômes reliés à la DDVG sont non-spécifiques, comme la fatigue et l'essoufflement, pouvant tout

simplement être interprétés comme un déconditionnement physique. De plus, ces symptômes pourraient être attribuables à une foule d'autres conditions.

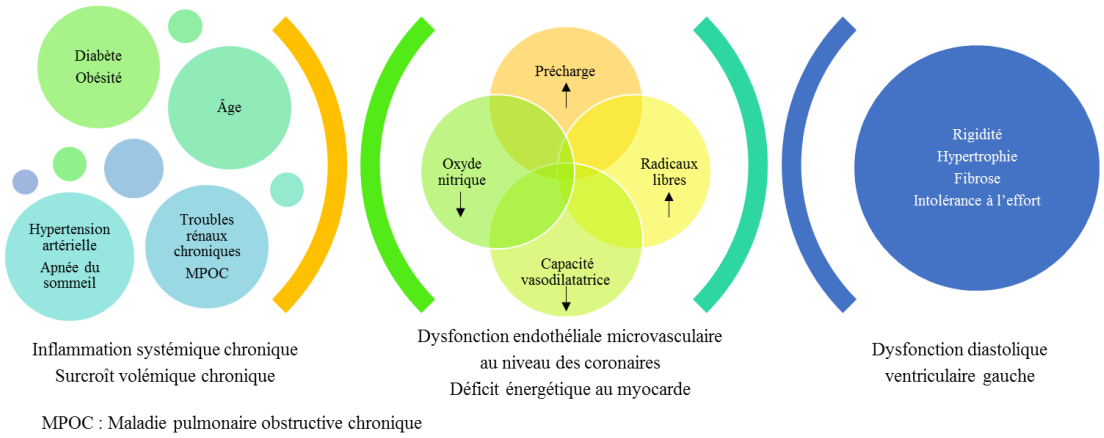


Figure 11. Pathophysiologie de la dysfonction diastolique ventriculaire gauche

MPOC : maladie pulmonaire obstructive chronique.

Si la dysfonction diastolique et ses facteurs de risque ne sont pas traités, la maladie peut évoluer en insuffisance cardiaque.[49] L'insuffisance cardiaque avec fraction d'éjection réduite (en anglais, *Heart failure with reduced ejection fraction*, HFrEF) se traduit par une incapacité du cœur à pomper suffisamment de sang pour subvenir aux besoins de l'organisme. Au contraire, l'insuffisance cardiaque avec fraction d'éjection préservée (*Heart failure with preserved ejection fraction*, HFpEF), ou « insuffisance cardiaque diastolique », représente la détérioration de la DDVG : le cœur est incapable de se remplir de suffisamment de sang pour subvenir aux besoins de l'organisme. Environ 55 % des cas d'insuffisance cardiaque présentent une fraction d'éjection préservée.[18] Les critères diagnostiques d'une DDVG sont nombreux et controversés. Si les critères cités dans les lignes directrices sont rencontrés et qu'en plus, un patient présente des signes et symptômes d'insuffisance cardiaque accompagnés d'une bonne fraction d'éjection (supérieure à 50%), un diagnostic d'insuffisance cardiaque avec fraction d'éjection préservée

pourrait alors être posé.[18, 49] Les critères de Framingham permettent d'établir un diagnostic d'insuffisance cardiaque basé sur la présence de symptômes invalidants.[18, 50] Ces symptômes peuvent être mineurs ou majeurs, proportionnellement à la sévérité de la congestion vasculaire associée à l'insuffisance cardiaque :[50]

- Dyspnée à l'effort;
- Tachycardie;
- Hépatomégalie;
- Œdème des membres inférieurs;
- Œdème pulmonaire et râles;
- Dyspnée et toux nocturnes (en décubitus dorsal);
- Cardiomégalie;
- Distension des veines du cou;
- Bruit cardiaque surajouté (B3);
- Etc.

Facteurs de risque, causes et complications

Les facteurs de risque et les causes de l'insuffisance cardiaque sont similaires à ceux de l'hypertension artérielle et des cardiopathies ischémiques (Tableau 1). Complétant le continuum des maladies cardiovasculaire, les complications de l'insuffisance cardiaque à long terme, outre l'invalidité, sont inévitablement l'arrêt cardiaque et le décès (Figure 12).

Figure 12. Continuum des maladies cardiovasculaires

Adapté de Dzau VJ et al., 2006[51]

Conclusion du chapitre 1

Ce chapitre a rapporté de manière synthétique les concepts de base relativement aux maladies cardiovasculaires. Plusieurs éléments anatomiques et physiopathologiques n'ont pas été vus en détails comme ils ne seront pas spécifiquement impliqués dans le projet de recherche de cette thèse. Néanmoins, nous pouvons constater que les physiopathologies cardiovasculaires sont complexes et étroitement inter-reliées, tout comme les facteurs de risque, communs aux maladies cardiovasculaires dans leur ensemble. Dans le prochain chapitre, les

concepts de prévention primaire, secondaire et tertiaire des maladies cardiovasculaires seront présentés, dont certains traitements pharmacologiques ont fait l'objet du projet de recherche.

Chapitre 2. Continuum de traitement en santé cardiovasculaire

Une constellation de facteurs de risque peut causer les maladies cardiovasculaires. Tel que vu au Chapitre 1, certains facteurs de risque sont modifiables, d'autres non. Parmi les facteurs de risque modifiables figurent des facteurs de nature comportementale et d'autres, de nature métabolique.[52-54] Les éléments de base de la prévention des maladies cardiovasculaires cibleront d'abord les facteurs de risque comportementaux, dont le tabagisme, les mauvaises habitudes alimentaires, la sédentarité et l'abus d'alcool par des interventions non pharmacologiques. Les facteurs de risque métaboliques, lorsque bien établis chez un patient, peuvent également être pris en charge par des interventions non pharmacologiques. Cependant, cela est parfois insuffisant pour abaisser adéquatement le niveau de risque d'un individu. Le clinicien doit alors proposer la pharmacothérapie ciblant les facteurs de risque métaboliques, comme l'obésité, le diabète, l'hypertension artérielle et la dyslipidémie. Les traitements pharmacologiques des maladies cardiovasculaires et de leurs facteurs de risque figurent au premier rang des indications de traitement chez les personnes assurées au régime public d'assurance médicaments du Québec (Régie de l'assurance maladie du Québec [RAMQ], 2015). D'ailleurs en 2015, chez les Québécois âgés de 65 ans et plus, assurés avec ce régime public, une proportion de 79% était traitée par l'un ou l'autre des médicaments ciblant le système cardiovasculaire directement ou via ses facteurs de risque (Rapport issu de l'Outil de recherche de l'information statistique de la RAMQ, 2015). Ce chapitre propose un continuum de traitements en santé cardiovasculaire (Figure 13), de la prévention primaire à la prévention tertiaire, en passant par la prévention secondaire, auquel sera intégré brièvement le continuum des traitements recommandés, avec un accent particulier sur les traitements de nature pharmacologique, puisque certains d'entre eux font l'objet du programme de recherche de cette thèse.

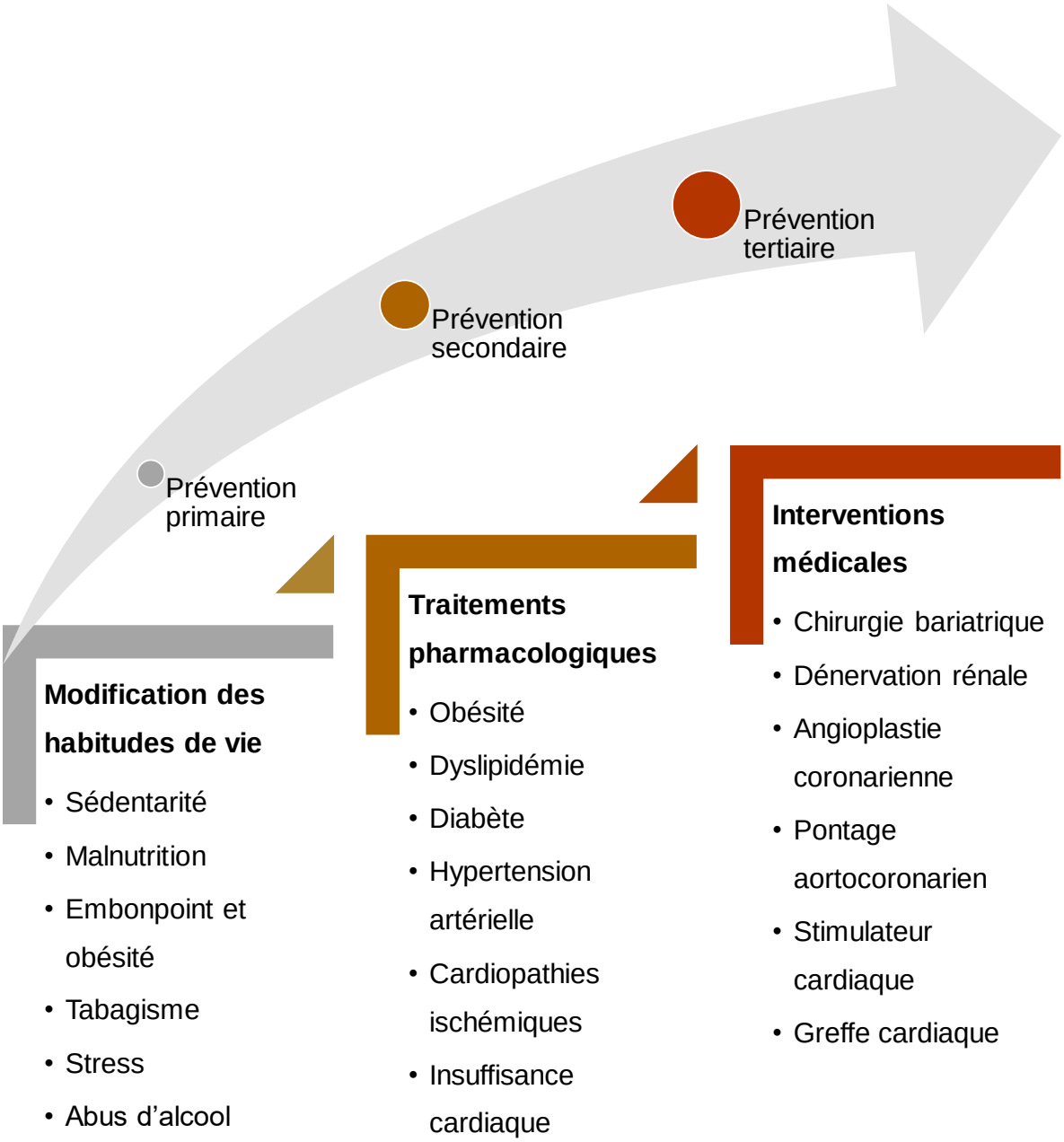


Figure 13. Niveaux de prévention en santé cardiovasculaire et exemples d'interventions

2.1 Prévention primaire, secondaire et tertiaire

Notion de prévention

La « prévention » est un concept incluant un large éventail d'interventions visant la réduction du risque pour la santé.[55] La littérature scientifique regorge de publications portant sur les différentes catégories de prévention, soit la prévention primaire, secondaire et tertiaire. Voyons comment elles se distinguent les unes des autres.

Prévention primaire

La prévention primaire a pour objectif de prévenir l'apparition de la maladie. Les interventions en ce sens seront donc conduites avant que celle-ci ne se manifeste et peuvent inclure :

1. La mise en place de mesures législatives pour contrôler l'utilisation de produits nocifs pour la santé ou restreindre les pratiques à risque pour la santé;

    a. À titre d'exemple, au Québec, la Loi concernant la lutte contre le tabagisme est en vigueur depuis 1998 et est mise à jour régulièrement.[56] Les fumeurs font face à de plus en plus de contraintes légales dont l'optique est d'une part, la dissuasion de l'usage du tabac, et d'autre part, la diminution de l'exposition à la cigarette. Toutes ces mesures restreignant l'usage du tabac sont basées sur l'augmentation du risque de maladie cardiovasculaire (et sur la santé globale) très bien documentée en lien avec cette pratique.[52]

2. L'éducation au sujet de la santé pour promouvoir l'adoption de comportements sains et sécuritaires;

    a. Des initiatives québécoises adaptées pour la population générale comme le *Défi J'arrête, j'y gagne!* [57] et le *Défi Santé* [58] visent à motiver

l'adoption de saines habitudes de vie par l'enseignement et le jeu en ciblant des facteurs de risque modifiables bien connus des maladies cardiovasculaires, soit le tabagisme, les mauvaises habitudes alimentaires, la sédentarité et le stress.

3. L'immunisation systématique contre les maladies infectieuses fait également partie des éléments de prévention primaire;

    a. Le Protocole d'Immunisation du Québec encadre l'immunisation systématique de certains groupes d'âge à plus haut risque dans la population.[59] Notons entre autres que les citoyens québécois âgés de 60 ans et plus peuvent recevoir gratuitement le vaccin contre la grippe (influenza), réduisant ainsi le risque d'être infecté par ce virus, un facteur de risque de maladie cardiovasculaire.[60]

Prévention secondaire

La prévention secondaire, au contraire de la prévention primaire, intervient alors que la maladie s'est déjà manifestée. Précisément, le but est de réduire l'impact d'une maladie ou d'une blessure.[55] Les interventions de prévention secondaire peuvent inclure :

1. Un examen médical régulier pour détecter un problème de santé à son stade initial, pour pouvoir ensuite prendre en charge le problème le plus tôt possible et ainsi interrompre ou ralentir sa progression;

    a. Le programme québécois de dépistage néonatal sanguin, conduit chez tous les nouveau-nés, permet de détecter des maladies rares mais fatales si elles ne sont pas traitées rapidement.[61] Parmi celles-ci, notons l'hypothyroïdie congénitale, les syndromes anémiques et des maladies métaboliques comme la phénylcétonurie ou la déficience en déshydrogénase de l'acétylcoenzyme. Cette dernière,

lorsque non-détectée ni traitée, est associée à des hypoglycémies sévères et à la mort subite du nourrisson.[62, 63]

2. Des stratégies individuelles pour prévenir une seconde manifestation d'une maladie chronique;

    a. Au Canada, les lignes directrices actuelles recommandent d'initier un traitement avec une statine chez des patients présentant un risque élevé d'événements cardiovasculaires lorsqu'ils présentent une dyslipidémie (niveau de lipoprotéines de faible densité [LDL] supérieur ou égal à 5,0 mmol/L).[64] On recommande aussi l'usage de clopidogrel pour prévenir un événement athérothrombotique, un second infarctus par exemple, chez le patient souffrant de syndrome coronarien aigu.[65]

3. L'implantation de programmes permettant de ramener les citoyens à leur santé initiale pour prévenir des problèmes à long terme;

    a. Dans la région de Chaudière-Appalaches, le programme de prévention secondaire et de réadaptation vasculaire vise à optimiser le potentiel de récupération de santé et du niveau fonctionnel chez les personnes de 50 ans et plus venant de subir un événement cardiovasculaire.[66] Avec la pratique d'activités physiques adaptées à la condition de la personne, ce programme s'ajoute aux nombreux autres programmes similaires au Québec, dont le reconnu *Pavillon de Prévention des Maladies Cardiaques*, à l'Institut universitaire de cardiologie et pneumologie de Québec (IUCPQ).[67]

Prévention tertiaire

La prévention tertiaire se situe à l'extrémité du continuum de traitement. Les interventions viseront à atténuer les impacts d'une maladie chronique et/ou incurable, préserver et si possible, améliorer la qualité de vie et la capacité

fonctionnelle, et également, l'espérance de vie. Les interventions de prévention tertiaire peuvent inclure :

1. Les programmes de réadaptation cardiaque ou de gestion de maladies chroniques complexes, comme le diabète;

    a. Encore une fois, dans la ville de Québec, le *Pavillon de Prévention des Maladies Cardiaques* offre des services sur l'ensemble du continuum de prévention, incluant des services de prévention tertiaire.[67] Par exemple, un patient portant un cœur mécanique peut participer activement à un programme multidisciplinaire de réadaptation, intégrant des cours et des consultations sur les différents facteurs favorables à une réadaptation cardiovasculaire, dont la pratique d'activité physique. Encadré par des professionnels de la santé, il peut s'entraîner dans un centre d'activité physique adapté et sécuritaire considérant la précarité de son état de santé.

2. Des groupes de soutien permettant aux membres de partager des stratégies concernant la qualité de vie;

    a. Diabète Québec est une association sans but lucratif.[68] Fournissant de l'enseignement adapté au grand public et aux patients atteints de diabète, il est également un réseau supportant 40 associations indépendantes au Québec. Les patients peuvent contacter leur association locale (ex. : Les diabétiques de Québec [69]) pour rencontrer des patients diabétiques et échanger des trucs avec eux et des professionnels de la santé quant à la gestion de l'insuline au quotidien, par exemple.

3. Des programmes professionnels de réadaptation pour les personnes ayant subi un problème de santé majeur. Un tel programme soutient les travailleurs pour qu'ils puissent réintégrer un emploi dès qu'ils sont rétablis.

a. La commission canadienne des droits de la personne recommande d'appliquer des mesures adaptées à la condition du travailleur lorsque celui-ci revient d'une maladie grave, comme un accident vasculaire cérébral (AVC).[70] Par exemple, il se pourrait que le travailleur ne puisse plus faire des tâches physiques dû à une paralysie d'un bras, séquelle de son AVC, et qu'il puisse maintenant n'effectuer que du travail de bureau.

La synergie des interventions en prévention primaire, secondaire et tertiaire serait une stratégie efficace pour atteindre un seuil favorable de prévention.[55] Les chances de succès associées à une intervention seraient proportionnelles à l'intensité de l'intervention (ex. : niveau secondaire plutôt que primaire). Toutefois, d'un point de vue sociétal, des considérations financières et de faisabilité entrent nécessairement en ligne de compte. Plus le niveau d'intervention est élevé, plus il est dispendieux pour l'individu ou la société et généralement, plus l'intervention est complexe à implanter.[71] Dans tous les cas, une pondération coûts-bénéfices permet de juger de la pertinence et de la portée des interventions de prévention primaire, secondaire et tertiaire.

2.2 Le changement des habitudes de vie

Le changement des habitudes de vie est principalement une intervention de prévention primaire conduite avant l'apparition d'une maladie cardiovasculaire. Par des notions d'éducation au sujet des facteurs de risque comportementaux et la promotion de comportements favorisant la santé, l'individu (et la population) peut favorablement intégrer à sa vie quotidienne l'activité physique, la saine alimentation, la perte de poids, la cessation tabagique, la gestion du stress, et la consommation raisonnable d'alcool.

Activité physique

Les différentes lignes directrices s'entendent sur le fait que la pratique d'activité physique est la pierre angulaire de la prévention des maladies chroniques, dont les maladies cardiovasculaires. Elles en font d'ailleurs la recommandation.[64, 72, 73] Le tableau V de l'article présenté en Annexe A résume les différentes modalités d'exercice à cet effet. Globalement, les recommandations suggèrent un minimum de 30 minutes d'activité physique d'intensité modérée à élevée et ce, 5 à 7 jours par semaine. Cela pourrait se traduire par l'atteinte de 10 000 pas / jour, tel que mesuré avec un podomètre.[74] Notons que l'entraînement musculaire (contre résistance) n'est pas contre-indiqué pour les personnes ayant un diagnostic d'hypertension et semble également efficace pour réduire les facteurs de risque cardiovasculaires dans leur ensemble, à l'exception de l'obésité.[75] Dans tous les cas, il est suggéré d'adapter le choix du type d'activité physique aux préférences des patients pour une meilleure adhésion à cette nouvelle habitude de vie, et si possible, recevoir l'encadrement d'un kinésiologue.[64, 76]

Saine alimentation

Adopter une saine alimentation est une approche reconnue pour prévenir et améliorer la santé cardiovasculaire. Que ce soit par le maintien ou la réduction du poids (masse grasse) ou l'amélioration du profil métabolique (lipidémie/glycémie), plusieurs avenues sont possibles pour changer ses habitudes alimentaires avec succès.[76] Il est d'abord recommandé d'être encadré par un nutritionniste et de consommer une quantité modérée de calories (correspondant aux besoins individuels).[64, 73] Le Programme éducatif canadien en hypertension recommande d'adopter le régime *Dietary Approaches to Stop Hypertension* (DASH),[72] ressemblant aux recommandations du Guide alimentaire canadien.[77] Un apport réduit en sodium est recommandé pour prévenir et traiter l'hypertension artérielle (< 2000 mg / jour).[72] La diète de type méditerranéenne a démontré des évidences scientifiques concernant la réduction du risque cardiovasculaire.[78] Pour optimiser

l'adhésion à un nouveau mode alimentaire, il est fortement suggéré de respecter les valeurs et préférences des patients.[64, 76] Les lignes directrices canadiennes pour la gestion des dyslipidémies suggèrent d'éviter la consommation de gras « trans » et de limiter la consommation de gras saturés pour réduire le risque cardiovasculaire, bien que le niveau d'évidences soit de qualité modérée. Ces éléments sont respectés par le régime DASH, le guide alimentaire canadien et la diète méditerranéenne. Les suppléments d'acide gras oméga-3 peuvent être utilisés par les patients ayant une dyslipidémie, mais ils doivent être informés que leur utilisation n'est pas associée à une réduction du risque d'événements cardiovasculaires.[64] Récemment toutefois, une étude observationnelle d'ampleur internationale a révélé que la consommation de gras dans l'alimentation n'était pas associée aux maladies cardiovasculaires, incluant la mortalité cardiovasculaire, qui serait davantage associée à la consommation élevée de glucides.[79] Peut-être assisterons-nous à une mise à jour des lignes directrices dans les prochaines années?

En prévention primaire, une revue de la littérature a publié des suggestions simples d'activité physique et d'interventions nutritionnelles à intégrer dans le quotidien des gens désirant maintenir leur santé cardiovasculaire (Annexe A).[76] On y mentionnait des exemples démontrant comment modifier son environnement dans la cuisine pour éviter d'outrepasser ses signaux de satiété, et ainsi manger à sa faim et prévenir l'embonpoint et l'obésité. Il était également mention de l'utilisation d'un podomètre pour documenter son nombre de pas au quotidien et motiver le dépassement de soi, et ainsi pratiquer davantage d'activité physique. Les suggestions de cette étude fournissent de façon concrète une synthèse des interventions possibles proposées par les grandes lignes directrices.

Exemples d'impact de la modification des habitudes de vie

En prévention secondaire, une étude de type interventionnelle a combiné un programme d'activité physique régulière et une saine alimentation chez 51 hommes sédentaires vivant avec le syndrome métabolique (Annexe B).[80] L'objectif était d'évaluer les changements sur la fonction cardiaque, notamment la fonction diastolique ventriculaire gauche avant et après ce programme d'une durée d'un an. Les résultats ont démontré que les hommes ont perdu du poids, amélioré leur profil métabolique, amélioré leur tolérance à l'effort et également, leur fonction diastolique ventriculaire gauche. Soulignons d'ailleurs qu'à l'évaluation initiale, une dysfonction diastolique ventriculaire gauche (DDVG) a été documentée chez 85% des participants. À noter que cette étude s'ajoute aux autres évidences actuelles suggérant que la DDVG pourrait être réversible à la suite d'une intervention autant non-pharmacologique, pharmacologique que chirurgicale. Bien que les mécanismes de résolution de la DDVG ne soient pas encore tous élucidés, il s'agirait de moduler les causes les plus fréquentes, soit l'obésité et les anomalies métaboliques. La modification des habitudes de vie incluant la nutrition ou l'activité physique, ou les deux, serait la clé du succès pour une perte de poids sécuritaire et durable.

Cessation tabagique

La cessation tabagique est probablement le comportement le plus important à modifier pour la prévention des maladies cardiovasculaires. Facteur de risque bien connu pour la plupart des maladies cardiovasculaires et ses facteurs de risque, il est fortement recommandé de cesser de fumer sur tout le continuum de prévention cardiovasculaire.[37, 64, 65, 72, 73, 81-83] Il est également recommandé que les intervenants de la santé soient familiers tant avec les méthodes non pharmacologiques que pharmacologiques, favorisant la désaccoutumance au tabac, qu'ils le sont avec la gestion des autres facteurs de risque cardiovasculaires (ex. : gestion de l'hypertension artérielle).[81] Bien que son utilisation ne fasse pas l'unanimité, l'usage

de la cigarette électronique est une option s'ajoutant aux médicaments et différents programmes destinés aux patients désirant (ou devant) arrêter de fumer.[81, 84]

Gestion du stress et du sommeil

L'étude INTERHEART a confirmé l'importance du stress psychologique comme facteur de risque cardiovasculaire.[85] Il a été démontré que l'anxiété généralisée est réciproquement associée à la dépression majeure et au diabète.[73] Parallèlement, un patient souffrant de dépression à la suite d'un infarctus du myocarde présente un pronostic défavorable,[64] et la dépression a été associée à une non-persistance aux traitements pharmacologiques (dans un contexte de diabète).[86] Les professionnels de la santé devraient évaluer si ce facteur de risque est présent chez leurs patients.[64] De plus, en explorant avec eux des techniques de gestion du stress, les patients acquerront des outils pour améliorer leur qualité de vie et ainsi, réduire ce facteur de risque cardiovasculaire. Des thérapies cognitives et comportementales, incluant des techniques de relaxation, peuvent être recommandées.[37, 72] En prévention tertiaire, il a même été démontré qu'un entraînement personnel de gestion du stress était associé à une diminution des douleurs angineuses et une amélioration de la qualité de vie chez les patients ayant une cardiopathie ischémique.[37] Une bonne gestion du stress favorisera un sommeil de qualité; il est recommandé de dormir 6 à 8 heures par nuit pour bénéficier d'une prévention primaire des maladies cardiovasculaires.[64]

Consommation d'alcool modérée

L'association entre la consommation d'alcool excessive et les maladies cardiovasculaires est claire dans la littérature.[20, 64, 72, 73] Pour les hommes, il est recommandé de ne pas prendre plus de deux à trois consommations par jour, alors que pour les femmes, la limite est d'une à deux consommations par jour.[72, 73]

Perte de poids

Le surplus de poids est considéré comme un facteur de risque métabolique des maladies cardiovasculaires, modifiable via l'adoption de saines habitudes de vie dont l'activité physique, la saine alimentation, une consommation d'alcool modérée, une bonne gestion du sommeil et du stress. L'obésité viscérale serait particulièrement délétère.[87] Plusieurs effets positifs sont reliés à la perte de poids intentionnelle sur le système cardiovasculaire, tant au niveau fonctionnel, électrophysiologique que circulatoire.[88] Spécifiquement, une perte de poids est associée à plusieurs changements hémodynamiques comme : 1) l'amélioration de la fonction diastolique et systolique ventriculaire gauche, 2) la diminution de la masse du ventricule gauche, 3) la diminution du volume sanguin circulant, 4) la diminution du volume d'éjection systolique et du débit cardiaque, 5) la diminution des pressions veineuses au niveau pulmonaire, 6) la diminution de l'œdème périphérique et, 7) la diminution de la tension artérielle. Toutes les lignes directrices canadiennes suggèrent le maintien du poids santé ou la perte de poids en adoptant un programme encadré d'activité physique et une saine alimentation.[64, 72, 73] Des médicaments et des chirurgies sont également disponibles pour induire une perte de poids chez un patient obèse présentant des facteurs de risque cardiovasculaires. Ces interventions seront présentées plus loin dans ce chapitre.

2.3 Les médicaments

Traitements de l'obésité

L'orlistat est un médicament indiqué pour traiter l'obésité et diminuer le risque de reprise pondérale chez les patients obèses ayant perdu du poids.[89] En inhibant les lipases gastro-intestinales, il réduit l'absorption des lipides alimentaires et induit ainsi une perte de poids par déficit énergétique. En parallèle, l'orlistat entraînerait une légère diminution de la glycémie à long terme.[90] En ce moment (septembre 2017),

l'orlistat n'est pas remboursé par le régime public québécois d'assurance médicaments.[54]

La liraglutide à haute dose est un médicament injectable indiqué pour la gestion du poids corporel.[91] La liraglutide se fixe au récepteur du *glucagon-like peptide-1* (GLP-1) et l'active. En se couplant à la protéine G stimulatrice, ceci active l'adénylcyclase. La GLP-1 est une hormone régulant la satiété et l'apport calorique. La liraglutide favorise la satiété donc un déficit énergétique via la réduction de l'apport calorique. Pour le moment, ce médicament n'est pas remboursé par le régime public québécois d'assurance médicaments lorsque l'indication est la perte de poids. Il l'est seulement pour le traitement du diabète à des doses plus faibles.[54]

Pour être efficaces, ces deux médicaments sont indiqués en association à un régime hypocalorique et la pratique d'activité physique. D'autres traitements pharmacologiques dont la lorcasérine,[92] la combinaison phentermine/topiramate[93] et la combinaison naltrexone/bupropion[94] agissent au niveau du système nerveux central pour atténuer la sensation de faim et ainsi, la réduction de l'apport calorique et un déficit énergétique. Par contre, pour le moment, aucun de ces traitements n'est disponible pour la perte de poids au Canada.

Traitements des dyslipidémies

Le traitement pharmacologique des dyslipidémies est initié selon un algorithme d'évaluation et de stratification du risque cardiovasculaire.[64] D'emblée, il est conseillé d'évaluer le risque d'événement cardiovasculaire selon le Score de Framingham (Chapitre 1) ou le Cardiovascular Life Expectancy Model. Aucune pharmacothérapie ne sera indiquée si le Score de Framingham est inférieur à 5%. Dans une telle situation, il sera plutôt indiqué d'initier la modification des habitudes

de vie telle que détaillée précédemment. Dans l'éventualité où le risque de Framingham est jugé intermédiaire ou élevé, avec une dyslipidémie notable, les lignes directrices actuelles recommandent d'initier une pharmacothérapie, incluant d'abord les statines, puis les inhibiteurs de l'absorption du cholestérol ou les séquestrant des acides biliaires, les inhibiteurs de la proprotéine convertase subtilisine/kexine de type 9 (PCSK-9) et enfin, en dernier recours, les fibrates.

Statines

En adoptant l'approche « Traitement aux cibles » (*Treat to Target*), un patient présentant un risque de maladie cardiovasculaire selon le score de Framingham et une dyslipidémie notable sera éligible à une thérapie par statines. Incluant entre autres la simvastatine, l'atorvastatine, la rosuvastatine, la lovastatine, la pravastatine et la fluvastatine, cette classe de médicaments est constituée d'agents hypolipidémiants synthétiques. Inhibiteurs sélectifs et compétitifs de l'enzyme 3-hydroxy-3-méthylglutaryl-coenzyme A (HMG-CoA) réductase, les statines abaissent les taux plasmatiques de cholestérol et de lipoprotéines en inhibant la synthèse du cholestérol dans le foie.[23] Simultanément, le traitement par statines augmente le nombre de récepteurs lipoprotéiques de faible densité à la surface des cellules hépatiques, ce qui stimule leur captation et leur catabolisme. On doit viser un niveau de LDL < 2 mmol/L (ou une diminution de plus de 50% des niveaux de LDL).[64] D'autres cibles sont aussi possibles, via l'apolipoprotéine B (<0,8 g/L ou le cholestérol n'étant pas de haute densité (non-HDL) (<2,6 mmol/L). Les statines sont remboursées par la RAMQ.[54] Comme tous médicaments, les statines peuvent être mal tolérées (troubles digestifs et hépatiques, douleurs musculaires), ce qui pourrait nuire à l'optimisation de la dose et ainsi, l'atteinte de cibles thérapeutiques. Le cas échéant, les lignes directrices proposent l'ajout d'une seconde classe médicamenteuse traitant les dyslipidémies.[64]

Inhibiteurs de l'absorption du cholestérol

En première ligne de traitement d'appoint aux statines, les inhibiteurs de l'absorption du cholestérol (ézétimibe) agissent en inhibant de façon sélective l'absorption du cholestérol (et stérols végétaux) dans l'intestin.[23] Ceci a pour effet de réduire l'apport en cholestérol intestinal vers le foie. Les effets indésirables connus du traitement par l'ézétimibe, tout comme le traitement par statines, vont de l'éruption cutanée aux étourdissements, en passant par la dépression, des sensations de fourmillements, la constipation ou la fatigue inhabituelle.[23] Les inhibiteurs de l'absorption du cholestérol sont remboursés par la RAMQ.[54]

Séquestrant des acides biliaires (résines)

En tant qu'alternative aux inhibiteurs de l'absorption du cholestérol, les lignes directrices proposent l'utilisation d'un séquestrant des acides biliaires comme la résine de cholestyramine,[95] le chlorydrate de colestipol[96] et le colésévalam[97] qui réduisent les taux de LDL sanguin en inhibant l'action des acides biliaires, nécessaire à l'absorption du cholestérol au niveau des intestins. Les acides biliaires se lient au médicament qualifié de « séquestrant », formant ainsi un complexe « neutre » par rapport aux LDL, complexe qui est excrété dans les selles. Les principaux effets secondaires sont de nature gastro-intestinale, mais peuvent également affecter la peau (éruptions).[95, 96] Les séquestrants des acides biliaires sont remboursés par la RAMQ.[54]

Inhibiteurs de la proprotéine convertase subtilisine/kexine de type 9

En troisième ligne de traitement d'appoint aux statines, les inhibiteurs de la PCSK-9 sont recommandés.[64] L'évolocumab est le premier médicament de cette classe ayant été commercialisé au Canada,[98] suivi de l'alirocumab.[99] Ces anticorps monoclonaux s'administrent en injection sous-cutanée et se lie sélectivement et

fortement à la PCSK-9 pour l'empêcher de se fixer aux récepteurs des LDL à la surface des cellules hépatiques et ainsi les dégrader. L'action antagoniste a pour effet de bloquer la dégradation des récepteurs des LDL, entraînant ainsi l'augmentation du nombre de récepteurs des LDL prêts à éliminer les LDL ce qui a pour conséquence la réduction des niveaux de LDL sériques. Comme pour la plupart des agents biologiques, le principal risque associé aux inhibiteurs de la PCSK-9 est la réaction allergique de type anaphylactique. Les autres effets secondaires vont des symptômes grippaux aux nausées, des douleurs articulaires ou dorsales ou des éruptions cutanées.[98, 99] L'évolocumab et l'alicorumab sont remboursés comme médicaments d'exception (c'est-à-dire qu'ils ne sont remboursés seulement si le patient répond à certains critères suite à une demande du prescripteur), par la RAMQ.[54]

Fibrates

Les fibrates constituent une classe médicamenteuse traitant les dyslipidémies en régulant le métabolisme des lipides. Précisément, les médicaments de cette classe, comme le fénofibrate,[100] le gemfibrozil[101] ou le bézafibrate,[102] activent le récepteur-alpha activé de la prolifération des peroxysomes (PPARα), entraînant à la suite d'une synthèse complexe, une réduction des taux de lipides sanguins. Les effets secondaires sont assez nombreux, allant des troubles digestifs aux céphalées, des étourdissements, la baisse du désir sexuel, des éruptions cutanées, la perte de cheveux, la perte de poids et des douleurs articulaires.[23] Vue leur profil d'innocuité mitigé, ceux-ci ne devraient être indiqués que chez les patients présentant un risque élevé d'événements cardiovasculaires démontrant un bilan lipidique caractérisé par des triglycérides élevés et un faible niveau de lipoprotéines de haute densité (HDL).[64] Les fibrates sont remboursés par la RAMQ.[54]

Inhibiteur de la protéine microsomale de transfert des triglycérides

Exclusivement chez les patients atteints d'hypercholestérolémie familiale homozygote confirmée, intolérants à au moins deux autres hypolipémiants à dose optimale ou lorsque les cibles thérapeutiques ne sont pas atteintes, il est possible d'utiliser la lomitapide.[54, 64] Ce médicament est un inhibiteur de la protéine microsomale de transfert des triglycérides altérant la synthèse des chylomicrons et des lipoprotéines de très basse densité, entraînant ainsi la réduction des taux de LDL sanguins.[103] Le lomitapide est remboursé par la RAMQ en tant que médicament d'exception.[54]

Traitements du diabète

Tout comme le traitement des dyslipidémies, le choix du traitement du diabète de type 2 est privilégié en fonction d'un algorithme publié dans les lignes directrices canadiennes.[90] Nous ne nous attardons pas au diabète de type 1, dont la pathophysiologie et l'algorithme de traitement sont complétement différents. Le diabète de type 2 constitue un risque cardiovasculaire en soi. Les classes thérapeutiques utilisées pour traiter le diabète de type 2 sont nombreuses : 1) les biguanides, 2) les inhibiteurs des alpha-glucosidases, 3) les analogues du méglitinide, 4) les sécrétagogues, 5) les thiazolidinediones, 6) les incrétines telles que les inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase-4 et 7) les agonistes du récepteur du GLP-1, 8) les inhibiteurs du sodium-glucose co-transporter-2 et, finalement, 9) les insulines.

Biguanides

Au moment où le diabète de type 2 est diagnostiqué, la modification des habitudes de vie est recommandée, si ce n'est déjà fait, et selon la condition clinique et la volonté du patient/médecin, il est possible d'immédiatement débuter la metformine

(traitement de première intention). Médicament de la classe des biguanides, la metformine potentialiserait l'action de l'insuline chez le diabétique de type 2 (dont le pancréas sécrète toujours de l'insuline) en favorisant la fixation de celle-ci aux récepteurs cellulaires et en accroissant le nombre de ces récepteurs.[104] Ceci aurait pour effet de normaliser la glycémie et entraîner une utilisation adéquate du glucose. Le niveau de contrôle de la glycémie est stratifié selon le pourcentage de l'hémoglobine glyquée (HbA1c), un indicateur rétrospectif d'hyperglycémie.[20, 22] Notons que l'HbA1c devrait normalement se situer entre 4% et 6% chez des individus en santé. Chez le diabétique de type 2, on adoptera également l'approche « traitement aux cibles » où l'on visera une HbA1c ≤ 7 %.[90] Un effet indésirable rare mais important associé au traitement par metformine est l'acidose lactique, mortelle dans 50% des cas.[104] Le patient utilisant ce traitement doit présenter une bonne fonction rénale pour pouvoir éliminer la metformine de façon adéquate. Les autres effets indésirables plus fréquents affectent le système digestif (diarrhée, flatulences, douleurs abdominales, etc.). Une légère perte de poids peut être associée à ce traitement, ce qui peut être souhaitable chez un diabétique de type 2.[104] La metformine est remboursée par la RAMQ.[54]

Lorsque le contrôle de l'HbA1c est insatisfaisant (>7 % ou selon la cible) malgré la modification des habitudes de vie et le traitement par metformine, les lignes directrices suggèrent d'ajouter d'autres agents antihyperglycémiants ou de l'insuline, et le choix se fera selon les caractéristiques du patient et la sévérité de ses symptômes.

Inhibiteur des alpha-glucosidases

L'acarbose est un inhibiteur des alpha-glucosidases ayant pour effet de ralentir l'absorption intestinale du glucose et ainsi, atténuer la hausse de la glycémie postprandiale.[105] Les effets indésirables sont principalement de nature gastro-

intestinale. Une légère perte de poids peut être associée à ce traitement.[90] La RAMQ rembourse ce médicament.[54]

Sécrétagogues : analogue du méglitinide

Le répaglinide est un analogue du méglitinide ayant un effet sécrétagogue de l'insuline : il stimule la libération d'insuline par les cellules bêta fonctionnelles des îlots de Langerhans au pancréas.[106] Il en résulte donc une diminution de la glycémie journalière et particulièrement, une normalisation des pics glycémiques à la suite des repas. L'effet indésirable le plus fréquent est l'hypoglycémie, qui peut être complexe à gérer ou à prévenir, selon la condition du patient.[106]

Sécrétagogues : sulfonylurées

Une autre classe de sécrétagogues de l'insuline est disponible pour les patients souffrant de diabète de type 2, les sulfonylurées, incluant la chlorpropamide[107], la gliclazide[108], la glyburide[109], la glimépiride[110] et la tolbutamide.[111] Bien qu'ils ne se ressemblent pas chimiquement, les sulfonylurées agissent de façon similaire à la répaglinide, et présentent des effets indésirables comparables. Le gain pondéral serait associé à ces traitements, un effet indésirable à considérer si le patient souffre déjà d'obésité. Ces deux classes de médicaments sont remboursées de façon régulière par la RAMQ, sauf la glimépiride, qui est considérée comme médicament d'exception.[54]

Thiazolidinediones

Les thiazolidinediones, incluant la rosiglitazone[112] et la pioglitazone,[113] agissent en augmentant la sensibilité à l'insuline au niveau musculaire et du tissu adipeux tout en inhibant la gluconéogenèse au foie. Il en résulte une normalisation de la glycémie.

Agonistes puissants et sélectifs des récepteurs gamma proliératifs-activés des peroxysomes (PPARγ), les thiazolidinediones affectent également le métabolisme des acides gras d'origine sous-cutanée (entraînent un gain de tissu adipeux sous-cutané). Des effets indésirables au niveau cardiaque sont possibles avec un traitement par thiazolidinediones (particulièrement avec la rosiglitazone), restreignant donc leur utilisation chez les patients sans maladie cardiaque concomitante.[112] Des cancers de la vessie et des troubles hépatiques sont également des effets secondaires connus (particulièrement avec la pioglitazone).[113] Les autres effets secondaires associés à cette classe thérapeutique sont l'anémie, l'œdème périphérique et les fractures.[112, 113] Cette classe de médicaments est remboursée comme médicament d'exception par la RAMQ.[54]

Inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase-4

Les inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) incluent l'alogliptine,[114] la sitagliptine,[115] la saxagliptine,[116] et la linagliptine.[117] En inhibant l'enzyme DPP-4, cela limite l'hydrolisation du *glucagon-like peptide-1* (GLP-1) et du *glucose-dependent insulinotropic polypeptide* (GIP), des hormones incrétines qui ont pour rôle d'augmenter la synthèse et la libération d'insuline par les cellules bêta du pancréas en réponse à une élévation de glycémie. Il en résulte donc une meilleure captation cellulaire du glucose et une glycémie normalisée. En parallèle, l'amplification du GLP-1 réduit la sécrétion de glucagon par les cellules alpha du pancréas, et ainsi la néoglucogénèse, le tout potentialisant la baisse glycémique quotidienne. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés avec ce traitement sont l'infection des voies respiratoires, des perturbations gastro-intestinales, des douleurs musculo-squelettiques et l'hypoglycémie, quoi que cette dernière soit rare. Plus rares mais plus graves, des pancréatites ont également été rapportées. Une très légère perte de poids peut être associée à un traitement par inhibiteur de la DPP-4.[90] Cette classe de médicaments est remboursé comme médicament d'exception par la RAMQ.[54]

Agonistes du récepteur du GLP-1

Comme présenté précédemment, les agonistes du récepteur du GLP-1 comme la liraglutide,[118] l'exénatide,[119] l'albiglutide,[120] la dulaglutide[121] et la lixisenatide[122] se fixent au récepteur GLP-1 et activent son action favorisant la synthèse et la libération d'insuline, tout en réduisant la néoglucogenèse. Administrés par injection, notons que la liraglutide indiquée pour traiter le diabète est exactement le même médicament que celui pour traiter l'obésité, exceptions faites du nom commercial (respectivement Victoza® et Saxenda®), de la posologie (plus élevée pour le traitement de l'obésité) et de la durée du traitement (plus court pour le traitement de l'obésité). La liraglutide a démontré une meilleure réduction d'événements cardiovasculaires comparativement à ses consœurs.[90] Les effets secondaires associés à cette classe de médicaments sont les nausées et la diarrhée. Évidemment, une perte de poids est associée à ce traitement[90] et seulement la liraglutide (Victoza®) et la dulaglutide sont remboursées par la RAMQ, à titre de médicament d'exception.[54]

Inhibiteurs du sodium-glucose co-transporter-2

La classe des inhibiteurs du *sodium-glucose co-transporter-2* (SGLT-2) incluent la canagliflozine,[123] la dapagliflozine[124] et l'empagliflozine.[125] Avec la liraglutide, l'empagliflozine et la canagliflozine ont démontré une réduction des événements cardiovasculaires.[90, 126] Ces médicaments agissent en inhibant le SGLT-2, ayant pour effet de réduire la réabsorption rénale de glucose et d'en abaisser le seuil rénal. Il en résulte l'augmentation de l'excrétion rénale de glucose, donc la normalisation de la glycémie. Les effets indésirables connus sont la déshydratation, une soif inhabituelle, des infections fongiques et évidemment, la polyurie. Un effet indésirable grave, mais rare, est à surveiller avec un traitement par inhibiteur du SGLT-2, soit l'acidocétose diabétique. Une perte de poids est associée à ce traitement [90] et cette

classe de médicaments est remboursée par la RAMQ, à titre de médicament d'exception.[54]

Insulines

Dans le continuum de traitement d'un patient diabétique, l'insulinothérapie est inévitablement abordée. Dans les lignes directrices en diabète de type 2, l'insuline est un traitement de deuxième ou troisième intention, lorsqu'un patient ressent des symptômes d'hyperglycémie et démontre une décompensation métabolique. L'insuline est également recommandée lorsque l'ajout de différents médicaments antidiabétiques n'est pas suffisant pour atteindre les cibles de glycémie. Les diverses insulines disponibles sont de type rapide (lispro,[127] asparte[128] et glulisine[129]), à court délai d'action (zinc cristalline bio-synthétique de séquence humaine[130]), à action intermédiaire (isophane bio-synthétique de séquence humaine[131]) ou à longue action (détémir[132] et glargine[133]). Dans tous les cas, l'insuline administrée permet une utilisation adéquate du glucose en se fixant aux récepteurs de glucose dans les tissus périphériques (muscles squelettiques et tissus adipeux) tout en inhibant la néoglucogenèse. Parallèlement, l'insuline inhibe la lipolyse, la protéolyse et augmente la synthèse des protéines. L'effet indésirable le plus souvent associé à l'utilisation de l'insuline est l'hypoglycémie. Le traitement entraîne également une augmentation du poids corporel.[90] De nombreuses options sont normalement remboursées par la RAMQ, mais les insulines à longue action comme le détémir et la glargine sont des médicaments d'exception.[54]

Traitements de l'hypertension artérielle

Tel que mentionné dans le chapitre 1, et comme les dyslipidémies et le diabète, le traitement de l'hypertension artérielle est sélectionné en fonction d'un algorithme publié dans les lignes directrices canadiennes.[72] Lorsque la pression diastolique moyenne est ≥ 100 mm Hg ou si la pression systolique moyenne est ≥ 160 mm Hg

malgré la modification des habitudes de vie, un traitement pharmacologique doit être initié. Si le patient présente d'autres facteurs de risques indépendants de maladie cardiovasculaire ou présente déjà des dommages macrovasculaires des organes, les seuils respectifs d'initiation de traitements sont ≥ 90 mm Hg et ≥ 140 mm Hg (chez les diabétiques : ≥ 80 mm Hg et ≥ 130 mm Hg). Une approche de « Traitement aux cibles » sera également de mise.

Le traitement pharmacologique initial de l'hypertension artérielle devrait être en monothérapie. Parmi les options, un diurétique thiazidique (ou un agent apparenté), un bêta-bloquant, un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA), un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II (ARA) ou un inhibiteur calcique à action prolongée peuvent être utilisés tout dépendant des caractéristiques du patient et de ses comorbidités (Figure 6, Chapitre 1).

Diurétiques thiazidiques

L'hydrochlorothiazide[134] est un médicament de la classe des diurétiques thiazidiques agissant sur la réabsorption des électrolytes au niveau des tubules rénaux. Précisément, il augmente l'excrétion de sodium et de chlorure urinaires, entraînant ainsi une diminution du volume liquidien via l'urine, et conséquemment une diminution de la pression artérielle. Des diurétiques apparentés aux thiazidiques (chlorthalidone,[135] indapamide[136] et métolazone[137]) ont un effet similaire. Une perte collatérale de potassium et de bicarbonate urinaires peut être associée à des effets indésirables comme des arythmies cardiaques et de la faiblesse musculaire. Un effet indésirable fréquent est l'hypotension artérielle. L'hydrochlorothiazide est remboursé par la RAMQ.[54]

Antagonistes des récepteurs de l'aldostérone

La spironolactone[138] peut être indiquée dans certains cas d'hypertension artérielle avec hyperaldostéronisme. Cette médication contre l'effet de l'aldostérone en se liant de façon compétitive aux récepteurs d'aldostérone dans les tubules rénaux. Ceci entraîne une augmentation de l'excrétion urinaire de sodium et d'eau, réduisant ainsi le volume liquidien et la pression artérielle. Les effets indésirables concernent des perturbations gastro-intestinales, musculo-squelettiques et l'hypotension artérielle. La spironolactone est remboursée par la RAMQ.[54]

D'autres diurétiques peuvent également être prescrits en traitement d'appoint, selon la condition et les besoins du patient (ex. : diurétiques de l'anse ou « épargneurs » de potassium).[72]

Bêta-bloquants

Les bêta-bloquants comme le métoprolol,[139] le bisoprolol,[140] l'aténolol,[141] le propanolol,[142] l'acébutolol,[143] le carvédilol,[144] le labétalol,[145] le nadolol,[146] le pindolol,[147] le sotalol,[148] et le timolol,[149] agissent en inhibant les récepteurs bêta-adrénergiques situés dans le muscle cardiaque. Ceci induirait une compétition avec les catécholamines du système nerveux autonome et bloquerait ainsi leur effet. Cet effet se traduit par une diminution de la fréquence cardiaque, de la contractilité et du débit cardiaque, et ainsi, de la charge de travail au cœur et de la tension artérielle. Parallèlement, les bêta-bloquants inhiberaient la libération de rénine par les reins. Cette classe médicamenteuse n'est pas recommandée en première intention de traitement contre l'hypertension artérielle chez des patients âgés de 60 ans et plus sans complication[72] vue l'inhibition sympathique qu'elle entraîne et les options plus sécuritaires disponibles. Outre l'hypotension artérielle, les bêta-bloquants peuvent provoquer de l'insuffisance cardiaque, des douleurs à la poitrine et des bronchospasmes. Ils sont remboursés pas la RAMQ.[54]

Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine

Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA) dont font partie le ramipril,[150] le lisinopril,[151] le captopril,[152] le benazepril,[153] le cilazapril,[154] l'enalapril,[155] le fosinopril,[156] le perindopril,[157] le quinapril,[158] et le trandolapril,[159] agissent en réduisant l'action de l'angiotensine II car sa conversion enzymatique d'angiotensine I vers l'angiotensine II est contrecarrée par le médicament qui bloque l'enzyme responsable de cette conversion. Les IECA contrent les actions propres à l'angiotensine II. Il en résulte ainsi une vasodilatation périphérique et une réduction de la sécrétion de l'aldostérone. Hémodynamiquement, cela se traduit par une diminution de la postcharge et de la rétention d'eau (volume liquidien), deux déterminants facilitant le travail du cœur. Ils sont aussi indiqués à la suite d'un infarctus du myocarde, dans un contexte d'insuffisance cardiaque, où une réduction de la mortalité cardiovasculaire a été démontrée. Les effets indésirables fréquents sont la toux, l'hypotension artérielle et l'augmentation des taux sériques de potassium. Les IECA ne sont pas recommandés en première intention chez les personnes de race noire sans complication[72] et sont remboursés par la RAMQ.[54]

Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II

Les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA), incluant le losartan,[160] valsartan,[161] candésartan,[162] irbésartan,[163] éprosartan,[164] olmésartan,[164] et telmisartan,[165] agissent aussi directement sur la cascade rénine-angiotensine-aldostérone en se fixant directement aux récepteurs de l'angiotensine II. Ultimement, les effets systémiques s'apparentent à ceux des IECA, soit la réduction de la postcharge et de la rétention d'eau. Ils sont aussi indiqués à la suite d'un infarctus du myocarde, dans un contexte d'insuffisance cardiaque, où une réduction de la mortalité cardiovasculaire a été démontrée. Les effets indésirables vont de la

fatigue, aux céphalées à l'hypotension artérielle, mais ils sont généralement bien tolérés. Ils sont remboursés par la RAMQ.[54]

Inhibiteurs calciques

Les inhibiteurs calciques, incluant la félodipine,[166] l'amlodipine,[167] la nimodipine,[168] la nifédipine,[169] le diltiazem,[170] et le vérapamil,[171] agissent en modulant le passage des ions de calcium dans le muscle lisse des artères périphériques ainsi que dans les cellules contractiles et les cellules de conduction du myocarde. Ils provoquent donc un effet antihypertenseur en provoquant une vasodilatation périphérique, ce qui diminue la résistance vasculaire. Également, ils ralentissent la vitesse de conduction dans le nœud auriculo-ventriculaire, diminuant la contractilité cardiaque. Ces effets résultent en une diminution de la pression artérielle et de la charge de travail au cœur. Les effets indésirables des inhibiteurs calciques sont principalement la constipation, les étourdissements et les nausées. Cette classe de médicaments est remboursée par la RAMQ.[54]

Si la monothérapie échoue à l'atteinte de cibles de pression artérielle, la combinaison d'antihypertenseurs est de mise. Ainsi, les combinaisons suivantes ont démontré une efficacité quant à la réduction de la pression artérielle (Figure 14) :

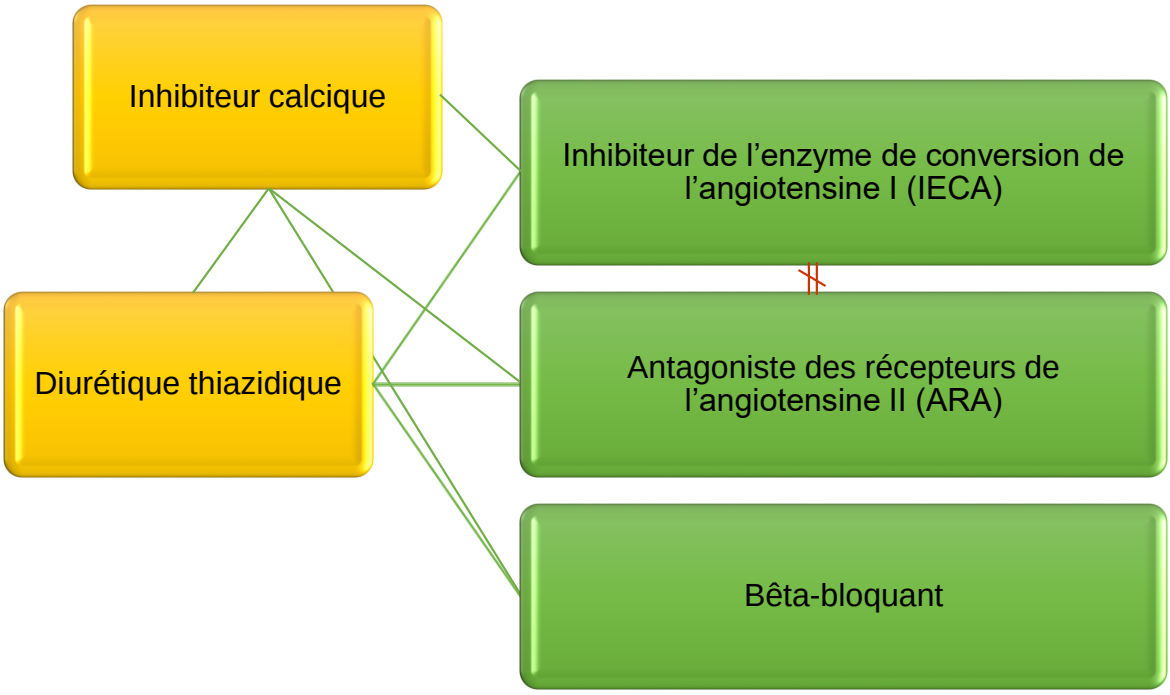


Figure 14. Combinaisons en deuxième intention de traitement, en hypertension artérielle

Alpha-bloquants

Les alpha-bloquants ne sont pas recommandés en première ni en deuxième intention.[72] Par contre, ils peuvent être utiles pour traiter l'hypertension artérielle réfractaire aux autres combinaisons de traitement. La térazosine,[172] la prazosine,[173] et la doxazosine,[174] agissent en inhibant les récepteurs alpha-adrénergiques et entraînent une vasodilatation périphérique. Les effets indésirables les plus fréquents sont l'hypotension orthostatique, les nausées, les étourdissements, les céphalées, les palpitations, la sécheresse buccale, la faiblesse/fatigue. Ces médicaments sont remboursés par la RAMQ.[54]

Inhibiteur direct de la rénine

L'aliskirène[175] inhibe directement l'action de la rénine en amont du système rénine-angiotensine-aldostérone et induit ainsi une réduction de la pression artérielle en atténuant les effets de l'angiotensine II. L'aliskirène n'est pas recommandé par les lignes directrices canadiennes[72] à cause de son profil d'innocuité en association avec d'autres médicaments, particulièrement chez les diabétiques.[175]

Dans l'éventualité où la combinaison de deux traitements antihypertenseurs ne suffit pas à normaliser la pression artérielle, ou si l'optimisation des doses induit trop d'effets indésirables, l'ajout d'un troisième traitement antihypertenseur est possible. Lorsque les traitements usuels sont inefficaces, d'autres traitements concomitants incluant des vasodilatateurs artériels directs ou des agonistes alpha-adrénergiques peuvent être prescrits pour traiter l'hypertension artérielle.[72] Mentionnons également que les lignes directrices recommandent fortement l'utilisation concomitante de médicaments ciblant les autres facteurs de risque des maladies cardiovasculaires (ex. : dyslipidémies).[72]

Traitements des cardiopathies ischémiques stables

Lorsque les modifications des habitudes de vie et le contrôle des facteurs de risque cardiovasculaires sont insuffisants, les divers facteurs de risque peuvent évoluer en maladie cardiovasculaire plus sévère, dont font partie les cardiopathies ischémiques (dont l'angine est le principal symptôme). La gestion des cardiopathies ischémiques aiguës (en urgence; ex. : infarctus du myocarde aigu) constitue un amalgame de traitements intra et extra-hospitaliers dont il ne sera pas question ici. Les traitements ciblant les cardiopathies ischémiques stables seront initiés lorsque le diagnostic et le pronostic seront clairement déterminés suite à l'application d'un algorithme précis qui peut inclure un test à l'effort sur tapis roulant, une échocardiographie avec agent pharmacologique stimulant, un test d'imagerie cardiaque par résonance

magnétique, ou encore une angiographie invasive des artères coronaires.[65] La thérapie pharmacologique traitant les cardiopathies ischémiques vise à améliorer la qualité de vie en atténuant autant que possible les symptômes associés à la maladie, à améliorer le pronostic du patient en prévenant l'infarctus du myocarde et la mort prématurée. Les interventions se situent donc en prévention secondaire et tertiaire.

Les fondements pharmacologiques du traitement des cardiopathies ischémiques incluent les classes médicamenteuses suivantes : les bêta-bloquants, les IECA ou les ARA, les statines et les antiplaquettaires.[65]

Traitements pour diminuer la charge de travail du cœur

Les bêta-bloquants sont généralement le premier choix de traitement pour la gestion de l'angine. Tel que précédemment expliqué, leur utilisation est associée à une diminution de la charge de travail du cœur et ainsi, la prévention d'une ischémie myocardique, en inhibant l'effet naturel des catécholamines du système nerveux sympathique.[139] Comme alternative aux bêta-bloquants, les lignes directrices recommandent l'utilisation des inhibiteurs calciques,[65] qui rappelons-nous, ont également pour effet d'atténuer la charge de travail du cœur en réduisant la contractilité cardiaque et favorisant la vasodilatation périphérique.[171] Dans le même ordre d'idées, l'utilisation d'un IECA est recommandée pour tous les patients vivant avec une cardiopathie ischémique stable.[65] Si un patient y est intolérant, un médicament de la classe des ARA constitue le deuxième choix. Dans les deux cas (IECA ou ARA), la charge de travail du cœur sera atténuée proportionnellement à l'inhibition des effets de l'angiotensine II, par 1) la réduction de la postcharge via la vasodilatation périphérique et, 2) la diminution de la rétention d'eau via la réduction de la sécrétion d'aldostérone.[150, 161] Dans certaines situations, il convient également

d'ajouter un traitement à l'aide de nitrates pour faciliter la gestion des symptômes d'angine pouvant survenir à tout moment.

Nitrates

Le trinitrate de glycéryle, dont la populaire « nitroglycérine », agissent en entraînant une vasodilatation périphérique, ce qui a pour effet de diminuer la postcharge et facilite le travail du cœur.[23] Les nitrates sont également des vasodilatateurs coronariens. Les nitrates sont disponibles en format de courte action (aérosol ou comprimé sublingual) pour le soulagement rapide des symptômes d'angine ou en prévention de l'angine dans des situations susceptibles de provoquer des douleurs, comme l'activité physique. Les nitrates sont également disponibles en format longue action (comprimés par voie orale/timbres transdermiques), ces derniers figurant aux recommandations des lignes directrices en deuxième ou troisième intention lorsque le traitement initial avec bêta-bloquants ou inhibiteurs calciques ou les deux est insuffisant pour la gestion des symptômes angineux.[65] L'utilisation intraveineuse de nitroglycérine est aussi possible en soins critiques.[23] Les effets indésirables les plus courants sont les céphalées, survenant chez plus de 50% des patients. Toutes les formules de nitrates sont remboursées par la RAMQ.[54]

Traitements pour atténuer la progression de la plaque athérosclérotique

Comme en prévention secondaire des dyslipidémies, les statines[176] seront généralement indiquées et fortement recommandées sur tout le continuum de traitement des maladies cardiovasculaires, particulièrement en cas de cardiopathies ischémiques.[64] Rappelons-nous que les statines inhibent l'enzyme HMG-CoA réductase, ce qui a pour effet d'inhiber la synthèse du cholestérol dans le foie tout en entraînant une augmentation du nombre de récepteurs lipoprotéiques de faible densité à la surface des cellules hépatiques, ce qui stimule leur captation, leur catabolisme et a pour conséquence d'abaisser la lipémie.[176] Tous ces effets sont

bénéfiques pour atténuer la progression de la plaque athérosclérotique. À ce stade, il a été démontré qu'un traitement par statines est associé à un meilleur pronostic quant à la morbidité et mortalité cardiovasculaires.[64]

Traitements pour prévenir la formation de caillots au site de la plaque athérosclérotique

En prévention secondaire, dans un contexte d'athérosclérose symptomatique, un traitement antiplaquettaire est indiqué et fortement recommandé par les lignes directrices.[65] Parmi les options thérapeutiques figurent l'acide acétylsalicylique, les antagonistes du récepteur de l'ADP $P2Y_{12}$ et les anticoagulants antagonistes de la vitamine K.

Acide acétylsalicylique

Communément appelée « aspirine », l'acide acétylsalicylique est un médicament polyvalent faisant partie de plusieurs classes thérapeutiques : antipyrétique, analgésique, anti-inflammatoire non stéroïdien et inhibiteur de l'agrégation plaquettaire.[23] Il atténue l'agrégation plaquettaire en inhibant la voie métabolique de la cyclo-oxygénase (COX-1), ce qui a pour effet d'empêcher la production de prostaglandines et affecte négativement la synthèse de la thromboxane A_2 (Figure 7, Chapitre 1). Rappelons-nous que la thromboxane A_2 joue un rôle important quant à la stimulation de l'agrégation plaquettaire (Section 1.1, Chapitre 1); son inhibition entraîne donc une diminution de l'agrégation plaquettaire en cas de lésion vasculaire, comme dans la cas d'une rupture de la plaque athérosclérotique. Les lignes directrices recommandent l'utilisation de l'acide acétylsalicylique à faible dose (81 mg par jour) et ce, indéfiniment.[65] Les contre-indications et les effets indésirables incluent des problèmes d'irritation du système digestif (ex. : ulcère gastro-duodénal) et des risques de saignement, de par la nature irritante du médicament et de son mécanisme antiplaquettaire. L'acide acétylsalicylique est remboursé sous

prescription par la RAMQ lorsqu'une ordonnance est émise[54] mais peut également être obtenue sans ordonnance, à la pharmacie.

Antagonistes du récepteur de l'ADP ($P2Y_{12}$)

Le clopidogrel,[177] le prasugrel,[178] le ticagrelor,[179] et la ticlopidine[180] sont des médicaments inhibant l'agrégation plaquettaire et sont recommandés en prévention secondaire d'événements thrombotiques dans un contexte d'athérosclérose. Spécifiquement, le clopidogrel, le prasugrel et la ticlopidine inhibent d'abord la liaison de l'ADP à son récepteur plaquettaire $P2Y_{12}$ de façon irréversible, ce qui a pour effet d'atténuer à un certain degré l'activation du complexe glycoprotéique IIb-IIIa, normalement induite par l'ADP (Figure 7, Chapitre 1), inhibant proportionnellement l'agrégation plaquettaire. Quant au ticagrélor, il empêche de façon réversible la transduction du signal induit par l'ADP en se liant au récepteur $P2Y_{12}$. Pour être « actifs » dans le sang, tous les inhibiteurs du récepteur $P2Y_{12}$ doivent subir une transformation par des enzymes du cytochrome P450 (CYP450), au foie. L'effet pharmacodynamique dépend donc de la qualité de cette biotransformation en métabolite actif, qui peut être variable entre les individus en raison de polymorphismes connus du CYP450 ou l'inhibition de ce dernier à cause de traitements concomitants.[177] Le clopidogrel, le prasugrel et le ticagrélor sont remboursés par la RAMQ à titre de médicament d'exception, alors que la ticlopidine n'est plus remboursée.[54] Les lignes directrices actuelles recommandent seulement l'utilisation de clopidogrel à 75 mg par jour chez les patients intolérants à l'acide acétylsalicylique (ou pour qui elle est inefficace) et ce, indéfiniment.[65]

Tel que présenté, l'acide acétylsalicylique et les inhibiteurs du récepteur $P2Y_{12}$ inhibent distinctement l'agrégation plaquettaire. La double thérapie antiplaquettaire peut donc démontrer une synergie complémentaire. Chez les patients ayant une

cardiopathie ischémique stable, elle n'est recommandée qu'en cas d'installation de tuteurs coronariens,[65] une intervention qui sera abordée plus loin dans ce chapitre.

Anticoagulants antagonistes de la vitamine K

Lorsque le patient atteint de cardiopathie ischémique n'est pas admissible aux thérapies antiplaquettaires, il pourrait recevoir un traitement par warfarine[181] ou nicoumalone,[182] deux anticoagulants antagonistes de la vitamine K. Bien qu'indiqué pour réduire le risque de thrombo-embolie périphérique, pulmonaire, cardiaque ou cérébrale à la suite d'un infarctus du myocarde, le traitement par un antagoniste de la vitamine K comporte des risques hémorragiques en raison de sa fenêtre thérapeutique étroite. Ces risques sont donc contenus par des exigences étroites de monitoring sanguin.[181, 182] Ce type de traitement ne figure pas aux lignes directrices canadiennes pour les cardiopathies ischémiques stables,[65] mais est mentionné dans plusieurs autres sources.[20, 181, 183] Les antagonistes de la vitamine K sont remboursés par la RAMQ.[54]

Traitements de l'insuffisance cardiaque

Comme pour les cardiopathies ischémiques, lorsque les modifications des habitudes de vie et le contrôle des facteurs de risque cardiovasculaires ont échoué, l'insuffisance cardiaque chronique peut s'installer (dont l'essoufflement, la fatigue et l'œdème périphérique sont les principaux symptômes). Tout dépendant si l'insuffisance cardiaque affecte la fraction d'éjection ventriculaire gauche ou droite ou est plutôt de forme diastolique, différentes classes de traitements pharmacologiques sont indiquées.

Chez les patients souffrant d'insuffisance cardiaque avec fraction d'éjection réduite (< 40%), en première intention, se retrouvent les diurétiques associés à une triple

thérapie incluant un IECA ou un ARA, un bêta-bloquant et un antagonistes de l'aldostérone.[82, 83] Tel que précédemment expliqué, ces médicaments faciliteront le travail du cœur en réduisant la postcharge, la fréquence cardiaque, la contractilité et la volémie. En deuxième intention, lorsque la gestion des symptômes est inadéquate, il est recommandé d'ajouter l'ivabradine[184] et de substituer l'IECA ou l'ARA pour la combinaison sacubitril/valsartan[185] si les patients correspondent aux critères d'utilisation.

Ivabradine

L'ivabradine est un médicament inhibiteur du courant I_f.[184] Il diminue la fréquence cardiaque en bloquant un canal sodique au niveau du nœud sinusal, ce qui a pour effet de ralentir la transmission de l'influx électrique et la dépolarisation entre les oreillettes et le faisceau auriculo-ventriculaire. En ralentissant la fréquence cardiaque, la demande en oxygène du myocarde est moins importante et ceci peut atténuer les symptômes associés à l'insuffisance cardiaque avec fraction d'éjection réduite.[184] Ce traitement figure maintenant aux lignes directrices canadiennes pour la prise en charge de l'insuffisance cardiaque.[83] Les effets indésirables associés au traitement sont les étourdissements, certains symptômes visuels, des troubles gastro-intestinaux, des malaises et de la fatigue, une sensation de froid aux extrémités (doigts et orteils), des céphalées et des crampes musculaires. L'ivabradine n'est pas remboursée par la RAMQ.[54]

Combinaison sacubitril/valsartan

Le sacubitril est un médicament inhibiteur de la néprilisine. La hausse des taux de peptides natriurétiques dégradés par la néprilisine combinée à l'action du valsartan, un ARA (voir section *Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II* de ce chapitre) entraînent une vasodilatation périphérique, une augmentation de la diurèse et, l'inhibition de la libération de rénine et d'aldostérone. Ces effets synergiques

facilitent grandement le travail du cœur et ce traitement figure maintenant aux lignes directrices canadiennes pour la prise en charge de l'insuffisance cardiaque.[83] Les effets indésirables sont principalement l'hypotension, l'hyperkaliémie, des troubles rénaux, et des troubles gastro-intestinaux et cutanés.[185] La combinaison sacubitril/valsartan est remboursée par la RAMQ à titre de médicament d'exception.[54]

Les arythmies cardiaques figurent parmi les complications des cardiopathies ischémiques et de l'insuffisance cardiaque. Lorsque la situation l'indique, d'autres classes de médicaments peuvent être utilisées, entre autres : les antiarythmiques et les cardiotoniques.[20] Dans les cas plus sévères, les interventions médicales figurent à l'extrémité du continuum de traitement des maladies cardiovasculaires ou leurs facteurs de risque.

2.4 Les interventions médicales

Lorsque les interventions non pharmacologiques et pharmacologiques ne suffisent plus, il pourrait être question d'interventions invasives pour améliorer la qualité de vie des patients par la réduction des symptômes ou de réduire le risque d'infarctus du myocarde ou de mort prématurée, ou tout ceci à la fois. Dans un tel contexte, la chirurgie bariatrique, la revascularisation des artères coronaires et enfin, la greffe cardiaque sont des exemples d'interventions médicales pouvant être indiquées.

La chirurgie bariatrique

La chirurgie bariatrique se définit comme le traitement chirurgical de l'obésité.[186] Elle est indiquée lorsque le patient présente de l'obésité sévère, avec un indice de masse corporel ≥ 40 kilogramme/mètre^2 ou ≥ 35 kilogramme/mètre^2 avec une comorbidité associée à l'obésité dont le diabète ou l'hypertension artérielle. Divers types de

chirurgies bariatriques sont possibles, présentant des mécanismes d'action distincts et une efficacité variable.[186] En outre, il a été démontré que la chirurgie bariatrique pouvait non seulement résoudre l'obésité sévère, mais également les comorbidités y étant associées, tant en prévention secondaire [187] qu'en prévention tertiaire.[188]

Revascularisation des artères coronaires

La revascularisation des artères coronaires est indiquée chez le patient atteint de cardiopathie ischémique stable pour qui la gestion des symptômes est inadéquate au quotidien, la qualité de vie est sous-optimale, a une fraction d'éjection ventriculaire gauche abaissée ou présentant une douleur intense associée à une phase aigüe du syndrome coronarien et de l'ischémie du myocarde.[65] Le choix du type d'intervention se fait généralement en équipe multidisciplinaire de concert avec le patient, car plusieurs variables doivent être considérées. Notamment, les comorbidités, les aspects techniques associés à l'anatomie de la ou des artères coronaires atteintes, les habitudes de vie et les activités professionnelles du patient, etc. Les options se présentant aux patients vont de l'angioplastie transluminale percutanée au pontage aorto-coronarien par greffe, artérielle ou veineuse.

Angioplastie transluminale percutanée

Lorsqu'une lésion coronarienne est localisée par coronarographie, l'angioplastie transluminale percutanée peut avoir lieu. Pendant cette intervention, un cathéter muni d'un ballonnet gonflable à son extrémité est d'abord inséré dans l'une des artères radiales ou fémorales.[20] Un produit de contraste est parallèlement injecté pour permettre la visualisation de la circulation coronarienne et la localisation du site lésé. Une fois ce site repéré, le ballonnet est gonflé et permet la dilatation de l'artère coronaire obstruée. Il est fréquent que l'hémodynamicien installe un tuteur (endoprothèse) au site dilaté pour éviter la réobstruction et la resténose de l'artère (Figure 15). Le tuteur est conçu pour maintenir la perméabilité du vaisseau et

assurer une résistance contre la vasoconstriction. L'installation de ce corps étranger, en plus de la procédure de dilatation, sont des assauts à l'intégrité des cellules endothéliales et peuvent facilement déclencher la cascade de coagulation. C'est pourquoi la double thérapie antiplaquettaire est indiquée pour une durée de 12 mois à la suite d'une angioplastie transluminale percutanée, soit le temps que le processus de cicatrisation soit complété : les cellules de l'intima (paroi interne de l'artère coronaire) recouvriront éventuellement le tuteur et y laisseront une paroi lisse, non-adhérente, pour les thrombocytes et aux autres éléments du sang. Les complications possibles associées à la pose de tuteur coronarien sont l'obstruction du tuteur, la lésion vasculaire, l'infarctus aigu du myocarde, le spasme coronarien, les arythmies cardiaques et le pontage aorto-coronarien par greffe d'urgence.[20]

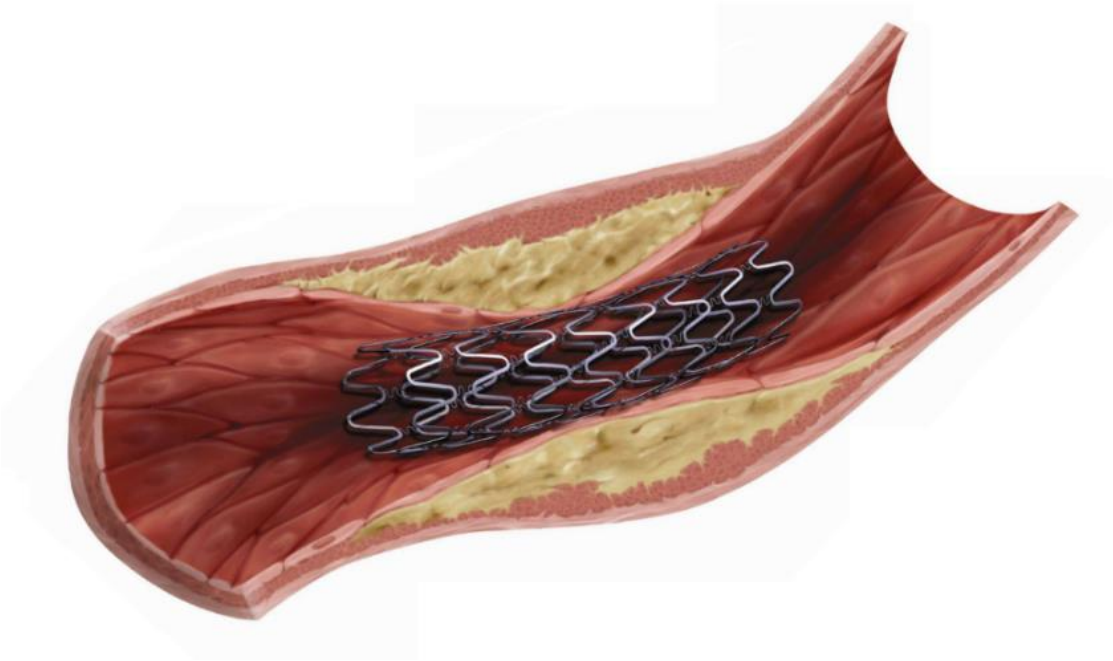


Figure 15. Installation d'un tuteur coronarien

Reproduction autorisée par l'Encyclopédie familiale de la santé, 2010 ©[19]

Pontage aorto-coronarien par greffe

L'intervention de pontage aorto-coronarien par greffon artériel ou veineux est généralement recommandée chez les patients plus sévèrement atteints.[20, 189] Ce traitement consiste à installer de nouveaux vaisseaux sanguins qui irrigueront les territoires coronariens ischémiques à cause de coronaires obstruées (Figure 16). Une ou plusieurs greffes sont nécessaires et les greffons proviennent généralement soit de l'artère mammaire interne, de la veine saphène ou de l'artère radiale. Des greffons synthétiques et cadavériques sont aussi possibles. Cette intervention chirurgicale comporte plus de risques que l'intervention percutanée, entre autre parce qu'elle nécessite une sternotomie. Les risques associés à cette procédure sont la mortalité péri et post-opératoire, l'accident vasculaire cérébral et la fuite de sang au niveau des pontages.

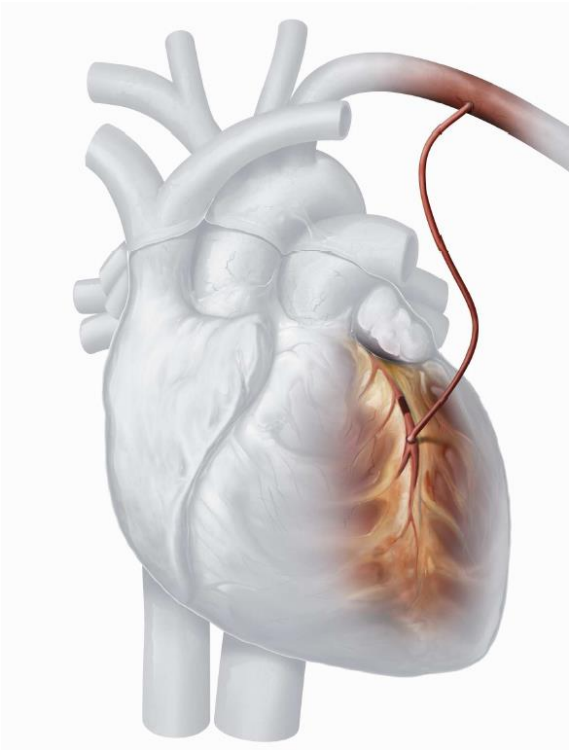


Figure 16. Pontage aorto-coronarien par greffe

Reproduction autorisée par l'Encyclopédie familiale de la santé, 2010 ©[19]

Stimulateur cardiaque

L'implantation d'un stimulateur cardiaque est indiquée chez les patients atteints de cardiopathies ischémiques et d'insuffisance cardiaque sévères pour prévenir la mort subite dû à une arythmie ventriculaire.[190] Pour assurer l'efficacité de cette intervention, elle se fera quand certaines conditions seront remplies, comme une revascularisation coronarienne.

Greffe cardiaque

Pour les patients souffrant d'insuffisance cardiaque en phase terminale chez qui toutes les autres thérapies ne suffisent plus à gérer les symptômes et à maintenir une qualité de vie, la transplantation cardiaque peut être indiquée.[191] À ce stade, une évaluation complexe des risques par rapport aux bénéfices est effectuée avant qu'une décision ne soit prise. Une fois qu'il est déterminé qu'un patient pourrait bénéficier d'une greffe cardiaque, des contraintes temporelles sont inévitables considérant la disponibilité d'un cœur compatible.[192] L'emploi du cœur mécanique peut être une alternative en attendant d'avoir une greffon cardiaque disponible.[83]

En fin de continuum de traitements cardiovasculaires se retrouvent inévitablement les soins de fin de vie (ou soins palliatifs/de confort) et l'aide médicale à mourir. Les soins palliatifs auront pour objectif de rendre le patient le plus confortable possible alors que son espérance de vie est brève.[20, 193] Quant à l'aide médicale à mourir, bien que controversée, cette intervention a récemment été légalisée au Canada[194] et plusieurs patients, cardiaques ou non, et leurs familles peuvent voir leurs souffrances abrégées en ayant le soutien et l'encadrement d'une équipe multidisciplinaire.[195]

Conclusion du Chapitre 2

En prévention primaire, il est maintenant clair que de nombreux facteurs de risque cardiovasculaires peuvent être pris en charge de façon précoce par des interventions visant la modification des habitudes de vie. En prévention secondaire et tertiaire, il s'avère toutefois nécessaire de traiter certains de ces facteurs de risque métaboliques déjà bien établis par des interventions pharmacologiques ou médicales.

Chapitre 3. La surveillance populationnelle

3.1 Qu'est-ce que la surveillance populationnelle?

Définitions

Le terme « surveillance », un dérivé du verbe « surveiller », se définit comme l'observation avec une attention soutenue dans le but d'exercer un contrôle ou une vérification.[196] S'appliquant à une myriade de champs d'intérêts, la surveillance peut s'appliquer tant au niveau individuel qu'au niveau populationnel. Par exemple, de par la loi, l'infirmière est responsable d'exercer une surveillance clinique de la condition des personnes dont l'état de santé présente des risques, incluant le monitorage et les ajustements du plan thérapeutique infirmier.[197] La collecte de renseignements obtenus pendant cette surveillance lui permet d'analyser et d'interpréter en continu l'état d'un patient, de lui communiquer de l'information au sujet de son état de santé, d'initier des mesures diagnostiques et thérapeutiques, au besoin. Les mêmes principes sont utilisés pour la surveillance populationnelle.

La surveillance populationnelle, ou « surveillance en santé publique », se définit par la cueillette, l'analyse et l'interprétation de données associées à la santé de la population et ce, de façon systématique et continuelle.[198] La dissémination des résultats de santé en temps opportun constitue également un maillon de cette chaîne d'éléments constituant la surveillance. On considère la surveillance populationnelle comme étant l'une des fonctions essentielles d'un système de santé publique, aux côtés de l'évaluation de la santé de la population, la promotion de la santé, la prévention des maladies et des blessures et la protection de la santé.[199] La finalité d'une surveillance populationnelle de qualité est l'application des données cueillies, analysées, interprétées et disséminées à la prévention et au contrôle des maladies (Figure 17).

La pharmacovigilance se définit quant à elle, comme la science « surveillant » les médicaments. Par des activités de détection, d'évaluation, de compréhension et de prévention d'événements indésirables, cette science permet d'améliorer les soins aux patients (et à la population), la sécurité associée à l'usage des médicaments et de soutenir les programmes de santé publique en fournissant de l'information fiable pour une évaluation efficace du profil risques-bénéfices des médicaments.[200]

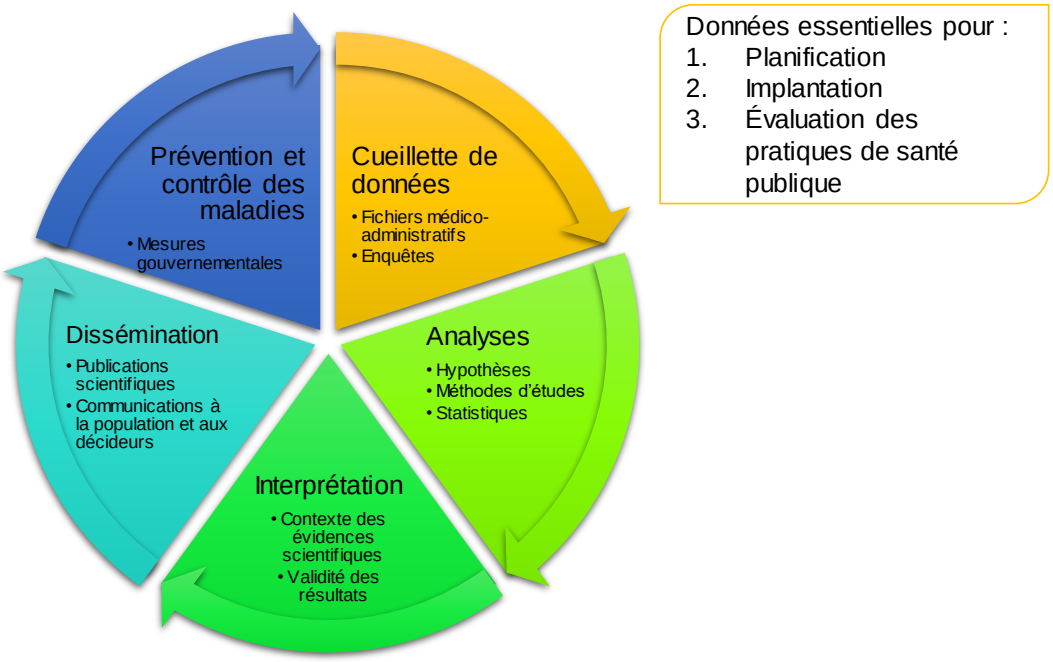


Figure 17. Chaîne des éléments constituant la surveillance populationnelle

Historique

Historiquement, l'idée d'observer, enregistrer et collecter des données factuelles, puis les analyser et considérer les actions à prendre en fonction des résultats obtenus a émergé à l'ère d'Hippocrate.[198] Toutefois, ce n'est qu'au 14e siècle qu'a eu lieu la première action associée à la surveillance en santé publique. Alors qu'un bateau de voyageurs venait d'accoster à un port près de la République de Venise, les autorités de santé publique ont empêché les voyageurs potentiellement infectés

par la peste de débarquer.[198] Cette action arrive bien après l'enregistrement de la première épidémie de tous les temps : la peste,[201] qui remonte au temps de la Première Dynastie égyptienne (3180 années avant Jésus-Christ). Les épidémies les plus dévastatrices de la race humaine seraient : 1) la peste, de l'an 541 à 549 de notre ère, 2) la peste, de 1348 à 1351 et, 3) la grippe espagnole en 1918.[202] Ces exemples sont rapportés sans oublier les nombreuses autres épidémies infectieuses ayant frappé des populations entières, avant notre ère, justifiant ainsi la nécessité d'établir un système organisé de surveillance des maladies populationnelles, dont l'objectif final serait de prévenir et contrôler ces maladies.

Avant toutes choses, trois prémices étaient nécessaires pour le développement d'un tel système, et ces prémices sont toujours d'actualité aujourd'hui :[198]

1. Un système de santé organisé devait être implanté dans un pays dont le gouvernement était stable;
2. Un système de classification des maladies devait être établi et accepté;
3. Les méthodes de mesure doivent permettre d'analyser les données recueillies.

Notons qu'un système de classification des maladies et les méthodes de mesure ne furent développés qu'à partir du 17e siècle.

Avant les années 1950, le terme surveillance était réservé à son application dans le domaine des maladies infectieuses.[198] Une démonstration frappante de l'utilité d'élargir la surveillance populationnelle à plus grande échelle est survenue en 1955, alors que les résultats de l'étude sur les vaccins de poliomyélite furent révélés. En moins de deux semaines à la suite de l'annonce des résultats de l'étude et de l'implantation d'un programme national de vaccination contre le virus, six cas (enfants) de paralysie ont été rapportés au système de déclaration des maladies du *Centers for Disease Control and Prevention*. Ces notifications ont conduit à une

investigation épidémiologique qui a révélé que tous les cas avaient reçu un vaccin du même manufacturier. Il a été découvert que l'un des lots de vaccins contenait par erreur le virus vivant (plutôt qu'atténué ou inactif) de la poliomyélite, ayant conduit à au moins 141 cas de paralysie, dont 80 personnes ayant été contaminées par une personne ayant reçu le vaccin contenant le virus vivant. Évidemment, les autorités de santé ont demandé au manufacturier de rappeler les lots contaminés et un programme national de surveillance sur la poliomyélite a été implanté.

Cet événement s'ajoute à l'épique incident associé à l'utilisation de la thalidomide, un médicament indiqué pour traiter les nausées et vomissements de la grossesse qui s'est finalement avéré tératogène, dans les années 1960.[203] Ces exemples justifient les besoins de surveillance systématique de la population, qu'elle soit exposée à un virus, une bactérie, un élément nocif dans l'environnement ou encore à un médicament.

Mandats et utilités de la surveillance populationnelle

Ce n'est qu'en 1960 que le terme « épidémiologie » a fait son apparition en lien avec la surveillance.[198] Dans un contexte de pratiques en santé publique, les moyens dont les informations de santé qui seront utilisées comprennent autant la surveillance, la recherche épidémiologique et de laboratoire, les services à la population (incluant l'évaluation de programmes) et la formation (Figure 18). Spécifiquement, les informations sur la santé utilisées dans le cadre de la surveillance devraient servir à identifier les besoins en recherche et en services publics, qui à leur tour, contribueront à définir les besoins de formation.[198] Ainsi, la surveillance populationnelle exclut toutes les activités d'implantation de programmes en santé publique.

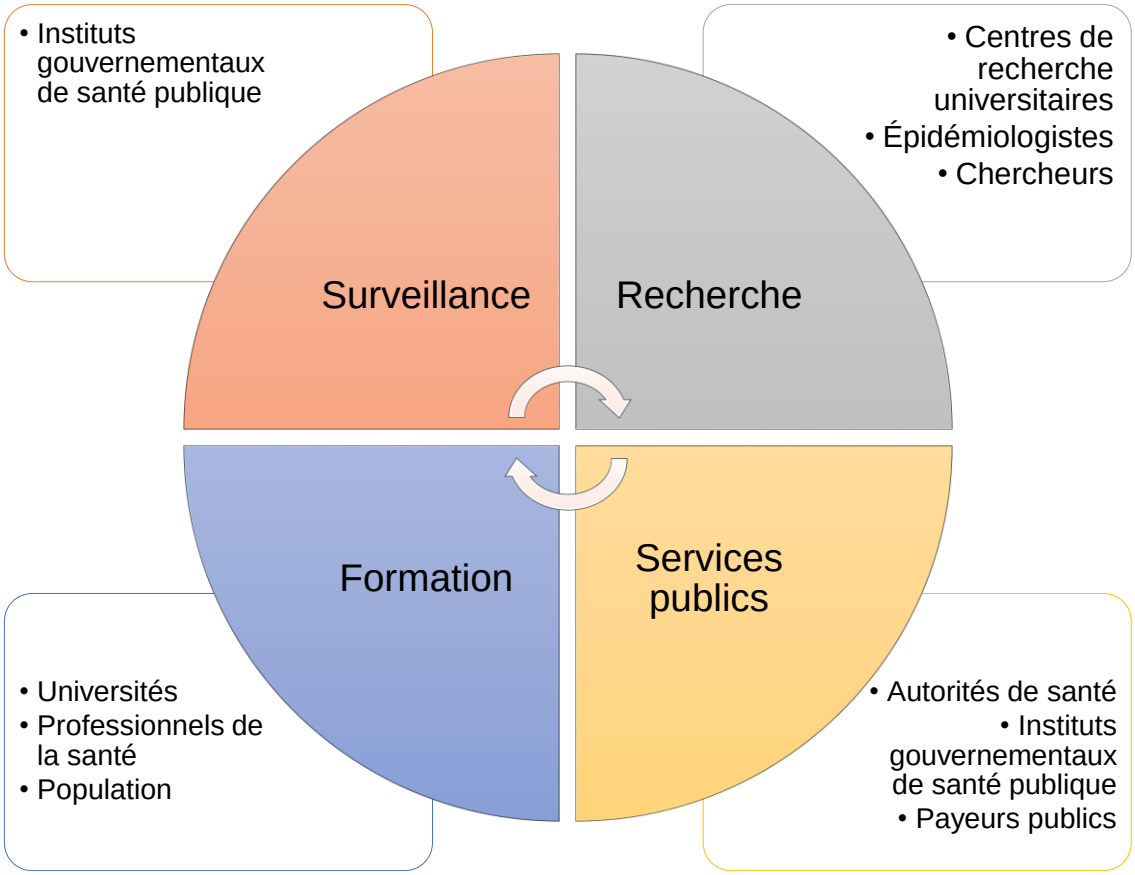


Figure 18. Place de la surveillance en santé publique

Mandats

La surveillance en santé publique est définie par des mandats clairs, soit : 1) d'évaluer l'état de santé de la population, 2) de faire le suivi des conditions de santé nécessitant une attention particulière, notamment par leur importance et, 3) de développer la recherche en santé publique par la production d'hypothèses.[198]

Utilités

Les utilités de la surveillance populationnelle sont nombreuses. Tout d'abord, la surveillance permet de quantifier l'ampleur ainsi que la distribution démographique et géographique d'un problème de santé donné,[198] nous permettant par exemple de connaître la prévalence des cardiopathies ischémiques au Québec.[34, 35] La surveillance permet aussi d'élaborer le portrait de l'évolution d'une maladie, en suivant le patient dans le système de santé et dans le temps. La détection des épidémies et des nouveaux agents infectieux ainsi que l'évaluation des mesures de contrôle et de prévention des infections (et autres maladies) sont aussi des utilités propres à la surveillance populationnelle. Les gestionnaires du système de santé peuvent avoir recours à la surveillance pour connaître les besoins, planifier les actions et distribuer les ressources en santé publique de façon à répondre le plus possible aux besoins de la population. Enfin, tel que précédemment mentionné, la surveillance populationnelle peut être utile pour générer des hypothèses qui alimenteront la recherche, en détectant des signaux de pharmacovigilance ou des impacts populationnels associés à des changements de politiques ou de programmes publics, par exemple.

Déterminants et indicateurs de santé en surveillance populationnelle

Dans le cadre de la surveillance populationnelle, les termes « déterminants » et « indicateurs » de santé sont utilisés pour nommer respectivement les « causes » et les « résultats de santé » (Figure 19).[198] Précisément, un déterminant de santé publique fait référence aux facteurs individuels ou collectifs qui influencent l'état de santé.[204] Ces facteurs, ou caractéristiques, peuvent être de nature biologique, sociale, comportementale, économique, ou environnementale, incluant l'accès aux différents services collectifs. Quant à l'indicateur de santé, cet élément mesurable nous permet de décrire l'état de santé d'une population en la caractérisant sur une dimension particulière (et non l'état de santé dans son ensemble).[205] Pour un exemple concret, le déterminant principal étudié dans le cadre de l'étude présentée

dans cette thèse est l'utilisation des médicaments originaux et génériques en cardiologie, alors que nos indicateurs étaient l'utilisation des services de santé, par les consultations à l'urgence ou les hospitalisations.

La plupart des maladies et blessures sont le résultat d'une convergence de plusieurs déterminants, qui ne sont pas distribués de façon aléatoire dans la population. Par exemple, dans un article publié en 2002, on mentionne que la population à risque d'être atteinte de maladie cardiovasculaire et d'en mourir présente des déterminants sociaux similaires à la population décédée de tuberculose ou de choléra dans les années 1800.[206] Bien que simplifiée, la Figure 19.A démontre la complexité des relations impliquées dans la chaîne causale d'événements menant à un indicateur, dont trois déterminants et trois facteurs intermédiaires. À l'aide d'un exemple appliqué au domaine de la santé cardiovasculaire (Figure 19.B), il est exposé que la présence d'un faible niveau de scolarité peut affecter la compréhension des messages de santé publique en termes de prévention des facteurs de risque cardiovasculaires. Cela peut laisser place à des comportements à risque et à l'incidence de ces facteurs de risque et conséquemment des maladies chroniques, dont les maladies cardiovasculaires.[207] Un autre exemple de déterminant des maladies cardiovasculaires concerne la population porteuse du gène hétérozygote altérant le métabolisme des lipides, associé à une hypercholestérolémie familiale, un facteur de risque bien connu des maladies cardiovasculaires.[64] La pauvreté est également un exemple de déterminant pouvant être lié à une maladie cardiovasculaire via la mauvaise alimentation; les fruits, légumes et autres aliments sains étant généralement plus dispendieux que les aliments de piètre qualité nutritionnelle. La mauvaise alimentation est aussi associée notamment aux dyslipidémies et à l'obésité, deux facteurs de risque bien connus des maladies cardiovasculaires.[52]

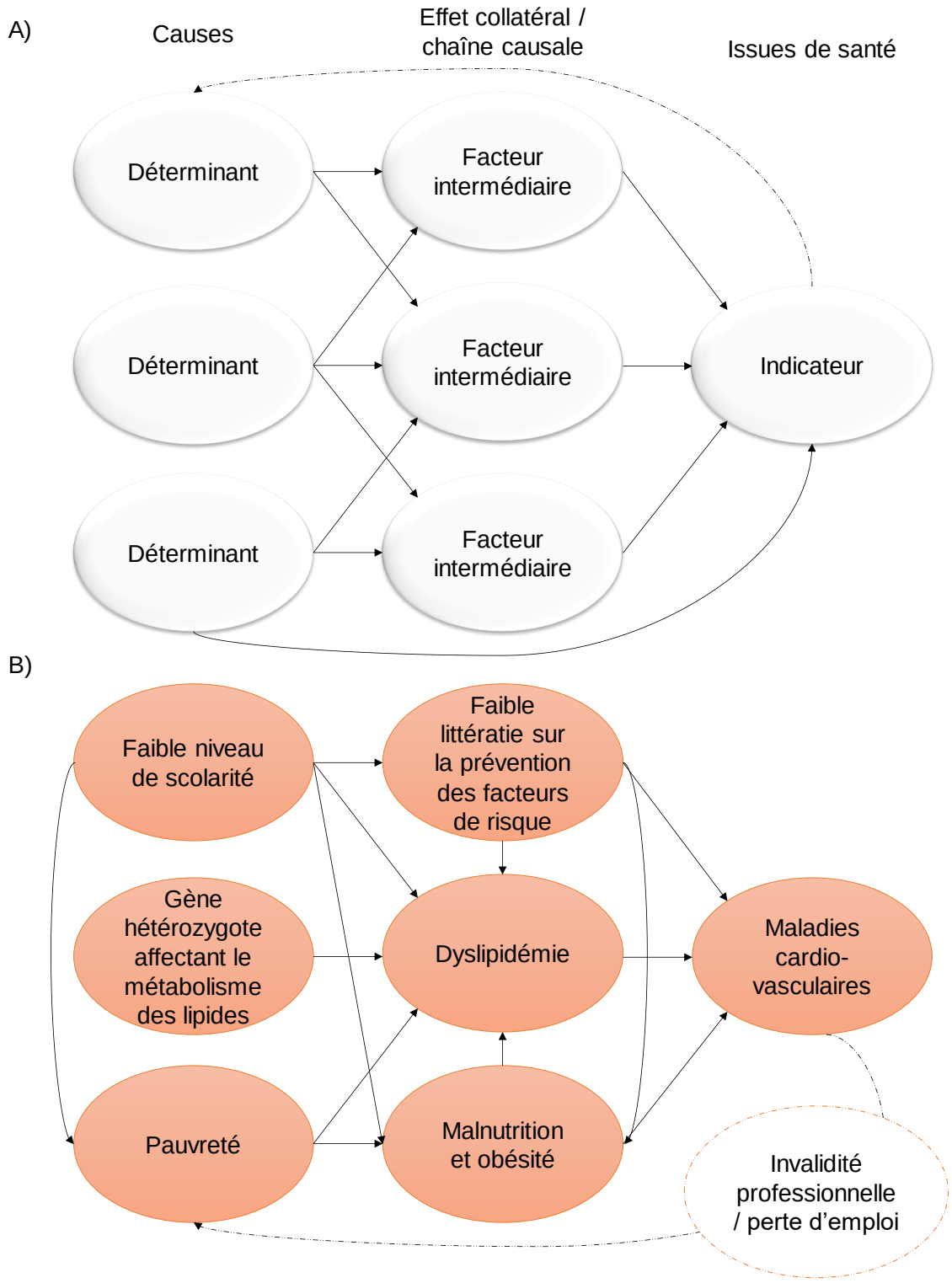


Figure 19. Diagramme causal

A) démontrant la complexité de l'interaction entre des déterminants sur un indicateur de santé; B) appliqué aux maladies cardiovasculaires

3.2 Le système intégré de surveillance des maladies chroniques du Québec

La principale institution s'occupant de la surveillance au Canada est l'Agence de la santé publique du Canada (Agence).[208] Hiérarchiquement, l'Agence fait partie de Santé Canada, l'autorité fédérale en matière de santé au Canada.[209] Au Québec, il revient à l'INSPQ d'assurer les tâches de surveillance populationnelle. L'INSPQ relève directement du ministère de la Santé et des Services sociaux du Québec.

Contexte de la surveillance des maladies chroniques au Québec

Mondialement, ce n'est qu'au début des années 1990 que le concept de surveillance populationnelle s'est étendu à de nouveaux domaines comme l'environnement, la santé au travail, la prévention des blessures, les comportements à risque et enfin, les maladies chroniques.[198] L'ensemble des fonctions de surveillance continue de l'état de santé de la population québécoise, et de ses facteurs déterminants, s'effectue depuis dans le cadre de la Loi sur la santé publique[210] et intègre six objectifs spécifiques :[1, 211, 212]

1. Dresser un portrait global de l'état de santé de la population;
2. Observer les tendances et les variations temporelles et spatiales;
3. Détecter des problèmes en émergence;
4. Identifier les problèmes prioritaires;
5. Élaborer des scénarios prospectifs de l'état de santé de la population;
6. Suivre l'évolution au sein de la population de certains problèmes spécifiques de santé et de leurs déterminants.

Au Québec, le système de santé universel et le régime public d'assurance médicaments font en sorte que les données médico-administratives présentent une source précieuse d'informations continuelles,[213] fiables et valides.[214-216] Le 12 janvier 2010, une entente a été signée entre le Ministre de la Santé et des Services sociaux, la RAMQ et l'INSPQ à l'effet que ce dernier puisse exercer la fonction de surveillance des maladies chroniques dans le cadre du Plan ministériel de

surveillance multi-thématique.[217] Cette entente, impliquant la surveillance des maladies chroniques grâce au jumelage de données médico-administratives provinciales, a été autorisée par le Comité d'éthique en santé publique du Québec[218] et la Commission d'accès à l'information.[211] Le Système intégré de surveillance des maladies chroniques du Québec (SISMACQ) a été créé pour réaliser ce mandat.

Opérations du Système intégré de surveillance des maladies chroniques du Québec

Les opérations du SISMACQ sont possibles grâce à l'extraction et au jumelage des données de cinq fichiers médico-administratifs, où chaque citoyen québécois possédant une carte d'assurance maladie valide y est identifié par un code anonymisé (Figure 20, partie supérieure). Pour bien comprendre la nature des données médico-administratives, on doit garder en tête qu'elles sont avant tout destinées à des fins d'administration et surtout, de facturation. Ainsi, aucune donnée clinique n'est disponible (ex. : tension artérielle ou fraction d'éjection ventriculaire gauche), à moins d'y jumeler des dossiers médicaux de patients. La RAMQ envoie une mise à jour de ces fichiers annuellement[1].

Les fichiers médico-administratifs du SISMACQ

Fichier d'inscription des personnes assurées

Dans le fichier d'inscription des personnes assurées (FIPA) figure l'éligibilité à l'assurance maladie et médicaments, quelques informations sociodémographiques et la date de décès, le cas échéant. L'indice de défavorisation matérielle et sociale, un substitut (proxy) écologique de la mesure du statut socioéconomique, y est intégré à l'INSPQ. Créé à l'INSPQ,[29] cet indice regroupe six indicateurs provenant du recensement canadien à l'échelle de l'aire de diffusion, la plus petite unité géographique de données censitaires. Ces indicateurs peuvent être assignés aux individus du FIPA grâce à un fichier de correspondance entre les aires de diffusion

et les codes postaux présents dans le FIPA. Les six indicateurs sont divisés en deux dimensions:

1. Dimension matérielle (économique)
    a. La proportion de personnes n'ayant pas obtenu un diplôme d'études secondaires;
    b. Le rapport emploi-population;
    c. Le revenu personnel moyen;
2. Dimension sociale
    a. La proportion de personnes veuves, séparées ou divorcées;
    b. La proportion de personnes vivant seules;
    c. La proportion de familles monoparentales.

Fichier des hospitalisations

Le fichier des hospitalisations (Maintenance et exploitation des données pour l'étude de la clientèle hospitalière, MED-ÉCHO) contient des informations sur les séjours en centres hospitaliers québécois (lieu, provenance et destination au congé), les services fournis, les niveaux de soins engagés, les diagnostics (un diagnostic principal et plusieurs diagnostics secondaires) posés et les interventions reçues. Les diagnostics sont codés selon la Classification internationale des maladies (CIM), dont la dixième édition est utilisée depuis le 1er avril 2006. Les interventions sont quant à elles codées selon la Classification canadienne des actes diagnostiques, thérapeutiques et chirurgicaux (CCADTC) avant le 1er avril 2006 c'est-à-dire en association avec la CIM-9 et selon la Classification canadienne des interventions en santé (CCI) par la suite.[219, 220]

Fichier des décès

Le ficher des décès contient la date de décès ainsi que les causes principale et contributive(s) codées selon la CIM. L'information provient du médecin ayant constaté le décès ou du coroner. Ce fichier fait exception à la mise à jour annuelle, puisqu'il présente des délais administratifs de quelques années par rapport aux autres fichiers.

Fichier des services médicaux rémunérés à l'acte

Le fichier des services médicaux contient de l'information notamment sur le type de professionnel ayant prodigué les soins (ou sa spécialité), le lieu du service, les codes d'acte ou d'intervention médicale ayant eu lieu, et optionnellement, un code de diagnostic associé au service médical. Parmi les limites de ce fichier figure d'abord le fait que le code de diagnostic soit optionnel pour qu'un médecin soit rémunéré par la Régie de l'assurance maladie du Québec, menant ainsi à une proportion de 18,8 % de services médicaux dont le diagnostic associé est manquant en 2014-2015 (données internes du SISMACQ). Par ailleurs, certains services médicaux rendus par des médecins qui ne sont pas rémunérés à l'acte, mais plutôt à salaire ou à « forfait » (24 % des médecins québécois en 2010-2011), dont les services médicaux sont fournis directement par le gouvernement fédéral et ceux fournis à l'extérieur de la province, ne sont pas comptabilisés dans ce fichier.[1]

Fichier des services pharmaceutiques

Le fichier des services pharmaceutiques contient des informations relatives aux demandes de remboursement de médicaments réclamés par les assurés du Régime public d'assurance médicaments, incluant les codes d'identification des médicaments, la dose et la quantité servie, le nombre de renouvellements autorisés, la date de service et la durée du traitement, la spécialité du prescripteur, etc. Bien

que la majorité de la population québécoise âgée de 65 ans et plus y figure, ainsi que tous les citoyens n'ayant pas accès à une assurance médicaments privée (travailleurs autonomes, au privé ou sans emploi et prestataires de l'aide financière de dernier recours), en ce qui concerne le fichier des services pharmaceutiques du SISMACQ, il ne contient actuellement (automne 2017) que l'information sur les personnes âgées de 65 ans et plus assurés pas l'assurance médicaments publique.

Champs d'activités

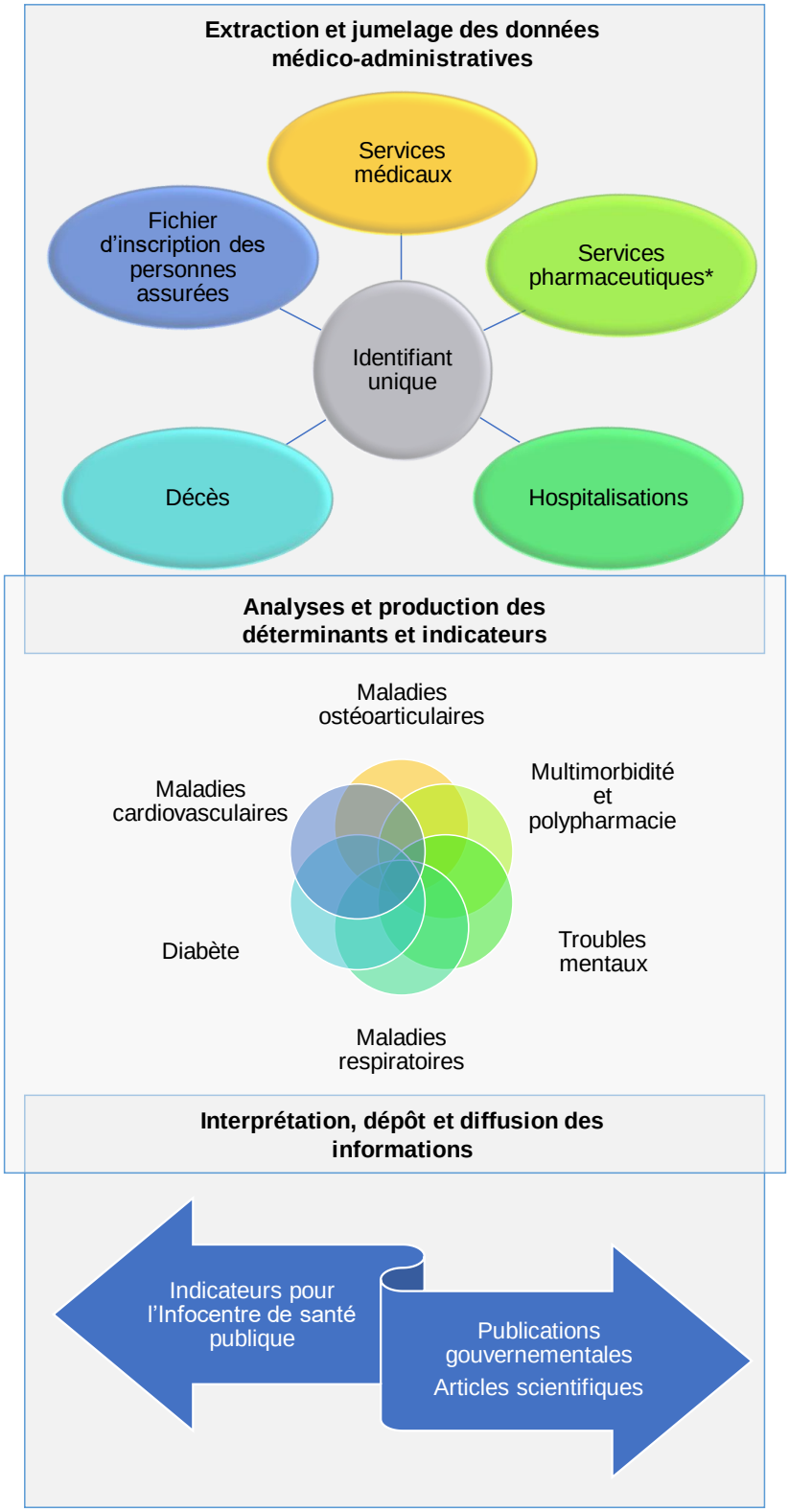
L'équipe d'analystes et de statisticiens travaillant au Bureau d'information et d'études en santé des populations,[221] l'une des directions de l'INSPQ, est en charge d'accomplir les tâches du mandat de surveillance des maladies chroniques du Québec à l'aide du SISMACQ (Figure 20, partie centrale et inférieure). Outre la surveillance des maladies chroniques, il incombe à cette équipe d'analyser l'information médico-administrative du SISMACQ, de la diffuser aux décideurs et au réseau de la santé (via l'Infocentre) ainsi qu'au grand public (via Santéscope), d'analyser la santé sous l'aspect des inégalités sociales et territoriales (ex. : par des enquêtes populationnelles), de fournir un soutien méthodologique à l'ensemble des acteurs en santé publique, au Québec, etc. De façon détaillée, pour la surveillance des maladies chroniques, les thématiques étudiées sont les troubles mentaux et neurologiques, le diabète, les maladies ostéo-articulaires, les maladies respiratoires, les traumatismes, le suicide et bien entendu, les maladies cardiovasculaires.[221] En plus de ces grandes familles de maladies, la surveillance de la multi-morbidité et de la polypharmacie est aussi intégrée au mandat global de surveillance des maladies chroniques. Le Bureau d'information et d'études en santé des populations est un milieu accueillant des étudiants et stagiaires universitaires, qui contribuent par leurs travaux, à alimenter et bonifier le mandat de surveillance des maladies chroniques.

Activités exclues

En cohérence avec les grands principes de surveillance en santé publique,[198] la Loi québécoise sur la santé publique[210] et le mandat ministériel de surveillance des maladies chroniques,[217] toutes les activités de recherche purement académique ou de l'industrie sont exclues du SISMACQ. Actuellement, parmi les autres activités ne cadrant pas avec le mandat ministériel, se trouvent le jumelage de données financières permettant des analyses pharmaco-économiques, des analyses de performance du système de santé ou de ses composantes connexes, et l'émissions de recommandations quant à l'utilisation optimale des ressources dans le secteur de la santé, des tâches actuellement sous la responsabilité de l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS), voisine de palier gouvernemental de l'INSPQ.[222] Enfin, bien que certains analystes et statisticiens du Bureau d'information et d'études en santé des populations commencent à aborder la thématique, notons qu'aucune activité systématique de pharmacovigilance ne fait encore partie des activités régulières et officielles du mandat de surveillance des maladies chroniques.

Où se situe l'étude de cette thèse?

Les études qui seront présentées dans cette thèse rassemblent des activités de pharmacovigilance, un champ d'activité émergeant en surveillance populationnelle au Québec. Spécifiquement, le projet a permis d'évaluer et de détecter des signaux de pharmacovigilance en quantifiant l'utilisation des soins de santé (indicateurs) associés à la commercialisation des médicaments génériques (déterminant), cette commercialisation étant hautement encadrée par les autorités de santé (ex. : Santé Canada)[13] et affectant potentiellement l'ensemble de la population à risque. À noter, bien que les termes « recherche », « étude », ou leurs équivalents anglophones, « *research* », « *study* », soient utilisés pour décrire les activités ayant permis de réaliser le projet au cours de cette thèse, il s'agit bien d'activités conduites dans le cadre d'un mandat de surveillance gouvernemental.[211]



* : citoyens âgés de 65 ans et plus seulement

Figure 20. Opérations du Système intégré de surveillance des maladies

Adapté de Blais C et al., 2014[1]

3.3 Pharmacovigilance, un domaine en émergence

Le cycle de vie d'un médicament implique nécessairement des essais cliniques pré-commercialisation et des études post-commercialisation (abordé plus en détails au Chapitre 5). La pharmacovigilance est le domaine appliqué aux études post-commercialisation, une fois que les médicaments sont disponibles en clinique et en pharmacie pour tous les patients. Aussi hétérogènes soient-ils, les patients utiliseront les médicaments dans un contexte de vie « réelle », soit en dehors du contexte contrôlé des études cliniques.[223] Les études de pharmacovigilance constituent un élément essentiel, et obligatoire,[224] pour détecter, évaluer et interpréter les problèmes potentiels associés à l'utilisation d'un produit médical, comme un médicament.[198] Il est important de noter que pour qu'un signal de pharmacovigilance soit considéré, le lien de causalité n'a pas besoin d'avoir été établi. Une association simple entre l'utilisation du médicament et le problème de santé suffit. Il en est ainsi car les fabricants, bien qu'ils aient étudié le médicament en profondeur dans le cadre des études pré-commercialisation, ne peuvent prédire des effets indésirables rares, survenant à long terme, ou des interactions inattendues avec d'autres médicaments utilisés par la population cible.[223] Il s'avère donc important de rapporter les problèmes détectés en contexte réel d'utilisation.

Toutefois, la majorité des systèmes recueillent passivement les données de pharmacovigilance[198], en attendant la déclaration spontanée et individuelle des événements indésirables de la part des professionnels de la santé et des patients.[225] Le taux médian de sous-estimation des événements indésirables auto-rapportés pourrait être aussi élevé que 95% (écart entre les quartiles : 82-98%) selon une méta-analyse contenant des données internationales.[226] Au Canada, la base de données *MedEffect* recueille passivement les événements indésirables chez les Canadiens ayant utilisé des médicaments ou des produits médicaux.[225] Les principes de surveillance populationnelle suggèrent la combinaison d'un système actif de surveillance en complément à un système passif, dans une optique de pharmacovigilance.[198] Actuellement au Québec, il n'existe pas de système

complémentaire à la base de données de *MedEffect*, ni du côté de l'INSPQ, ni du côté de son institution sœur, l'INESSS, qui s'attarde davantage aux modalités de performance et de pharmaco-économie, qu'à la sécurité associée aux médicaments. Les données fiables et valides du SISMACQ, exemptes de biais associés à l'autodéclaration/autorapportage individuel,[223] automatiquement recueillies et jumelées dans le cadre de la surveillance populationnelle, démontrent donc un potentiel immense pour combler cette lacune actuelle au Québec, soit le manque de surveillance systématique des effets des médicaments dans la population. Est-ce que l'intégration progressive de la pharmacovigilance comme thématique officielle au mandat de surveillance des maladies chroniques du Québec serait souhaitable pour une meilleure santé populationnelle? C'est possible. Des résultats produits via des activités de pharmacovigilance conduites dans le SISMACQ seront présentés aux Chapitres 8 et 9, et des suggestions claires à cet effet seront émises au Chapitre 11.

Conclusion du Chapitre 3

La surveillance populationnelle est la pierre angulaire des différentes pratiques en santé publique. Fournissant de l'information précise et, de façon générale, en temps opportun, elle permet aux décideurs de prendre des décisions éclairées sur les politiques publiques, d'implanter des programmes d'intervention ou de formation au besoin, et de générer des hypothèses qui seront à valider par les chercheurs. Les activités de pharmacovigilance s'intègrent harmonieusement au mandat de surveillance populationnelle, particulièrement dans un contexte de surveillance des maladies chroniques où l'utilisation des médicaments est un impératif. Dans le prochain chapitre, nous approfondirons le contexte pharmaceutique canadien, et particulièrement le marché des différents types de médicaments sujets à cette pharmacovigilance.

Chapitre 4. Le marché des médicaments au Québec

Pour bien comprendre les études portant sur les médicaments en pharmaco-épidémiologie, il convient de comprendre le contexte dans lequel les médicaments évoluent. Dans ce chapitre, nous nous éloignerons momentanément des maladies cardiovasculaires pour nous attarder à l'objet de leurs traitements : le marché des médicaments au Canada. Qui dit « marché des médicaments », dit inévitablement « politique », « coûts », « commerce » et « compétition ». Les politiques pharmaceutiques canadiennes qui encadrent la commercialisation des médicaments au Canada seront donc abordées dans ce chapitre. En incluant une brève perspective historique, nous aborderons les bases du marché des médicaments et des politiques qui l'entourent, avec un angle particulier quant à leur statut commercial respectif et la situation québécoise.

4.1 Politiques pharmaceutiques

Les grandes lignes

La politique pharmaceutique nationale exprime les priorités gouvernementales pour la gestion des produits pharmaceutiques au sein d'un pays. Cela permet de conserver une cohérence entre les lois gouvernementales et de déterminer clairement les objectifs et responsabilités de chacun des acteurs dans ce domaine.[227] Elle est l'une des composantes de la politique globale de santé d'un pays et sans elle, tous les autres soins de santé pourraient en être affectés, par l'ampleur des coûts que pourraient prendre les médicaments. Alors que l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), l'*European Medicines Agency* (EMA) et la Food and Drug Administration (FDA) émettent des recommandations quant aux politiques pharmaceutiques nationales,[227-230] les instances gouvernementales locales créent leurs propres règlements relatifs à la mise en œuvre de leurs politiques pharmaceutiques respectives (Figure 21). Ainsi, au Canada, l'autorité nationale chargée de ces politiques se nomme « Santé Canada ».[209]

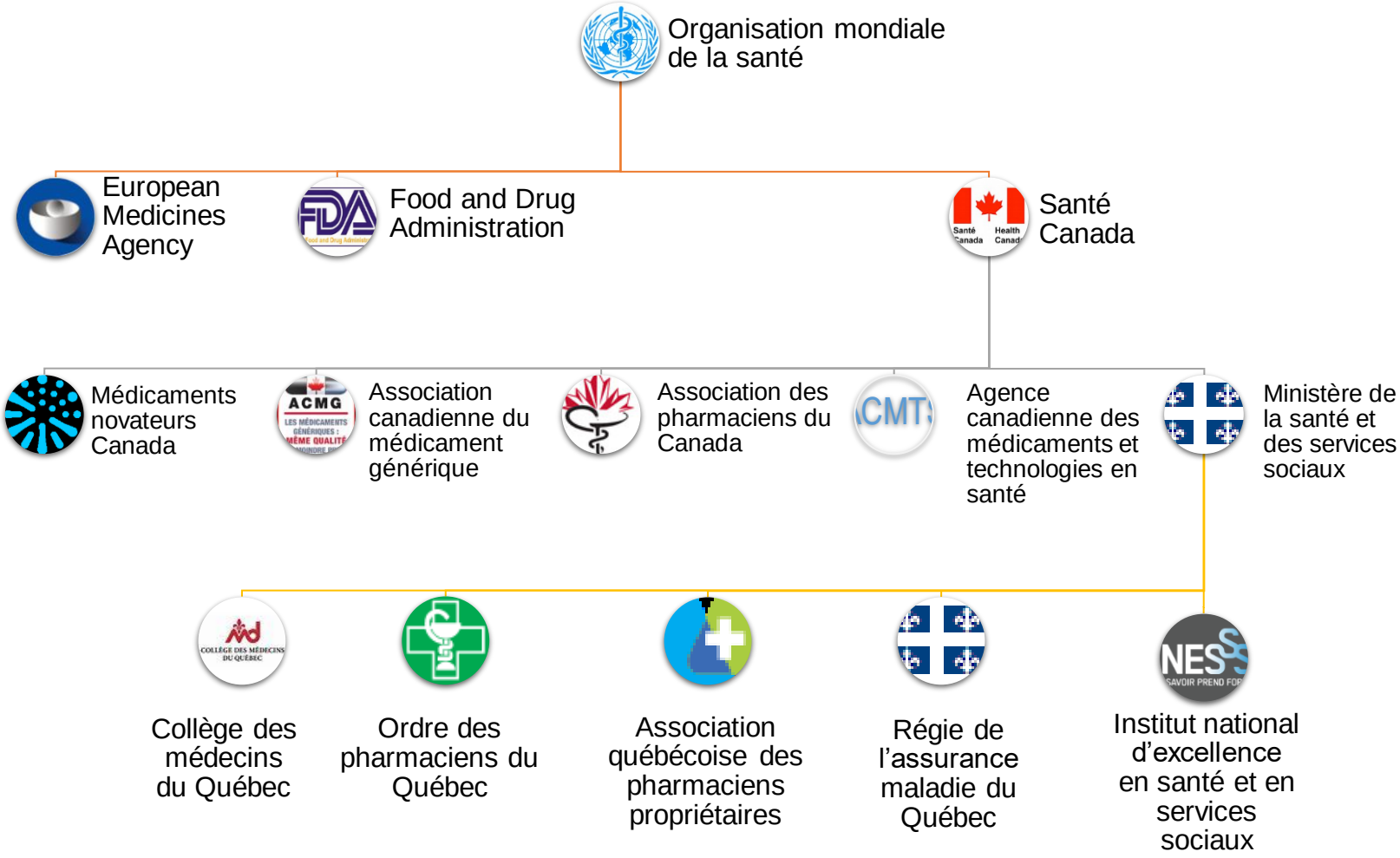


Figure 21. Principales instances influentes en matière de politiques pharmaceutiques au Québec

Objectifs d'une politique pharmaceutique

Les objectifs d'une politique pharmaceutique sont d'abord de garantir l'accès aux médicaments. Les médicaments essentiels, tels que définis par l'OMS, doivent être accessibles physiquement et économiquement.[231] Le deuxième objectif d'une politique pharmaceutique vise à garantir la qualité, l'innocuité et l'efficacité des médicaments servis aux patients d'un pays donné.[227] Les risques reliés à l'utilisation ne doivent pas excéder les bénéfices escomptés. Enfin, le troisième objectif général a pour but de promouvoir l'usage rationnel des médicaments. L'usage rationnel des médicaments se caractérise par l'utilisation appropriée des médicaments d'un point de vue clinique (indication, dosage, période de traitement) au coût le plus bas possible pour la communauté.[227] Plusieurs facteurs peuvent affecter l'accessibilité aux différents types de médicaments, dont le temps pour homologuer un médicament innovateur et le coût y étant associé. À cet effet, les dépenses associées aux médicaments prescrits et achetés à l'extérieur des hôpitaux s'élevaient à 19,0 milliards de dollars en 2007, au Canada.[232] En effet, l'Institut canadien d'information sur la santé considère que l'augmentation de l'accessibilité aux médicaments génériques, à la suite de l'expiration des brevets de nombreux médicaments originaux, permet d'économiser de 44 % à 75 % du prix comparativement au médicament original.[232] À noter, au Canada, le Conseil d'examen du prix des médicaments brevetés (CEPMB) joue un rôle important en s'assurant que les prix des médicaments originaux ne soit pas excessifs.[233]

Les types de médicaments

Du point de vue scientifique, différents types de médicaments peuvent être développés (Figure 22). Depuis le 19e siècle, la synthèse de principes actifs a remplacé l'utilisation des plantes médicinales. Nous parlons désormais de « médicaments de synthèse », créés chimiquement, et représentant la majorité des médicaments commercialisés au Canada.[234] Plus récemment, les médicaments biologiques ont été inventés. Ils se définissent comme des

médicaments fabriqués à l'aide de tissus humains ou animaux, ou à l'aide de microorganismes.[235]

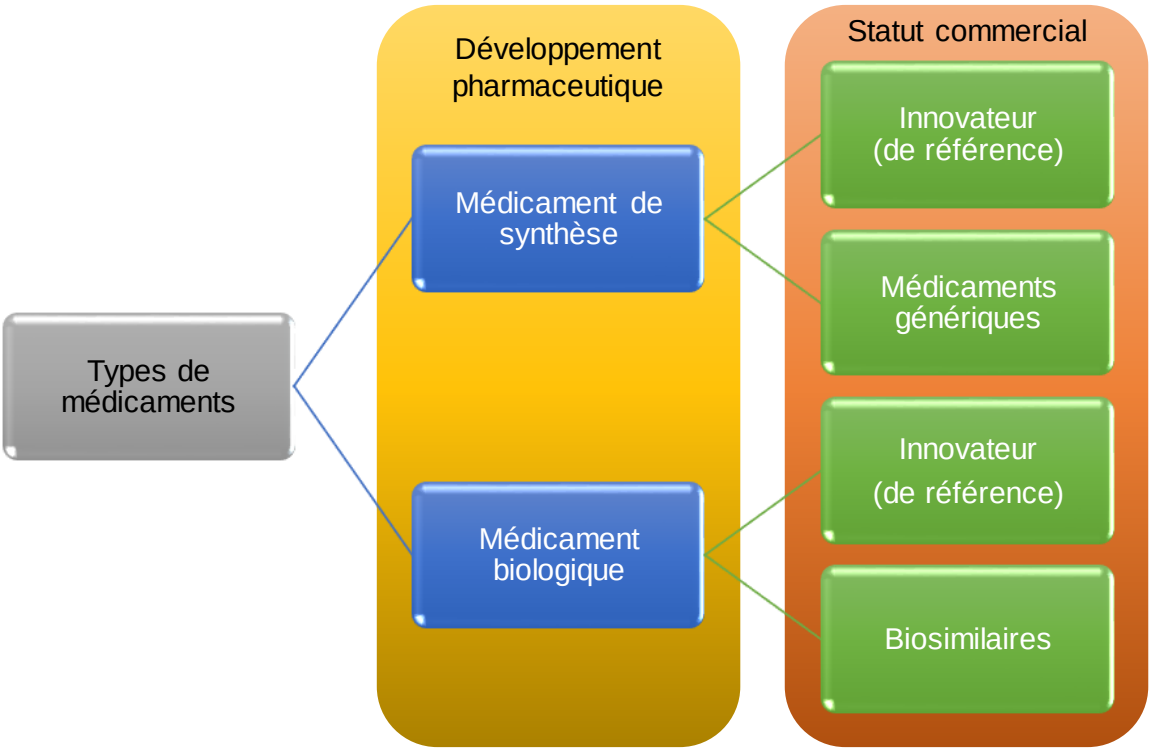


Figure 22. Types de médicaments et leur statut commercial respectif

D'un point de vue commercial, deux grandes familles de médicaments peuvent être mises en marché et devenir accessibles. Les médicaments innovateurs (ou « originaux ») et les médicaments génériques (Figure 22).[236] Les différences distinguant ces deux familles de médicaments sont d'ailleurs abordées plus en détails au Chapitre 5. Notons tout de même leur définition respective : le médicament dit « innovateur » contient un ou des composés actifs ayant été breveté(s) par son inventeur, généralement le fabricant du médicament. Il se distingue des autres produits par l'exclusivité relative à sa formule chimique, protégée par un brevet ayant une durée de 20 ans au Canada.[237] Il existe également des médicaments dits « génériques » que Santé Canada définit

comme « une reproduction d'un médicament d'origine ».[238] Les médicaments génériques peuvent être commercialisés après l'expiration du brevet du produit de référence. Ils contiennent les mêmes ingrédients médicinaux, en même quantité, et sont considérés équivalents au plan thérapeutique par rapport au médicament original. Cet élément est sujet à débat et fera d'ailleurs l'objet de l'hypothèse de cette thèse. Étant donné qu'ils sont plus récents, la plupart des médicaments biologiques sont encore protégés par leur brevet. Par contre, nous assistons depuis quelques années à la commercialisation de médicaments biologiques similaires (ou médicaments « biosimilaires »). Comme les médicaments génériques, les médicaments biologiques similaires sont commercialisés à la suite de l'expiration du brevet du médicament biologique innovateur. Par contre, ils ne sont pas considérés comme des médicaments génériques. Ils sont plutôt considérés comme des médicaments nouveaux (et non des copies) par la Loi et le règlement sur les aliments et drogues.[239, 240] Sans s'attarder sur les fins détails de leur processus d'homologation, il est intéressant de connaître que ce processus est plus complexe que celui des médicaments génériques, mais simplifié par rapport à celui des médicaments innovateurs de tous types. Les processus d'homologation des médicaments de synthèse innovateurs et génériques seront détaillés au Chapitre 5.

Loi canadienne sur la santé

Pierre angulaire du système de santé canadien, la Loi canadienne sur la santé est basée sur cinq principes :[241]

1. Universalité :
    a. Donnant droit à tous les résidents canadiens de recevoir des services de santé assurés par le régime de santé provincial;
2. Gestion publique :

   a. Prévoyant que le régime d'assurance santé d'une province ou d'un territoire soit géré sans but lucratif par une autorité publique (gouvernementale);
3. Accessibilité :
   a. Faisant en sorte qu'aucun obstacle financier ou autre contrainte n'entrave l'accès satisfaisant aux soins de santé requis, dispensés par un médecin et un hôpital;
4. Transférabilité :
   a. Permettant le paiement des coûts associés aux services de santé reçus par un citoyen canadien alors qu'il se trouve dans une autre province que celle où il est assuré, ou qu'il voyage à l'extérieur du pays;
5. Intégralité :
   a. Assurant l'ensemble des services médicaux requis offerts par les hôpitaux et les médecins.

Considérant ces aspects, particulièrement l'universalité et l'accessibilité, les citoyens canadiens n'ont pas à débourser pour consulter un médecin ou recevoir des soins urgents. Précisément au Québec, tous les citoyens doivent être assurés par un régime public ou privé de médicaments et n'ont qu'un coût minimal (raisonnable) à débourser pour leurs traitements pharmaceutiques réguliers.[242] La plupart des dépenses pharmaceutiques sont donc assumées par les assureurs privés et publics. L'une des solutions hautement privilégiées par les payeurs et soutenus par les autorités de santé (dont l'OMS et Santé Canada) pour favoriser l'accès aux médicaments est l'utilisation des médicaments génériques plutôt que les médicaments innovateurs, lorsqu'ils sont disponibles, puisque ces derniers sont moins dispendieux.[243-245] La substitution aux médicaments génériques est donc valorisée au Canada, comme ailleurs dans le monde.

Instances, lois et politiques québécoises

Tel que prévu par la Loi canadienne sur la santé, la gestion des régimes publics d'assurance maladie est décentralisée aux provinces. Ces dernières en sont maîtres et sont libres de créer leurs propres lois et règlements.[241] Ainsi, au Québec, le ministère de la Santé et des Services sociaux a créé la RAMQ (Figure 21), qui a pour mission d'administrer les régimes publics d'assurance maladie et médicaments en informant la population, en gérant l'admissibilité des citoyens, en rémunérant les professionnels de la santé et en assurant la confidentialité des informations obtenues.[246] De son côté, l'INESSS est responsable de la promotion de l'excellence clinique et de l'efficacité des ressources dans le secteur de la santé et des services sociaux. Tel que mentionné au Chapitre 3, l'INESSS évalue, entre autres, les avantages et les coûts des technologies, des médicaments et des différentes interventions utilisés pour soigner les patients du Québec. Des guides de pratiques cliniques sont issus de cette évaluation exhaustive, ainsi que des recommandations concernant la Liste des médicaments remboursés par la RAMQ, par exemple.[247] Les coûts des médicaments y sont d'ailleurs déterminés et assurent l'accessibilité au prix le plus bas possible. Les activités pratiquées tant par la RAMQ que par l'INESSS sont encadrées par plusieurs lois provinciales.[248-252] Du côté des soins directement apportés aux patients, notons que les pratiques des pharmaciens et des médecins sont aussi respectivement encadrées[250, 253] et soutenus par les ordres professionnels.[254-257]

D'autres instances québécoises, dont le Collège des Médecins du Québec,[258] l'Ordre des Pharmaciens du Québec[259] et l'Association québécoise des pharmaciens propriétaires,[260] peuvent influencer à différents niveaux les politiques pharmaceutiques (Figure 21), et ce, généralement via des représentations auprès du ministère de la Santé et des Services sociaux. Notons que les médecins et les pharmaciens sont des acteurs importants en ce qui a trait à l'accès aux médicaments, étant respectivement les prescripteurs et les dispensateurs. Les

autres professionnels de la santé ont peu (ou pas) d'influence sur les politiques associées aux médicaments proprement dits, bien que cela tende à changer de nos jours avec l'arrivée de la prescription infirmière.[261] Les autres instances canadiennes pouvant influencer les politiques pharmaceutiques nationales sont, entre autres, l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé,[262] l'Association des pharmaciens du Canada,[257] l'Association canadienne du médicament générique[263] et le regroupement Médicaments novateurs Canada (Figure 21).[264]

Assurabilité des médicaments au Québec

Depuis le 1er janvier 1997, tous les citoyens du Québec doivent obligatoirement être couverts par une assurance médicaments, soit par le régime public ou par l'un des régimes privés.[249, 265] Ceci est en accord avec la notion d'universalité de la Loi canadienne sur la santé.[241] La couverture offerte par la RAMQ vise : 1) les personnes âgées de 65 ans et plus, 2) celles bénéficiant d'une aide financière de dernier recours (aide sociale) ou 3) toutes autres personnes, de tous âges, n'étant pas admissibles à un régime d'assurance collective (régime privé).[249] La méthode du prix le plus bas assure un contrôle des coûts des médicaments à la province de Québec en s'assurant que les produits pouvant être inscrits à la Liste de la RAMQ,[54] et ainsi admissibles pour un remboursement au patient, ont été garantis au prix de vente le plus bas par le fabriquant.[252] Ainsi, cela concerne les médicaments novateurs dont le brevet est expiré et les options génériques subséquentes. Plusieurs événements ont jalonné l'histoire des politiques pharmaceutiques au Québec. Voyons comment ces événements ont influencé le marché des médicaments innovateurs et génériques, de nos ancêtres à notre ère.

4.2 Historique des politiques québécoises affectant le marché des médicaments

C'est en 1879, à Toronto, qu'était fondée la première entreprise pharmaceutique canadienne fabriquant des médicaments innovateurs (Tableau 1).[266] Quelques années plus tard, en 1887, la première succursale pharmaceutique étrangère (américaine) s'établissait à Windsor : Parke, Davis and Company, contournant ainsi la Loi frontalière de l'époque qui interdisait aux fabricants internationaux de faire concurrence aux fabricants canadiens. En 1909, le gouvernement fédéral a rendu obligatoire l'enregistrement des médicaments innovateurs par l'application de la Loi sur les préparations pharmaceutiques ou médicaments brevetés. Cette loi ou ses applications ont été amendées à maintes reprises par la suite, généralement en faveur du marché des médicaments innovateurs (années répertoriées : 1923, 1965, 1969, 1983, 1987, 1993, 2001 et 2014).[228, 266, 267] En 1914, les fabricants de médicaments innovateurs se regroupaient pour former le Regroupement des Compagnies de recherche pharmaceutique du Canada, maintenant nommée Médicament innovateurs Canada.[264] Quelques années plus tard, le gouvernement fédéral rendait obligatoire l'homologation des médicaments par l'application de la Loi canadienne sur les aliments et les drogues, établie en 1920.[268] Le déplacement de la préparation des médicaments en usine, dans les années 1940, a permis une transformation majeure du marché pharmaceutique : les médicaments étaient désormais produits en quantité massive à des prix beaucoup plus bas.[266]

Les premiers médicaments génériques ont été commercialisés vers les années 1970. À cette période, les politiques pharmaceutiques canadiennes et québécoises favorisaient davantage le marché du médicament innovateur, reconnaissant les avancements en santé, la création d'emploi et le dynamisme économique qu'il apportait nationalement.[269] Toutefois, en 1993, la Loi C-91 a été créée en faveur du marché des médicaments génériques, permettant aux fabricants de médicaments génériques d'appliquer pour l'homologation de leurs

produits auprès de Santé Canada jusqu'à six mois avant l'expiration du brevet du produit équivalent innovateur.[228, 266, 267] De plus, les fabricants sont depuis autorisés à emmagasiner leurs produits génériques pour être prêts à entrer sur le marché en force dès le que brevet du médicament innovateur de référence vient à échéance. Depuis les années 2000, malgré certaines initiatives québécoises visant à protéger le marché des médicaments innovateurs, les emplois et les revenus reliés à cette industrie,[269, 270] le marché des médicaments génériques a le vent dans les voiles. Par ailleurs, de plus en plus de médicaments innovateurs arrivent à l'expiration de leurs brevets et les fabricants de produits génériques peuvent ainsi commercialiser leurs produits homologués. Le nombre de compagnies génériques et de fabricants à contrat a d'ailleurs pratiquement doublé entre 2005 et 2012, alors que le nombre de grandes multinationales pharmaceutiques ayant pied à terre au Québec est demeuré le même.[271] Depuis 2010, les objectifs gouvernementaux sont davantage orientés vers la réduction des coûts en santé et favorisent le remboursement des médicaments génériques.[272]

Tableau 3. Événements ayant marqué le marché des médicaments innovateurs et génériques au Canada, avec un accent sur le Québec

Année	***Événements***
1847	*Fondation du Collège des médecins du Québec.*[254]
1870	*Fondation de l'Ordre des pharmaciens du Québec.*[255]
1879	*Fondation de la première entreprise pharmaceutique canadienne (E. B. Shuttleworth).*[266]
1887	*Établissement de la première firme pharmaceutique étrangère au Canada.*[266]
1907	*Fondation de l'Association des pharmaciens du Canada.*[257]
1909	*Loi sur les préparations pharmaceutiques ou médicaments brevetés : enregistrement des produits médicinaux obligatoires.*[268]
1914	*Fondation des Compagnies de recherche pharmaceutique du Canada (Rx&D).*[267]
1919	*Établissement du Ministère de la Santé au sein du gouvernement canadien.*[268]
1920	*Loi sur les aliments et drogues : l'enregistrement des médicaments devient obligatoire.*[268]
1923	*Amendement à la Loi sur les brevets pour délivrer des licences aux fabricants de médicaments innovateurs au Canada.*[228, 267]
1939	*Premier amendement à la Loi sur les aliments et drogues : recours limitant la vente de médicaments.*[266]
1947	*Second amendement à la Loi sur les aliments et drogues : règlements créés.*[268]
1951	*Troisième amendement à la Loi sur les aliments et drogues : une fiche signalétique du médicament à commercialiser doit être soumise à Santé Canada (à l'époque Santé et Bien-être social Canada).*[266, 268]
1963	*Incident de la thalidomide : médicament administré aux femmes enceintes entraîne des effets tératogènes.*[266, 268]
1963	*Fondation de l'Association canadienne du médicament générique.*[256]

1963	*Projet de loi C-102 : homologations obligatoires avec preuves d'efficacité à fournir lors de la demande d'avis de conformité.*[266, 268]
1964	*Commission Hall : étude systématique du système de santé canadien et recommandations.*[273]
1965	*Commission Harley : enquête sur le prix des médicaments et recommande de modifier la Loi sur les brevets pour rendre obligatoire les licences destinées à l'importation de médicaments brevetés (sera amendé en 1969).*[256]
1967	*Commission Castonguay-Nepveu : recommande la mise en place d'un régime d'assurance maladie complet et universel pour tous les citoyens québécois.*[273]
1968	*Loi sur les soins médicaux : partage des coûts entre le gouvernement fédéral et provincial.*[273]
1969	*Loi 30 créant la Régie de l'assurance maladie du Québec.*[268]
1969	*Loi C-102 : obligation d'obtenir une licence pour l'importation de produits pharmaceutiques brevetés.*[228, 267] *Les compagnies génériques peuvent importer un ingrédient médicinal breveté pour reconstituer un produit générique et le commercialiser avant la fin du brevet du produit de marque en vigueur au Canada.* *Élimination de la période d'exclusivité de 17 ans et compensation aux détenteurs de brevets par un système de redevances.*[256]
1970	*Implantation et entrée en vigueur de la Régie de l'assurance maladie du Québec.*[273]
1970	*Émergence des premiers médicaments génériques canadiens.*[266]
1983	*Révision de l'article 41 de la Loi sur les brevets.*[228, 267]
1984	*Commission Eastman : enquête sur l'industrie pharmaceutique.*[228, 256, 267]
1984	*La compagnie GlaxoSmithKline envoie une lettre aux médecins canadiens leur mentionnant « Docteur, sauvez une vie demain. Écrivez 'Ne pas substituer' aujourd'hui ».*[256]
1987	*Loi C-22 :*[228, 266, 267] *modifie la Loi sur les brevets en réduisant les obligations d'homologations obligatoires pour les produits brevetés importés.* *Établissement du terme des brevets à 20 ans (effectif en 1989).*[228]

	Crée le Conseil d'examen du prix des médicaments brevetés (CEPMB).
1988	*Premier Code de pratiques de commercialisation lancé par Rx&D (éthique)*[267]
1993	*Loi C-91 :*[228, 266, 267] *modifie la Loi sur les brevets par l'abolition des homologations obligatoires pour l'importation des médicaments brevetés. Les compagnies génériques ne peuvent plus importer un ingrédient médicinal breveté pour reconstituer un produit générique avant la fin du brevet du produit de marque en vigueur au Canada. En échange, les compagnies pharmaceutiques s'engagent à investir 10 % de leurs profits dans la recherche et le développement au Canada.* *La loi C-91 permet aussi aux fabricants de médicaments génériques d'appliquer pour l'homologation et stocker six mois de produits en vue de la commercialisation avant l'expiration du brevet du produit de marque.*[228]
1993	*L'homologation d'un produit générique ne peut pas être émise avant la fin du brevet du produit de marque.*[13]
1994	*Création de la règle des 15 ans : remboursement du médicament innovateur pendant 15 ans même si un médicament générique moins dispendieux apparaît sur le marché.*[256]
2001	*Loi S-17 : Loi modifiant la loi sur les brevets pour se conformer à tous les aspects de l'Accord sur les droits de propriété intellectuelle qui touchent au commerce.*[267]
2003	*Lancement du Code de déontologie destiné aux organismes médicaux responsables des activités d'éducation continue et des communications pharmaceutiques (régulièrement mis à jour par la suite).*[267]
2004	*Régime canadien d'accès aux médicaments.*[267]
2007	*Politique du médicament confirmant que l'industrie de la recherche pharmaceutique renforce l'économie québécoise et améliore la santé de la population.*[267, 270]
2009	*Stratégie biopharmaceutique québécoise : création d'un forum permanent entre le gouvernement et l'industrie de la recherche pharmaceutique.*[267, 269]
2011	*Le Conseil du médicament devient l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).*[247]

2012	*Abolition de la règle des 15 ans.*[256]
2013	*Amendement de l'entente économique entre le Canada et l'Union européenne pour le libre-échange commercial.*[256]
2014	*Signature de l'Accord économique et commercial global entre l'Union européenne et le Canada, ajoutant deux ans de vie aux brevets.*[266]
Depuis 2015	*Nombreuses mesures d'économie concernant les médicaments au Québec.*[272, 274, 275]

Orientations pharmaceutiques actuelles au Québec

Au cours des dernières années, et même, au cours des derniers mois, plusieurs décisions politiques ont influencé le marché des médicaments au Québec. Les plus récents changements ont débuté avec la mesure d'économie implantée par le ministre de la santé et des services sociaux, en février 2015 (et mise en application en juin 2015).[272] Cette nouvelle règle visait à réaliser d'importantes économies en restreignant la portée de la mention « *Ne pas substituer* », une mention qui pouvait jusqu'alors être apposée sur l'ordonnance de médicaments pour éviter que la marque de médicament prescrite par le médecin ne soit changée pour une autre, équivalente. L'effet escompté était de privilégier autant que possible le recours initial aux médicaments génériques ainsi que les substitutions du médicament innovateur au générique, une mesure dont les économies étaient estimées à 40 millions de dollars.[272] Deux ans et demi plus tard, nous ne connaissons pas encore si cette mesure a eu l'impact financier escompté.

À l'été 2017, le même ministre de la Santé et des Services Sociaux a négocié une entente avec le président de l'Association canadienne des médicaments génériques. Toujours dans le but de réduire les coûts associés aux médicaments, une entente de principe visant une économie annuelle de 37,5% (300 millions / 800 millions) sur les médicaments génériques assurés par le régime public d'assurance médicaments, pour les cinq prochaines années, a été conclue.[243] Cette proportion se traduit concrètement par une économie de 1,5 milliard de dollars pour l'ensemble des cinq années visées par l'entente, et ce, pour les génériques inscrits sur la liste de médicaments de la RAMQ. L'issue de cette entente a permis d'éviter le recours aux appels d'offre permis dans le cadre de la Loi visant à réduire le coût de certains médicaments couverts par le Régime général d'assurance médicaments,[276] créée en 2016 par le ministre de la Santé et des Services Sociaux.

Entre ces deux événements, se tenaient en parallèle, d'intenses négociations entre le ministre de la Santé et des Services Sociaux et l'Association québécoise des pharmaciens propriétaires, impliquant les honoraires professionnels et les allocations (ristournes) reçus de la part des fabricants de médicaments génériques avec qui ils transigent.[277] Ainsi, depuis janvier 2017, les pharmaciens propriétaires se voyaient prélever d'importantes sommes d'argent sur leurs honoraires par le ministère de la santé et des services sociaux en échange du déplafonnement des allocations reçus par les fabricants de médicaments génériques. En juillet 2017, le ministre de la santé et des services sociaux s'est entendu avec les membres de l'Association québécoise des pharmaciens propriétaires et annonça le rétablissement du plafond de 15% de ristournes, comme par le passé.[274, 278] L'effet escompté de ce plafonnement est la mise en place de conditions favorables à l'obtention de baisses de prix de la part des fabricants de médicaments génériques, le tout allant de pair avec la négociation sur les prix des médicaments génériques ayant eu lieu simultanément.[275]

Un exemple

Le contexte actuel des politiques pharmaceutiques et de l'accès aux médicaments au Québec est complexe et de nombreux éléments peuvent affecter, directement et indirectement, les coûts associés aux médicaments (Figure 23). Voici un exemple pour un patient assuré par le régime public d'assurance médicaments qui consulte son médecin dans une clinique médicale et reçoit une ordonnance.[253] Avant qu'un patient ait accès à son médicament d'ordonnance en pharmacie communautaire, de nombreuses étapes doivent être franchies et ce, bien au-delà de la fabrication dudit médicament. Une fois que Santé Canada [268] a homologué le médicament, le fabricant commercialise son produit, qui devra être jugé favorablement par l'INESSS,[222] qui recommandera au ministre de la Santé et des Services Sociaux de l'inclure à la liste de médicaments assurés par la RAMQ.[54] Ensuite, le fabricant vendra directement son médicament à une pharmacie

communautaire[260] ou encore, via un distributeur centralisé. Le patient assuré par le régime public d'assurance médicaments paiera une fraction du prix du médicament (ainsi qu'une fraction des honoraires du pharmacien), puis pourra recevoir son médicament. En parallèle, la RAMQ, assureur du patient, rembourse la pharmacie communautaire pour la portion assurée du médicament délivré.[242] Si le médicament fait l'objet d'une entente de ristournes avec le fabricant, ce dernier peut octroyer une allocation allant jusqu'à 15% des ventes du médicament, à la pharmacie.[274] Le pharmacien reçoit également des honoraires de la RAMQ (dont une fraction est payée par le patient) pour les services pharmaceutiques rendus.[279] Enfin, le gouvernement provincial perçoit des impôts sur les revenus issus des pharmacies communautaires, des distributeurs et des fabricants de médicaments, une fois les dépenses d'opérations commerciales déduites.[280]

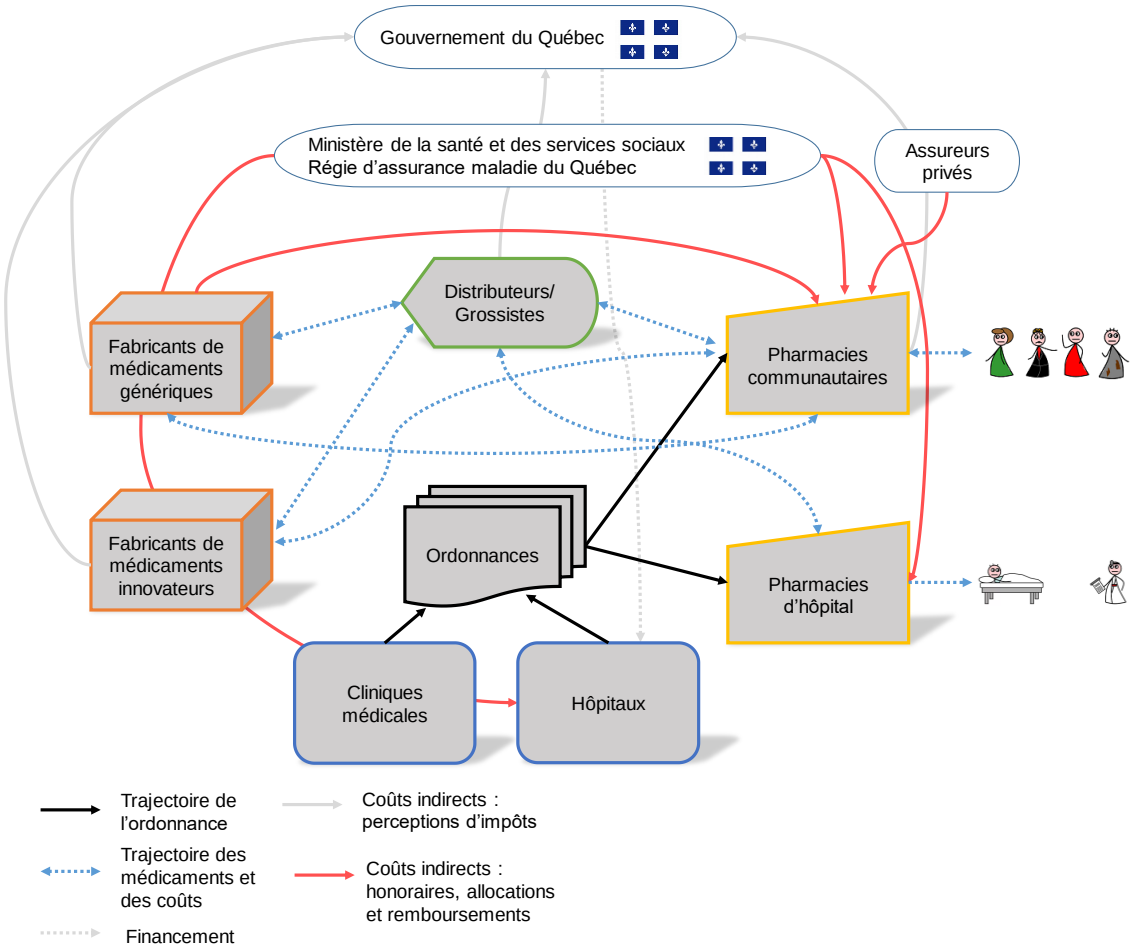


Figure 23. Trajectoire des prescriptions, des médicaments et des coûts y étant associés

Reproduction autorisée des personnages par Olivier Bernard©[281]

Conclusion du Chapitre 4

Au Québec, l'accès aux médicaments est garanti par les politiques pharmaceutiques nationales et provinciales. Les instances gouvernementales encouragent fortement l'usage rationnel des médicaments par différentes mesures économiques. L'utilisation des médicaments génériques est actuellement l'un des meilleurs moyens pour engendrer des économies d'échelle, tant pour les patients que pour les régimes publics et privés d'assurance médicaments. Le contexte

dynamique des dernières années au Québec favorise définitivement l'initiation et la substitution aux médicaments génériques. Il est donc pertinent de se questionner sur les différences entre les médicaments génériques et innovateurs, car bien qu'ils soient jugés aussi efficaces et sécuritaires par les autorités de santé dans le monde, les études scientifiques ne sont pas unanimes quant à leur innocuité.[282-285]

Chapitre 5. Article « Médicaments génériques et médicaments originaux : Faire la différence »

Publié dans Perspective infirmière, 2016. 13(5) : p. 39-47.

Auteurs : Jacinthe Leclerc, B.Sc. Inf., M.Sc., Claudia Blais, Ph.D., Line Guénette, B.Pharm., Ph.D. et Paul Poirier, M.D., Ph.D.

Modifications entre la version intégrée de l'article et sa version publiée :
Certaines phrases ont été déplacées par rapport à la version éditée et publiée, pour répondre aux normes de format de la thèse et faciliter la compréhension et la lecture.

Devis : Revue de littérature faisant l'objet d'une activité de formation continue pour tous les membres de l'Ordre des Infirmières et Infirmiers du Québec

Rôles exacts dans la préparation de l'article :

- Auteur principal : **Jacinthe Leclerc**
- Conception, organisation et exécution de la revue de littérature : **Jacinthe Leclerc**
- Écriture de la première version du manuscrit : **Jacinthe Leclerc**
- Conception et préparation des graphiques, tableaux et figures : **Jacinthe Leclerc**
- Révision du manuscrit : Claudia Blais, Line Guénette et Paul Poirier
- Écriture des versions révisées et soumises : **Jacinthe Leclerc**
- Corrections des épreuves : **Jacinthe Leclerc**

Médicaments génériques et médicaments originaux : Faire la différence

Auteurs **:** Jacinthe Leclerc, RN, MSc [1,2,3], Claudia Blais, PhD [1,2], Line Guénette, BPharm, PhD [2,4] and Paul Poirier, MD, PhD [2,5]

[1] Bureau d'information et d'étude en santé des populations, Institut national de santé publique du Québec;

[2] Faculté de Pharmacie, Université Laval;

[3] Département des sciences infirmières, Université du Québec à Trois-Rivières;

[4] Axe Santé des populations et pratiques optimales en santé, Centre de recherche du CHU de Québec;

[5] Centre de recherche, Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec.

Auteur de correspondance

Jacinthe Leclerc, BSc Inf, MSc,
Professeure adjointe, Université du Québec à Trois-Rivières
Candidate au doctorat en sciences pharmaceutiques – pharmaco-épidémiologie, Université Laval et Institut national de santé publique du Québec
3351, boul. des Forges
Trois-Rivières (Québec) G9A 5H7
1-800-365-0922 poste 3437
jacinthe.leclerc@uqtr.ca

Questions d'introduction

Qu'est-ce qui les distingue? Quelles sont les étapes d'homologation des médicaments au Canada? Comment le remplacement d'un médicament d'origine par un générique peut-il modifier la thérapie d'un patient?

Objectifs pédagogiques

Quelles sont les différences entre médicaments originaux et médicaments génériques. Qu'en est-il de leur biodisponibilité? Sont-ils vraiment bioéquivalents? Cet article contribue à améliorer la pharmacovigilance infirmière en comparant les processus d'homologation des médicaments originaux et génériques tout en expliquant les concepts de base de la pharmacocinétique.

Mise en situation (début)

Depuis une dizaine d'années, M. Tremblay, 75 ans, souffre d'hypertension artérielle (> 140/90 mm Hg) contrôlée grâce à un antihypertenseur de marque originale. Lors de son dernier renouvellement, il remarque que ses pilules ne sont plus de la même couleur. Le pharmacien lui explique qu'il s'agit d'un médicament générique moins dispendieux qui contient les mêmes ingrédients. Quelques jours plus tard, M. Tremblay a un étourdissement et chute. Infirmière assignée au triage à l'urgence, vous le recevez et procédez à son évaluation. Il associe ses symptômes au récent remplacement de ses pilules par une version générique. Il vous demande si cela est possible. Qu'en pensez-vous? Les médicaments génériques sont-ils réellement identiques aux originaux?

Suite à l'évaluation de M. Tremblay, il semble que sa chute ait possiblement été causée par une hypotension artérielle. Vous aviez d'ailleurs noté que sa pression était de 100/80 mm Hg au triage. En supposant que le remplacement par la version générique soit en cause, que proposerez-vous?

Introduction

Santé Canada définit un médicament comme une drogue servant à diagnostiquer, traiter, atténuer ou prévenir une maladie.[1] Un médicament peut aussi servir à restaurer, corriger ou modifier des fonctions organiques. Dans le marché canadien comme ailleurs dans le monde, il y a des médicaments dits « originaux » dont le composé actif innovateur a été breveté par son inventeur. Ils se distinguent des autres produits par l'exclusivité relative à leur formule chimique. Il existe également des médicaments dits « génériques » que Santé Canada définit comme « une reproduction d'un médicament d'origine ».[2] Les médicaments génériques peuvent être commercialisés après l'expiration du brevet du produit de référence. Ils contiennent les mêmes ingrédients médicinaux et sont considérés équivalents au plan thérapeutique.[3] Toutefois, ils se distinguent du médicament d'origine entre autres par leur nom, la composition de leurs ingrédients non médicamenteux et l'homologation faite par Santé Canada. Ils sont aussi moins dispendieux. Dans leur pratique, les infirmières administrent aux patients des médicaments originaux et génériques. Il importe qu'elles puissent les distinguer si des changements cliniques surviennent dans l'état de santé d'un patient après une substitution.

Le nom

Un médicament original, aussi nommé médicament d'origine, de marque, novateur ou de référence, se définit comme un produit breveté et innovateur par sa formulation ou sa classe thérapeutique. Un médicament générique, quant à lui, est un produit pharmaceutique dont l'ingrédient actif est la copie d'une molécule innovatrice. Il est fabriqué par un promoteur après l'expiration du brevet de la molécule originale.[1] Plusieurs versions génériques d'un médicament d'origine peuvent être commercialisées.

Les ouvrages de référence comme le *Compendium of Pharmaceuticals and Specialities* (CPS), les bases de données des produits pharmaceutiques[2] ou la liste des médicaments assurés par le régime général d'assurance médicaments de la RAMQ[4] utilisent plusieurs dénominations (Tableau 1).

Le nom commercial

Aussi appelé marque de commerce, nom de marque ou nom de spécialité, le nom commercial est un nom enregistré portant généralement le symbole ® dans la documentation et la publicité. Il doit être approuvé par Santé Canada.[5] Coumadin®, Diovan® ou Cordarone® sont des exemples de marques de commerce choisies par les sociétés les ayant commercialisées. Ces noms sont réservés et ne peuvent être repris par d'autres. Ils peuvent varier d'un pays à l'autre. Par exemple, un biphosphonate intraveineux composé d'acide zolédronique est nommé Aclasta® au Canada et Reclast® aux États-Unis. Enfin, un nom commercial est facile à retenir pour des raisons de marketing.

Le nom générique ou la dénomination commune internationale (DCI)

Attribué par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) à la suite d'une demande déposée par le fabricant, le nom générique ou DCI identifie la ou les substances actives contenues dans le médicament.[6] Mentionnons par exemple la warfarine sodique, le valsartan ou l'amiodarone. Reconnue mondialement, la DCI est identique dans tous les pays.

Les fabricants de médicaments génériques intègrent fréquemment la DCI dans le nom commercial de leurs produits (ex. : Apo-valsartan®, Gen-amiodarone®, etc.). Il y a donc une différence entre « nom générique » et « médicament générique ».

Le nom chimique

Cette désignation est plus complexe que celle des noms commerciaux ou génériques. Le nom chimique correspond à la formule chimique de l'ingrédient actif, soit l'ingrédient médicamenteux. Pour le valsartan par exemple, ce nom est « *(S)-N-valeryl-N-([2'-(1H-tetrazol-5-yl) biphenyl-4-yl] methyl)-valine* ».[7] On le retrouve dans la monographie du médicament. Il demeure le même tant pour les originaux que pour les génériques.

En résumé, tous les médicaments ont un nom commercial qui leur est propre. Tous ont aussi un nom chimique (formule) et un nom générique appelé aussi DCI qui indique leur substance active. La DCI apparaît dans le nom commercial de nombreux médicaments génériques, soit telle quelle ou avec un préfixe désignant la compagnie (« Apo » pour Apotex inc., « Mylan » pour Mylan Pharmaceuticals ULC), ou encore avec un suffixe précisant la dose (Simvastatin-10® de la compagnie Pro Doc Limitée).

Les brevets

Selon les ententes internationales, le droit de propriété intellectuelle protège toute nouvelle invention et accorde à ses créateurs un pouvoir exclusif de fabrication et de commercialisation dans le pays où un brevet a été délivré, et ce, pour une durée de 20 ans à partir de la date de demande du brevet.[8, 9] Tous les médicaments contiennent au moins un ingrédient actif capable de provoquer une action pharmacologique dans le but de révéler un diagnostic, de guérir, d'atténuer, de traiter ou de prévenir une maladie chez l'humain ou chez l'animal.[2] Aussitôt découvert par un fabricant, l'ingrédient actif d'un médicament original est breveté et ce, bien avant d'être testé sur les humains, donc bien avant sa mise en marché.

Au Canada, les brevets de nouvelles molécules ou composés médicamenteux sont enregistrés au *Bureau des médicaments brevetés et de la liaison*. Débute ensuite le processus d'homologation par Santé Canada. La démarche peut prendre de huit à dix ans avant que la nouvelle molécule soit approuvée et commercialisée. Durant cette période, le promoteur doit fournir des preuves relativement à son efficacité et à son innocuité. Au moment où la molécule est offerte aux citoyens, il ne reste qu'une douzaine d'années au droit exclusif de commercialisation accordé au développeur.

La composition

Le fabricant de médicament générique, quant à lui, attend que le brevet du médicament original expire avant de pouvoir acheter son ingrédient actif ou encore le reproduire en laboratoire afin de l'inclure à un produit commercialisable qui sera considéré équivalent au médicament original.[10]

Dans ce cas, la formule chimique de l'ingrédient actif doit être en tous points identique à celle du médicament original.[3] Seuls les ingrédients non médicamenteux comme les agents de conservation, les colorants ou les produits de remplissage peuvent différer.[3, 11] Étant considérés inactifs, ces ingrédients sont documentés mais non réglementés.[12] Leur concentration et leur nature dans le médicament original et dans le médicament générique peuvent donc varier grandement (voir tableau 2).

De plus, une formule chimique identique de la substance active ne garantit pas que le processus de synthèse du médicament sera identique. Ce processus est propre à chaque fabricant. Ainsi, la forme finale de l'ingrédient actif, ou de la pilule,

peut différer. Par exemple, la solidité d'un comprimé influence sa dissolution et son absorption et peut entraîner des écarts sur le plan pharmacocinétique.[13]

Les médicaments pseudo-génériques

Il arrive que la version générique, y compris ses ingrédients non médicamenteux, soit identique à l'originale, voire produite dans la même usine. On parle alors de « pseudo-générique » ou d'« ultra-génériques ».[14] Deux exemples de ces médicaments « pseudo-génériques » sont la digoxine en comprimés de la compagnie Pharmascience Inc. (pms-DIGOXIN®) et le salbutamol en vaporisation dosée de la compagnie Sanis Health Inc. (Salbutamol HFA®). Leur composition respective est identique à celle de leur produit de référence, soit le Lanoxin® et le Ventolin®. Selon leurs monographies spécifiques, seul le nom de la compagnie apparaissant sur le comprimé est modifié pour désigner celle qui les commercialise.[15-18] Les emballages peuvent toutefois différer et bien sûr, le coût.

L'homologation

L'homologation se définit notamment comme l'action de déclarer quelque chose, ici un médicament, conforme aux règlements en vigueur.

Le médicament d'origine

Depuis la tragédie reliée aux effets tératogènes de la thalidomide au début des années soixante, les autorités réglementaires ont resserré les exigences concernant l'approbation de nouveaux produits pharmaceutiques (Figure 1, Figure 2 et Encadré 1).[19, 20]

La thalidomide, anciennement prescrite comme antiémétique, a causé de sévères anomalies congénitales à des bébés nés de femmes qui en avaient consommé pendant leur grossesse. Depuis, les sociétés doivent fournir davantage de preuves relativement à l'innocuité et à l'efficacité de leur produit avant de parvenir à l'étape 5 où leur produit est homologué et obtient un numéro d'identification (Encadré 1). [21, 22]. Bien que ces exigences augmentent les délais et les coûts, elles assurent une meilleure sécurité aux patients.[8, 23, 24]

Le médicament générique

Au Canada, les lignes directrices intitulées *Conduite et analyse des études de biodisponibilité comparatives* et *Normes en matière d'études de biodisponibilité comparatives : Formes pharmaceutiques de médicaments à effet systémique* dictent administrativement les preuves d'équivalences biologiques que les promoteurs de médicaments génériques doivent fournir pour recevoir leur homologation.[10, 25]

Les étapes

Puisqu'ils arrivent plusieurs années après le produit novateur, les génériques n'ont pas à franchir toutes les étapes d'homologation. Avant d'être commercialisés, ils devront se conformer à l'une des sections de l'étape 2 et aux étapes 3 à 6 (Encadré 1).[10]

Aussi, les études cliniques pour un médicament générique sont conduites sur un petit nombre de sujets en bonne santé. Elles s'apparentent à une version allégée des études de *phase I* requises pour les homologations de produits novateurs.

Les études *in vitro* comprennent notamment des profils comparatifs de dissolution. C'est au moment des études *in vivo* que seront considérés bioéquivalents les produits dont la forme pharmaceutique (ex. : orale) et la quantité d'ingrédients

médicinaux (ex. : teneur en mg) sont identiques. Les sociétés devront démontrer que la copie produite est équivalente au médicament original par des études comparatives de biodisponibilité.

Il convient ici de définir certains termes pharmacologiques. La *pharmacocinétique* se définit comme la façon dont le corps absorbe, distribue, métabolise et excrète les médicaments.[26] C'est, en d'autres termes, ce que le corps fait au médicament. Ceci est différent de la *pharmacodynamie*, qui est l'étude de l'action du médicament et indirectement de sa puissance. C'est donc le contraire, soit ce que le médicament fait au corps.

La *biodisponibilité* mesure la fraction du médicament atteignant la circulation sanguine sous sa forme initiale, soit le degré de passage et de vitesse, peu importe la voie d'administration.[27, 28]

En mesurant la quantité du médicament qui atteint la circulation sanguine et la vitesse à laquelle elle l'atteint, la biodisponibilité évalue la partie « absorption » de la pharmacocinétique. Ces données sont la pierre angulaire des normes encadrant l'équivalence des médicaments génériques avec le produit d'origine.

Des dosages sériques en série de la substance, effectués le plus souvent après l'administration d'une dose unique à jeun, permettent de calculer trois paramètres pharmacocinétiques selon la concentration plasmatique de l'ingrédient actif (Figures 3 et 4) :[10]

1. l'aire (ou surface) sous la courbe (ASC) : *Area under the curve, (AUC)*,
2. la concentration maximale (C_{max}), et
3. le temps nécessaire qu'il faudra pour atteindre la concentration maximale (T_{max}).

L'AUC_T et la C_{max} sont les paramètres qui serviront à déterminer la bioéquivalence entre deux produits.[10] Les valeurs moyennes obtenues avec le produit générique

(numérateur) sont comparées à celles du produit original (dénominateur),[10, 29] le tout nous fournissant un *ratio* estimé, nommé aussi *moyenne relative*.

Pour plus de justesse, un *intervalle de confiance à 90 %* (IC 90 %) de ce ratio est calculé. Statistiquement, cela signifie que nous sommes confiants à 90 % que le ratio réel se trouve à l'intérieur des valeurs minimales et maximales calculées de l'intervalle de confiance. Au Canada, pour qu'un produit générique soit considéré bioéquivalent au produit original, l'IC 90 % du ratio d'AUC_T doit être compris entre 80 et 125 % inclusivement, et le ratio des C_{max} doit être compris entre 80 et 125 % inclusivement.[10] Les exigences sont donc plus strictes pour l'AUC_T (IC 90 % du ratio) que pour la C_{max} (ratio seulement) (voir Figures 3 et 4).

On détecte donc des différences entre les biodisponibilités relatives en comparant les moyennes d'AC_T et de C_{max} du produit à l'essai (générique) par rapport au produit de référence (original). Si la C_{max} et l'AC_T présentent un ratio de 1 (ou 100 %), cela signifie qu'il n'y a aucune différence clinique entre les biodisponibilités des médicaments générique et original. Si l'IC 90 % chevauche la valeur de 1 (ex. : 0,87 à 1,12), il n'y a pas de différence statistique entre les biodisponibilités des deux produits.

L'index thérapeutique étroit

Les médicaments génériques à dose critique (ou index thérapeutiques étroits) sont des produits pour lesquels une légère différence de dose ou de concentration sérique peut être toxique. Par exemple, un médicament dont la dose minimale thérapeutique est de 10 mg/jour pourrait être toxique à partir de 18 mg/jour. Ainsi, le patient qui prendrait deux comprimés par inadvertance excéderait la dose minimale toxique et pourrait ressentir de graves effets secondaires.[30]

Les normes canadiennes de biodisponibilité comparative pour les médicaments génériques à dose critique sont plus sévères. Elles s'appliquent aux médicaments contenant les ingrédients actifs suivants : cyclosporine, digoxine, flecaïnide, lithium, phénytoïne, sirolimus, tacrolimus, théophylline et warfarine.[10] Pour ces médicaments, l'IC 90 % du ratio de la dernière concentration quantifiable (AUC_T) du produit à l'essai par rapport à celui de référence doit être compris entre 90 et 112 % inclusivement au lieu de 80 et 125 %.[10] L'évaluation des concentrations maximales (C_{max}) est également plus sévère (voir Figure 4).

Ces distinctions propres aux médicaments à index thérapeutique étroit ne sont pas en vigueur aux États-Unis. Depuis plusieurs années, des efforts sont apportés pour qu'ils rejoignent les normes canadiennes et européennes.[30-32]

Des exemples

Notons que les médicaments génériques, réguliers ou à index thérapeutique étroit, ne sont comparés qu'aux produits originaux et non entre eux. Aucun barème de biodisponibilité comparative n'est exigé alors qu'ils sont pourtant tous considérés équivalents.

Il est donc possible qu'un patient remplace un médicament original (Atacand® 32 mg, AUC_T à 2523,5 ng/mL) par un générique relativement moins biodisponible (Sandoz Candesartan® 32 mg, AUC_T à 2334,5 ng/mL). Le résultat observé de la version générique comparé à celui de la version originale présente un ratio de 0,93 (2334,5 ng/mL / 2523,5 ng/mL = 0,93, ou 93 %), et un IC 90 % de 0,88 à 0,97. Selon les études de biodisponibilité comparative, cela signifie que la version de Sandoz Candesartan est cliniquement 7 % moins biodisponible que la version originale. Par ailleurs, le fabricant ayant conduit l'étude est confiant à 90 % que ce ratio estimé se situe entre les bornes de 88 % et 97 %, ce qui veut dire que le générique est également statistiquement plus faible que l'original.[33] Théoriquement, cela pourrait en réduire la puissance.

L'inverse est également possible si la concentration maximale du médicament générique est supérieure à celle de l'original, par exemple la C_{max} du générique Ran-valsartan® (4417,0 ng/mL) comparativement à celle de l'original Diovan® (3966,8 ng/mL) [ratio de C_{max} de 1,11, IC 90 % : 0,99-1,25]. Selon l'étude de biodisponibilité comparative, cela signifie que la version de Ran-valsartan est 11 % plus biodisponible que la version originale. Le fabricant ayant conduit l'étude est confiant à 90 % que ce ratio estimé se situe entre les bornes de 99 % et 125 %.[34] Théoriquement, cela pourrait augmenter la puissance.

Il peut aussi arriver qu'un patient passe d'un médicament original à une version générique plus comparable au plan de la biodisponibilité. Par exemple, la C_{max} du générique Mylan-valsartan® (6,08 µg/mL) est similaire à celle du valsartan original (Diovan®) (5,79 µg/mL), le ratio étant de 1,05, donc cliniquement plus fort de 5 %, mais statistiquement similaire car il chevauche le 1 (IC 90 % : 0,93-1,18).[35] Ceci ne devrait théoriquement pas avoir d'impact clinique sur le patient.

Commentaires

Les études de biodisponibilité comparative sont menées sur un petit nombre de sujets (n < 50), ce qui rend les valeurs relatives de biodisponibilité plus sensibles aux écarts. C'est pourquoi les intervalles de confiance peuvent être aussi étendus. De plus, les participants doivent être en bonne santé et âgés de 18 à 55 ans. Dans le cas où le même fabricant propose un médicament offert en plusieurs dosages, seul celui avec la concentration la plus élevée de l'ingrédient actif sera généralement testé.[32]

D'autres exigences s'appliquent aux médicaments à libération prolongée ou dont la demi-vie est supérieure à 24 heures. Par ailleurs, aux exigences d'AUC_T et de C_{max} s'ajoutent celles demandant que les formes pharmaceutiques et les teneurs en ingrédient médicinal soient absolument identiques.[10]

Les coûts

Une fois commercialisé, le médicament générique devient disponible dans les pharmacies et les établissements de santé. Il y a quelques années, ils représentaient de 43 à 67 % de l'ensemble du marché canadien.[36, 37] Cette proportion atteint près de 100 % dans les hôpitaux.

Parce que le générique est moins cher, il est économiquement avantageux pour le patient de le substituer à son médicament d'origine.[38, 39] Le prix des génériques est en effet un atout considérable puisqu'il est généralement trois fois moins dispendieux que l'original. Il n'est donc pas surprenant que les assureurs privés et publics, tout comme le citoyen, choisissent une option thérapeutique équivalente offerte à moindre coût (voir Figure 5).

Qu'est-ce qui explique une telle différence? Tout d'abord, le fabricant n'a pas à investir pour découvrir un nouvel ingrédient actif.[40] Ses investissements initiaux et le coût des études pré-commercialisation sont moins élevés. Et ces sociétés ne prennent pas le risque que le résultat de leur recherche ne parvienne pas à obtenir une homologation, ce qui arrive une fois sur dix aux fabricants de médicaments originaux.[8]

Enfin, les développeurs doivent poursuivre des études de *phase IV* et instaurer des programmes de pharmacovigilance pendant la commercialisation de leur médicament d'origine. Peu de sociétés génériques dépensent pour de tels programmes.

Pharmacovigilance

La surveillance des événements indésirables suite à l'administration de médicaments commercialisés est un enjeu de santé publique. La pharmacovigilance est une science visant à identifier les risques potentiels de l'utilisation des médicaments dans un contexte de vie réelle, hors d'études

cliniques encadrées, et à prévenir les effets indésirables aux patients actuels ou futurs utilisateurs des médicaments.[41]

Dans le cadre de son Programme Canada Vigilance, Santé Canada maintient MedEffet[mc], une banque de données exhaustive qui offre un accès centralisé aux informations sur les produits de santé. Les professionnels ont la responsabilité de rapporter les effets indésirables dont ils ont connaissance selon des normes précises, y compris l'identité du patient, le nom du déclarant (qu'il soit ou non professionnel), l'effet indésirable, les conditions et évidemment, le produit. Les fabricants de médicaments originaux doivent déclarer les effets indésirables de leur produit selon les normes de « bonnes pratiques cliniques » encadrant les études cliniques pré- et post-commercialisation.[42]

Quant aux médicaments génériques, les effets indésirables relatifs à leurs produits sont vraisemblablement sous-rapportés.[43] D'ailleurs, il est difficile de les identifier dans MedEffet parce qu'ils sont peu souvent déclarés ou encore, qu'ils l'ont été sous le nom de leur DCI et non de leur nom commercial. Ainsi, davantage de vigilance relativement au nom commercial du médicament, qu'il soit original ou générique, améliorerait la déclaration d'événements indésirables et rendrait les soins pharmaceutiques plus sécuritaires. De plus, si un événement indésirable est possiblement associé à la substitution médicamenteuse, le médecin et le pharmacien du patient doivent en être informés.

Les sept BONS

Lorsque l'infirmière se prépare à administrer des médicaments, la démarche standardisée nommée *Les sept Bons* est recommandée :[44]

1. Bon client
2. Bon médicament
3. Bon dosage
4. Bonne voie d'administration

5. Bon moment
6. Bonne documentation
7. Bonne surveillance des effets attendus/indésirables

À l'étape du *BON médicament*, elle s'assure du nom du produit et peut voir s'il est d'origine ou générique. Elle vérifie le nom inscrit sur la *feuille d'administration des médicaments* (FADM) et sur l'emballage où les noms commerciaux et génériques (DCI) devraient obligatoirement apparaître. En milieu hospitalier et en pharmacie communautaire, le nom commercial du produit original est inscrit entre parenthèses lorsqu'il a été remplacé par un médicament générique afin que les cliniciens et les patients le reconnaissent plus facilement.

Pour confirmer s'il s'agit d'un produit original ou générique, l'infirmière peut consulter le CPS ou encore la *base de données sur les produits pharmaceutiques* (BDPP) de Santé Canada où les fabricants sont clairement identifiés. Cette étape est particulièrement importante si un effet indésirable survient puisqu'il devra être déclaré à *MedEffet*. Les données des études de biodisponibilités comparatives sont également publiées dans les monographies des médicaments génériques. L'infirmière peut donc vérifier si le médicament du patient est plus ou moins biodisponible comparativement à l'original, surtout dans un contexte de substitution.

Conclusion

Dans leur pratique quotidienne, les infirmières administrent des médicaments de toutes sortes et plusieurs d'entre elles sont autorisées à les prescrire dans certaines situations cliniques ou selon une ordonnance collective. Les patients les questionnent fréquemment sur l'efficacité des médicaments et leurs effets secondaires. Bien que le médicament générique offre des avantages indéniables sur le plan des coûts, il importe de connaître les différences et les similitudes entre un médicament d'origine et un médicament générique afin de pouvoir répondre au

patient. La réponse le plus courante consiste à dire que l'unique différence est le prix.[40] Pourtant, quelques études récentes qui comparent les effets indésirables et l'efficacité remettent en cause leur équivalence clinique, notamment dans le traitement de l'ostéoporose.[45, 46] Des études sont en cours au Québec, particulièrement en cardiologie.

Il convient donc de porter une attention particulière au statut générique ou original d'un médicament et de déclarer tout événement indésirable à Santé Canada. Ainsi, dans le cas de M. Tremblay présenté en introduction, l'infirmière devra d'abord informer son médecin et son pharmacien que son nouvel antihypertenseur générique est potentiellement associé à son hypotension artérielle. Possiblement qu'il conviendra de rétablir la thérapie à la version originale. Ensuite, même si le lien de causalité n'est pas clairement établi, l'hypotension artérielle (événement indésirable) doit être rapportée à Santé Canada via la base de données MedEffet.

Références

1. Santé Canada. Ligne directrice: Règlement sur les médicaments brevetés. 2015. Accédé le 09 mars 2015 au http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/applic-demande/guide-ld/patmedbrev/pmreg3_mbreg3-fra.php#definition.

2. Santé Canada. Recherche de produits pharmaceutiques en ligne (base de données). 2015. Accédé le 12 décembre 2014 au http://webprod5.hc-sc.gc.ca/dpd-bdpp/index-fra.jsp.

3. Santé Canada. Innocuité et efficacité des médicaments génériques. 2012. Accédé le 6 octobre 2015 au http://www.hc-sc.gc.ca/hl-vs/iyh-vsv/med/med-gen-fra.php.

4. RAMQ. Liste des médicaments. 2015. Accédé le 18 septembre 2015 au http://www.ramq.gouv.qc.ca/fr/regie/publications-legales/Pages/liste-medicaments.aspx.

5. Santé Canada. Médicaments et produits de santé : Terminologie. 2015. Accédé le 6 octobre 2015 au http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/databasdon/terminolog-fra.php.

6. Organisation Mondiale De La Santé. Les dénominations communes internationales (DCI). 2015. Accédé le 5 octobre 2015 au http://www.who.int/medicines/services/inn/innguidance/fr/.

7. Novartis Pharmaceuticals Canada Inc. Monographie de produit DIOVAN (valsartan). 2014.

8. Gérard Bélanger. *L'économique de la santé et l'État providence*. Montréal: Éditions Varia; 2005.

9. Office de la Propriété Intellectuelle Du Canada. Base de données sur les brevets canadiens. 2013. Accédé le 03 Avril 2015 au http://brevets-patents.ic.gc.ca/opic-cipo/cpd/fra/aide/contenu/aide_informations_generales.html.

10. Santé Canada. Ligne directrice - Normes en matière d'études de biodisponibilités comparatives : Formes pharmaceutiques de médicaments à effets systémiques. 2012. Accédé le 06 février 2017 au https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/demandes-presentations/lignes-directrices/biodisponibilite-bioequivalence/normes-matiere-etudes-biodisponibilite-comparatives-formes-pharmaceutiques-medicaments-effets-systemiques.html.

11. Canadian Generic Pharmaceutical Association (CGPA). Generic drugs versus brand-name - what's the difference? 2014. Accédé le 27 juin 2014 au http://www.canadiangenerics.ca/en/resources/if_brandvsgeneric.asp.

12. Raymond C. Rowe, et al. *Handbook of pharmaceutical excipients.* 6th ed ed. London: Pharmaceutical Press; 2009.

13. D. Singhal and W. Curatolo. Drug polymorphism and dosage form design: a practical perspective. *Advanced drug delivery reviews*. 2004;56:335-47.

14. Aidan Hollis. The Anti-Competitive Effects of Brand-Controlled "Pseudo-Generics" in the Canadian Pharmaceutical Market. *Canadian Public Policy / Analyse de Politiques*. 2003;29:21-32.

15. Pharmascience Inc. Monographie de produit Lanoxin (digoxine). 2016. Accédé le 27 octobre 2017 au https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html.

16. Pharmacscience Inc. Monographie de produit PMS-DIGOXIN (digoxine). 2006. Accédé le 27 octobre 2017 au https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html.

17. Sanis Health Inc. Monographie de produit Salbutamol HFA (salbutamol). 2014. Accédé le 27 octobre 2017 au https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html.

18. Glaxo Smith Kline Inc. Monographie de produit Ventolin HFA (salbutamol). 2014. Accédé le 27 octobre 2017 au https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html.

19. Santé Canada. Démarche d'homologation des médicaments. 2007. Accédé le 31 août 2016 au www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/homologation-licensing/system/map-carte/index-fra.php.

20. L'encyclopédie Canadienne. Industrie pharmaceutique. 2015. Accédé le 31 août 2016 au www.thecanadianencyclopedia.ca/fr/article/pharmaceutical-industry/.

21. Gouvernement Du Canada. Règlement sur les aliments et drogues. 2016. Accédé le 31 août 2016 au http://laws.justice.gc.ca/fra/reglements/C.R.C.,_ch._870/.

22. Santé Canada. Numéro d'identification d'un médicament (DIN). 2015. Accédé le 09-mars-2015 au http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/activit/fs-fi/dinfs_fd-fra.php.

23. Santé Canada. Bref historique de la réglementation des médicaments au Canada. 2015. Accédé le 09-mars-2015 au http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/homologation-licensing/info-renseign/hist-fra.php.

24. Shein-Chung Chow. Biosimilars design and analysis of follow-on biologics. 2014.

25. Santé Canada. Conduite et analyse des études de biodisponibilité comparatives. 2012. Accédé le 31 mars 2016 au http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/applic-demande/guide-ld/bio/gd_cbs_ebc_ld-fra.php.

26. Mannfred A. Hollinger. Chapter 1: Introduction. *Introduction to pharmacology*. 2007.

27. Santé Canada. Conduite et analyse des études de biodisponibilité comparatives. *Ligne directrice à l'intention de l'industrie*. 2012:49.

28. Nicholas H. G. Holford. *Pharmacokinetics & Pharmacodynamics: Rational Dosing & the Time Course of Drug Action.* 12th ed. New York: McGraw Hill; 2015.

29. Agence Canadienne Des Médicaments Et Des Technologies De La Santé. Biodisponibilité et bioéquivalence. 2012. Accédé le 27 juin 2014 au https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/What_Are_Bioavailability_and_Bioequivalence_f.pdf.

30. J. A. Reiffel. Formulation substitution: a frequently overlooked variable in cardiovascular drug management. *Progress in cardiovascular diseases*. 2004;47:3-10.

31. FDA. Therapeutic Equivalence of Generic Drugs - Response to National Association of Boards of Pharmacy. 2009. Accédé le 31 août 2016 au http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/HowDrugsareDevelopedandApproved/ApprovalApplications/AbbreviatedNewDrugApplicationANDAGenerics/ucm073224.htm.

32. Writing Committee Members, et al. ACCF/AHA 2011 Health Policy Statement on Therapeutic Interchange and Substitution: A Report of the American College of Cardiology Foundation Clinical Quality Committee. *Circulation*. 2011;124:1290-1310.

33. Sandoz Canada Inc. Monographie de produit SANDOZ CANDESARTAN. 2015.

34. Ranbaxy Pharmaceuticals Canada Inc. Monographie de produit RAN-VALSARTAN (valsartan). 2015. Accédé le 9 septembre 2016 au http://webprod5.hc-sc.gc.ca/dpd-bdpp/dispatch-repartition.do?lang=fra.

35. Mylan Pharmaceuticals Ulc. Monographie de produit Mylan-valsartan. 2015. Accédé le 18 novembre 2015 au http://webprod5.hc-sc.gc.ca/dpd-bdpp/index-fra.jsp.

36. Association Canadienne du Médicament Générique. Le marché des médicaments d'ordonnance du Québec 2013. 2013. Accédé le 4 août 2016 au http://www.canadiangenerics.ca/fr/advocacy/quebec_market_share.asp.

37. Bureau de la Compétition Gouvernement du Canada. Étude du secteur canadien des médicaments génériques. 2007. Accédé le 4 août 2016 au http://www.bureaudelaconcurrence.gc.ca/eic/site/cb-bc.nsf/fra/02495.html.

38. P. D. Gumbs, et al. Society already achieves economic benefits from generic substitution but fails to do the same for therapeutic substitution. *British journal of clinical pharmacology*. 2007;64:680-5.

39. Régie de l'assurance maladie du Québec. Liste des médicaments. 2015.

40. Association Canadienne Du Médicament Générique. Comparer les médicaments génériques et les médicaments de marque. 2015. Accédé le 4 août 2016 au http://www.canadiangenerics.ca/fr/resources/if_brandvsgeneric.asp.

41. Santé Canada. Programme Canada Vigilance. 2015. Accédé le 12 octobre 2015 au http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/vigilance-fra.php.

42. Santé Canada. Bonnes pratiques cliniques. 2012. Accédé le 12 octobre 2015 au http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/compli-conform/clini-pract-prat/index-fra.php.

43. Institute for Safe Medication Practices. Quarter watch. Monitoring FDA MedWatch Reports: A critique of a key drug safety reporting system. 2014. Accédé le 3 au https://www.ismp.org/quarterwatch/pdfs/2014Q1.pdf.

44. Marlène Fortin and Sylvain Poulin. *Math et méd : guide pour une administration sécuritaire des médicaments*. Montréal: Chenelière-éducation; 2010.

45. J. P. Van Den Bergh, et al. Comparing tolerability and efficacy of generic versus brand alendronate: a randomized clinical study in postmenopausal women with a recent fracture. *PloS one*. 2013;8:e78153.

46. J. D. Ringe and G. Moller. Differences in persistence, safety and efficacy of generic and original branded once weekly bisphosphonates in patients with

postmenopausal osteoporosis: 1-year results of a retrospective patient chart review analysis. *Rheumatology international*. 2009;30:213-21.

47. Santé Canada. Les essais cliniques et l'innocuité des médicaments. 2013. Accédé le 19 février 2015 au http://www.hc-sc.gc.ca/hl-vs/iyh-vsv/med/clinical_trials-essais_cliniques-fra.php.

Tableau 1. Différences et similarités entre les médicaments génériques et originaux

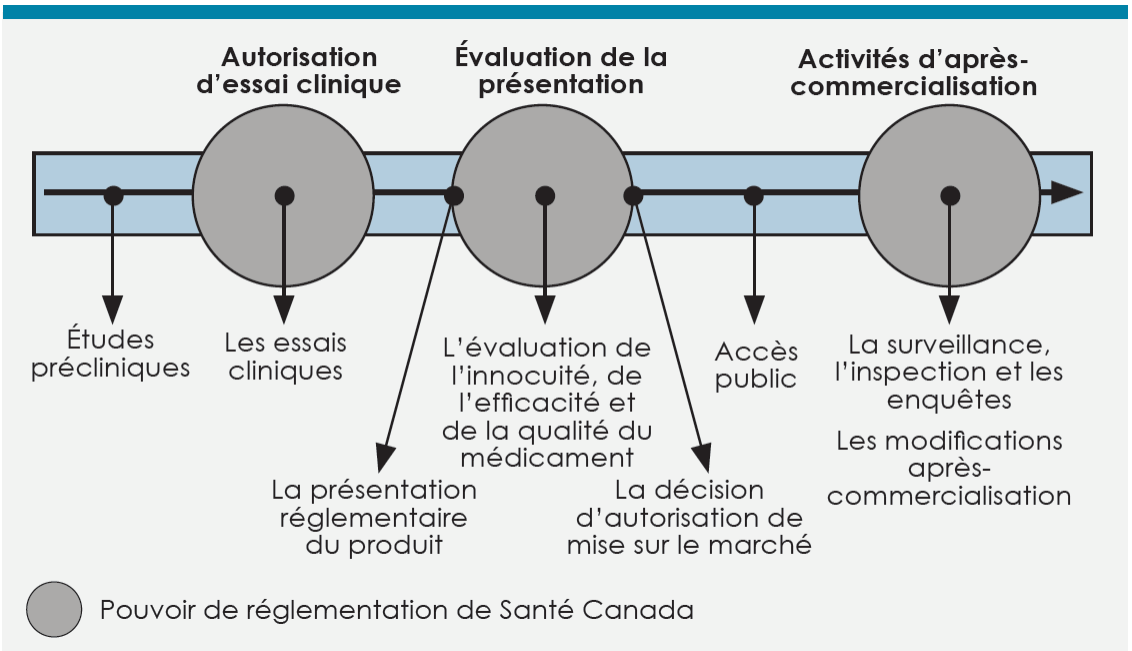
	Différences	Similarités
Nom	Nom commercial	Dénomination commune internationale (DCI) Nom chimique
Composition	Ingrédients inactifs (mais pourraient être identiques si médicament est « pseudo-générique »)	Ingrédient actif : Formule chimique et structure moléculaire. Toutefois, le processus de synthèse peut varier selon le fabricant
Homologation	Étude de biodisponibilité comparative (sauf si « pseudo-générique »)	
Coût	Générique généralement trois fois plus économique	
Obligations de pharmacovigilance		Nécessité de rapporter à Santé Canada les événements indésirables

Tableau 2. Comparaison des ingrédients non médicamenteux du DIOVAN® (valsartan original) et du RAN-VALSARTAN®(générique)

DIOVAN® **(original)**	**RAN-VALSARTAN®** **(générique)**
1. **Colloidal silicone dioxyde**	1. Crospovidone
2. Crospovidone	2. **Hypromellose**
3. Stéarate de magnésium	3. Oxyde de fer noir
4. Cellulose microcristalline	4. Oxyde de fer rouge
5. Méthylcellulose hydroxypropyl	5. Oxyde de fer jaune
6. Polyéthylène glycol	6. Stéarate de magnésium
7. Oxyde de fer noir	7. Cellulose microcristalline
8. Oxyde de fer rouge	8. Polyéthylène glycol
9. Oxyde de fer jaune	9. **Amidon prégélatinisé**
10. Dioxyde de titane	10. **Colloidal silice anhydre**
	11. **Talc**
	12. Dioxyde de titane

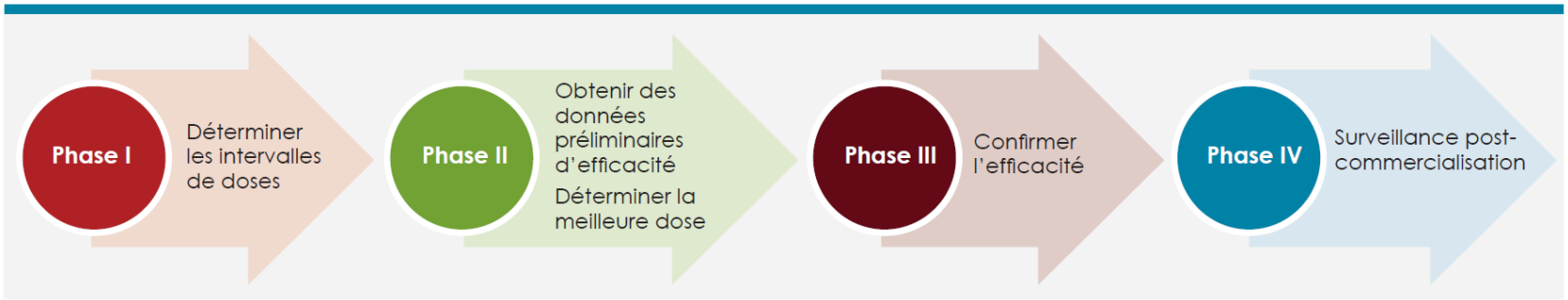
Note : Les produits en gras diffèrent.

Figure 1 : Démarche d'homologation des médicaments



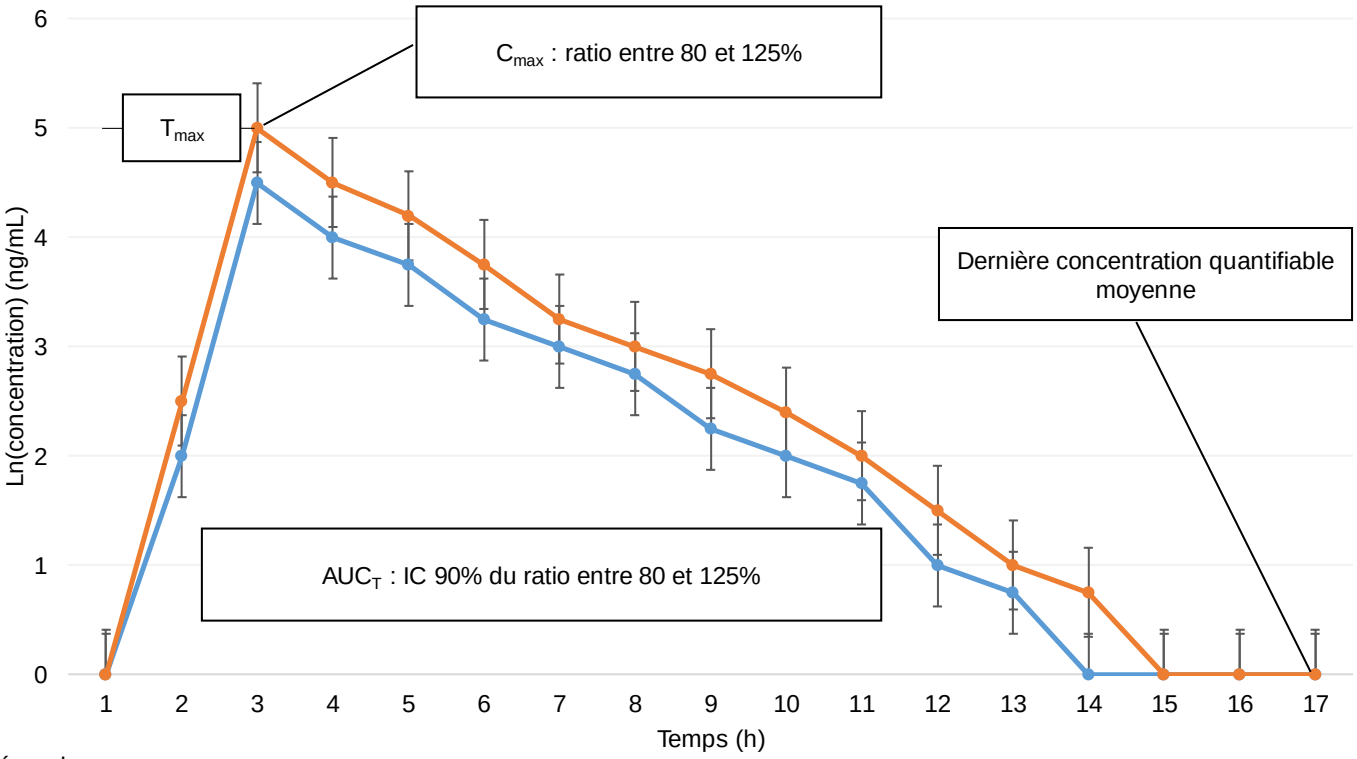
Source : Santé Canada.[19] (reproduction autorisée)

Figure 2. Les phases des études cliniques menant à l'homologation des médicaments originaux



Source : image adaptée des données de Santé Canada.[47]

Figure 3 : Exemple d'étude de biodisponibilité comparative mesurant les paramètres pharmacocinétiques d'une version générique et originale



Légende
T_{max} : Temps pour atteindre la C_{max}; AUC_T : Aire sous la courbe à la dernière concentration quantifiable (norme);
C_{max} : Concentration maximale (norme) ; IC : intervalle de confiance; Ln : log naturel;
ratio ou moyenne relative : générique / original

Source : données tirées de Santé Canada.[10]

Figure 4. Normes canadiennes de biodisponibilités équivalentes pour les médicaments génériques

Aire sous la courbe (AUC_T)

- Médicament générique régulier : IC 90 % de la moyenne relative compris entre 80 et 125 %
- Médicament générique à dose critique : IC 90 % de la moyenne relative compris entre 90 et 112 %

Concentration maximale (C_{max})

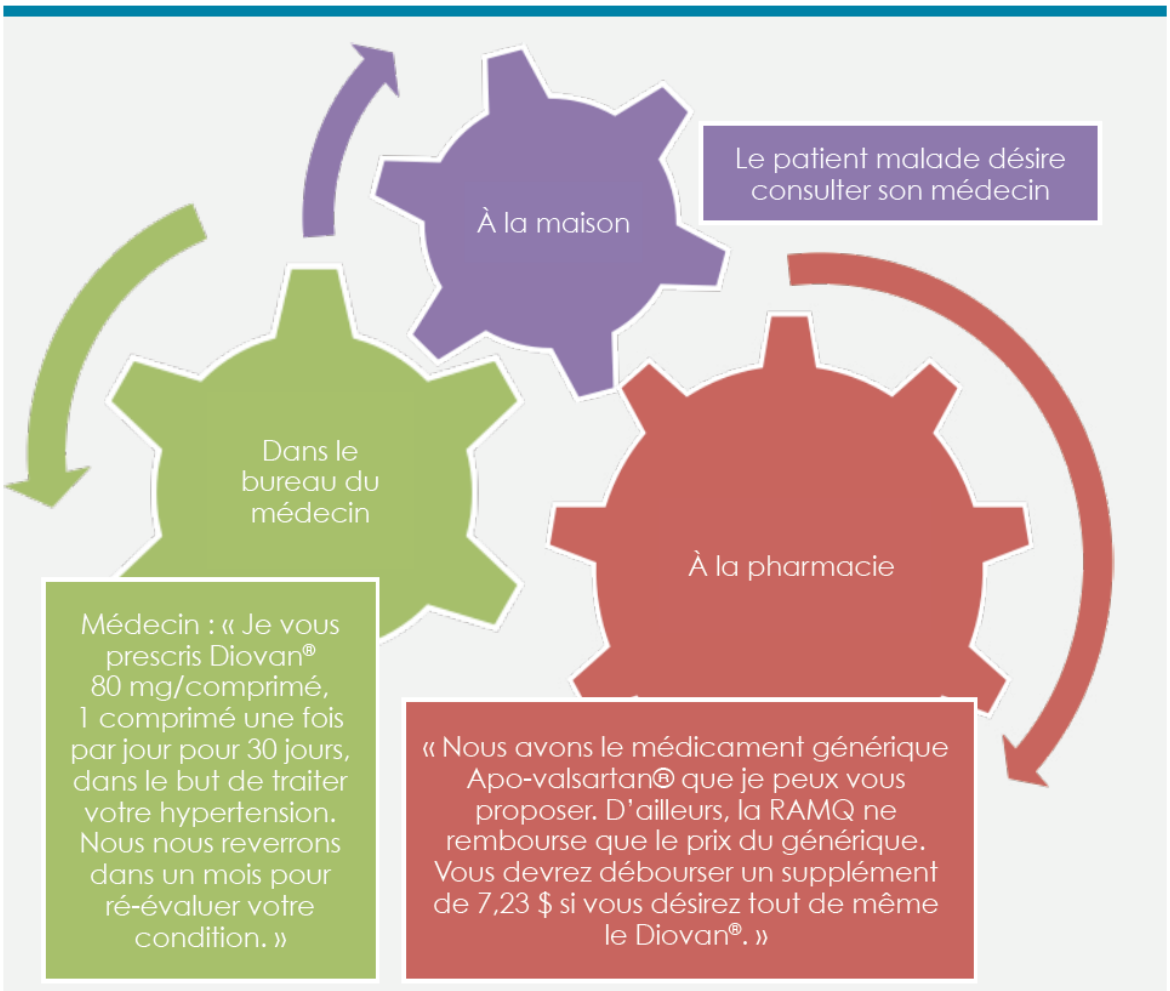
- Médicament générique régulier : moyenne relative des C_{max} comprise entre 80 et 125 %
- Médicament générique à dose critique : IC 90 % de la moyenne relative des C_{max} compris entre 80 et 125 %

IC : Intervalle de confiance

$$\frac{\text{Produit générique (testé)}}{\text{Produit original (référence)}} = \text{Moyenne relative (ratio)}$$

Source : adapté de Santé Canada.[10]

Figure 5. Exemple d'un contexte de remplacement par le médicament générique en pharmacie



© Jacinthe Leclerc

Encadré 1. *Étapes d'homologation d'un produit novateur au Canada*

1. Le promoteur/créateur procède aux *études pré-cliniques*. Elles sont le plus souvent conduites *in vitro* sur des cellules ou des échantillons de tissus ou *in vivo* sur des animaux dans le but d'obtenir davantage d'information sur le ou les dosages et d'établir un profil d'innocuité du médicament, y compris sa toxicité.
2. Le promoteur procède aux *essais cliniques* chez les humains (Figure 2) :

   Phase I. Ils sont conduits pour la première fois auprès d'un petit nombre de sujets en santé dans le but d'évaluer l'innocuité du médicament, de déterminer les intervalles posologiques sécuritaires et de détecter les effets indésirables.

   Phase II. Ils sont conduits sur un nombre de sujets (> 100) atteints de la maladie à traiter dans le but d'obtenir des premières données d'efficacité, davantage d'information sur l'innocuité et de déterminer la ou les meilleures doses de traitement.

   Phase III. Ils sont conduits généralement sur plus de 1 000 sujets atteints de la maladie à traiter dans le but de confirmer l'efficacité du médicament, de comparer les données à des traitements reconnus et de surveiller les effets indésirables en vue de la commercialisation.
3. Le promoteur dépose son application d'homologation à Santé Canada, y compris la monographie de produit.
4. Les scientifiques de Santé Canada examinent l'application et demandent davantage de données au besoin.
5. Santé Canada accorde l'homologation en émettant l'avis de conformité (AC) et en accordant un numéro d'identification au médicament (*Drug Identification Number* [DIN]). Le médicament peut être mis en marché.
6. Le public accède au produit selon la province dans laquelle il se trouve.
7. Le promoteur exerce des activités de surveillance, d'inspection et d'enquête tant que le produit demeure sur le marché. Il poursuit des études de *Phase IV* et des programmes de pharmacovigilance. Les professionnels de la santé et le public peuvent faire des déclarations.

Chapitre 6. Est-ce que la bioéquivalence des médicaments génériques équivaut à une équivalence clinique?

Dans leur pratique quotidienne, les professionnels de la santé prescrivent, servent ou administrent des médicaments originaux et génériques. Tel que précédemment mentionné, les médicaments génériques offrent des avantages économiques indéniables et favorisent l'accès à un plus large éventail de traitements.[231] Nous avons vu les différences entre un médicament d'origine et un médicament générique, la plus importante d'entre elles étant probablement la biodisponibilité.[13] Peu d'études ont évalué si la bioéquivalence des médicaments génériques, par rapport à leur médicament original de référence, se traduisait en équivalence clinique. Rappelons-nous que les essais cliniques d'efficacité thérapeutique ne sont généralement pas requis pour homologuer les médicaments génériques, sur la prémisse que l'ingrédient actif a été reproduit de façon identique à l'original. Suite à leur commercialisation, certaines études ont toutefois démontré des résultats contradictoires quant à l'équivalence clinique des médicaments génériques par rapport à l'original et ce, dans plusieurs champs thérapeutiques.

6.1 Objectif

L'objectif de ce chapitre sera de présenter une synthèse critique de la littérature portant sur l'étude des impacts cliniques de l'utilisation des médicaments originaux et génériques dans plusieurs champs thérapeutiques : neurologie, psychiatrie, rhumatologie, greffes d'organes, pneumologie et enfin, cardiologie. Les recherches originales sont présentées en respectant la hiérarchie de la preuve scientifique, tout en tenant compte de la chronologie des publications (Figure 24).[286]

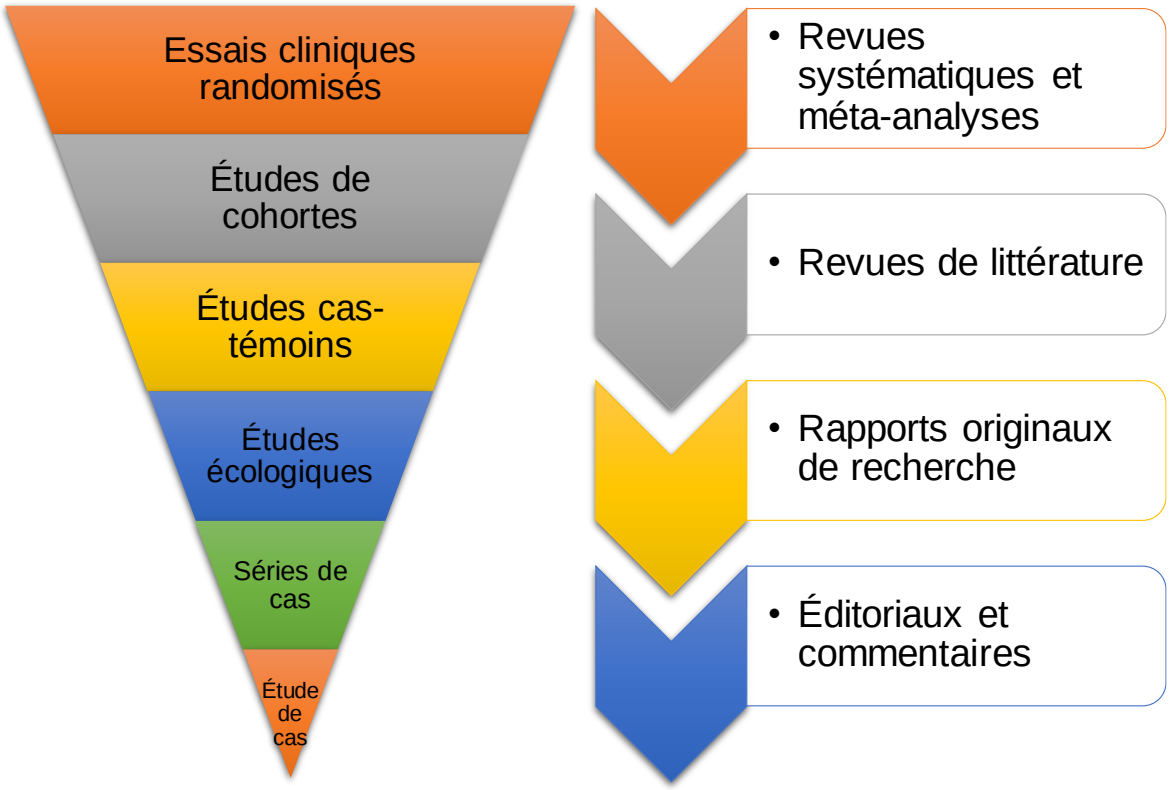


Figure 24. Hiérarchie de la preuve scientifique

6.2 Méthodes

Les bases de données en sciences de la santé consultées pour réaliser cette revue de littérature sont PubMed, Embase et Cochrane Library. Dans un premier temps, les sujets d'étude ont été identifiés en combinant les mots-clés « generic drugs » ou « generic substitution » et un champ thérapeutique où l'on retrouve une grande proportion de maladies chroniques : « neurology ou psychiatry ou rheumatology ou transplant ou pneumology ou cardiology », avec le suffixe « % » pour élargir la recherche, lorsqu'approprié. Un nom de maladie a été utilisé pour raffiner la recherche lorsque nécessaire (ex. : « schizophrenia », « osteoporosis », « asthma », etc.). Les noms des médicaments étudiés dans cette thèse ont également été utilisés comme mots-clés pour raffiner la recherche en cardiologie (« losartan », « valsartan », « candesartan » ou « clopidogrel »). Les revues

systématiques avec ou sans méta-analyse ont d'abord été identifiées avec le filtre « systematic reviews » ou « meta-analysis » ou les deux. Les autres types d'articles ont ensuite été identifiés (« randomized control trials », « clinical trial », « comparative study », « observational study », « time series », « review »).

Sans prétendre être une revue systématique de la littérature, cette synthèse des connaissances se veut la plus à jour possible. Les études incluses devaient préciser les médicaments génériques comme facteur d'exposition (comparativement à l'original) et évaluer des résultats de santé. Tous devis d'études transversales ou longitudinales étaient considérés. Les études de biodisponibilité comparative étaient volontairement exclues car elles n'ont ni le devis ni la puissance statistique pour comptabiliser des événements indésirables plutôt rares ou encore détecter une différence significative au niveau clinique. Les études dont l'unique objectif était d'évaluer la perception des patients relativement à la substitution, l'adhésion au traitement, ou encore l'impact économique associé à l'utilisation des médicaments génériques, sans tenir compte de la valeur de l'utilisation des ressources en santé ou des issues de santé, ont aussi été exclues. Finalement, les éditoriaux et les prises de position d'experts ont été écartés.

6.3 Résultats

Dans la base de données Cochrane, aucune revue systématique portant sur les résultats cliniques associés aux médicaments génériques, ou génériques versus originaux, n'a été répertoriée. Dans les bases de données PubMed et Embase, plusieurs milliers de références sont répertoriées avec l'unique mot-clé « generic drugs ».

Neurologie

Le domaine de la neurologie est certainement celui où l'on retrouve le plus d'études sur la question de l'utilisation ou la substitution aux médicaments génériques, particulièrement avec les médicaments antiépileptiques et antipsychotiques. Il y a cinq revues systématiques répertoriées depuis 2010.

En 2010, le groupe de pharmaco-épidémiologie de l'Université Harvard a publié une revue systématique adjointe d'une méta-analyse.[287] Les auteurs ont inclus 16 articles dans lesquels figuraient 204 rapports de cotes comparant le contrôle des convulsions chez les patients épileptiques traités par des antiépileptiques génériques ou originaux. Ils ont rapporté un rapport de cotes agrégé de 1 [intervalle de confiance (IC) à 95% : 0,7 à 1,4], signifiant qu'il n'y avait pas de différence sur le contrôle des convulsions entre les utilisateurs d'antiépileptiques originaux et génériques. Les effets pourraient être sous-estimés à cause de l'inclusion d'essais cliniques randomisés de courte durée ayant pour objectif primaire la bioéquivalence et non l'efficacité thérapeutique. Rappelons-nous que ces études n'ont ni le devis, ni le nombre de patients requis pour détecter un impact clinique d'une thérapie par rapport à l'autre. Les auteurs mentionnaient que les études observationnelles semblent meilleures pour détecter une augmentation de l'utilisation des services de santé à la suite de la substitution entre antiépileptiques original et génériques. Ainsi, on y recommandait tout de même un suivi plus étroit des patients dans la période entourant la substitution. Cette étude n'était pas financée par une compagnie pharmaceutique et les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts potentiel.

L'année suivante, Yamada et Welty ont publié une revue systématique incluant 20 articles d'études rétrospectives ou prospectives, dont 7 conduites chez des sujets en santé (biodisponibilité comparative).[282] Bien que possiblement confondus par l'inconstance entre les résultats répertoriés ainsi que les devis d'études, les auteurs

concluent que certaines études ont démontré des différences pharmacocinétiques importantes entre génériques et originaux et sur cette base, les substitutions pourraient être problématiques. Les auteurs ont rapporté des conflits d'intérêts potentiels avec Pfizer Inc. et l'*Epilepsy Foundation*.

En 2016, une autre revue systématique a inclus 68 articles portant sur l'efficacité thérapeutique à la suite de la substitution entre antiépileptiques génériques et originaux.[288] Les auteurs avaient pris soin d'exclure les études de bioéquivalence. Il était donc rapporté que le fait de substituer le médicament d'un patient épileptique ayant atteint la stabilité puisse induire des événements indésirables, dont des convulsions, ou d'autres effets secondaires, menant à la surutilisation des services de santé. Cette étude n'était pas financée par une compagnie pharmaceutique et les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts potentiel.

Enfin en 2017, une revue systématique a conclu de façon similaire aux précédentes, c'est-à-dire, en constatant l'inconsistance des résultats.[289] Parmi les 14 articles cités provenant d'études cliniques ou épidémiologiques incluant des sujets ayant l'épilepsie, la moitié rapportait une augmentation de l'utilisation des services de santé avec les antiépileptiques génériques alors que l'autre moitié ne détectait aucune différence. La disparité des résultats pourrait être expliquée par l'hétérogénéité des données incluses, des covariables disponibles et utilisées pour ajuster les mesures d'effet et du type de substitution évalué. Les auteurs concluaient en encourageant l'utilisation de bases de données médico-administratives à grande échelle pour en arriver à une réponse claire sur la question. Les auteurs ne rapportent aucun conflit d'intérêt ou source de financement pour cette étude, mais ont utilisé les services d'un écrivain médical dont le salaire était payé par Novartis Pharmaceuticals (Irlande).

Psychiatrie

Au contraire de la neurologie, le domaine de la psychiatrie contient moins d'évidences scientifiques quant à l'efficacité et la tolérabilité des médicaments génériques comparativement aux originaux. Seulement une revue systématique et quelques études cliniques ont été répertoriées dans la littérature.

En 2016, une revue systématique conduite par un groupe polonais a inclus 26 articles portant sur l'évaluation de l'équivalence clinique entre antipsychotiques génériques et originaux.[290] On y rapportait une détérioration du profil clinique (décompensation psychotique) ou augmentation des événements indésirables avec les versions génériques de l'ordre de 11 à 15%, particulièrement avec la clozapine, un médicament à index thérapeutique étroit, et le citalopram. Les limites de cette revue systématique étaient entre autres : 1) le manque d'adhésion au traitement antipsychotique après la substitution, ce qui pouvait nuire à l'efficacité thérapeutique et, 2) l'effet nocebo qui pouvait induire une détérioration de la santé mentale d'un patient fragile. Tout de même, les auteurs concluaient en avisant les professionnels de la santé du possible changement d'efficacité thérapeutique associé au changement de type de médicament, et en recommandant le retour au médicament initial si un événement indésirable survenait à la suite d'une substitution. Cette étude n'était pas financée par une compagnie pharmaceutique et les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts potentiel.

En 2015, un groupe de recherche iranien a comparé l'efficacité du citalopram générique et original chez des patients ayant nouvellement reçu un diagnostic de troubles anxieux ou dépressifs (n = 40).[291] Cet essai clinique randomisé à double insu d'une durée de 8 semaines a révélé que les deux types de traitement étaient efficaces pour réduire les symptômes de dépression, mais que la version originale semblait fournir des résultats plus rapidement (à 4 semaines plutôt qu'à 8 semaines).

Aucune substitution de médicaments n'a eu lieu dans cette étude, qui était financée par un centre de recherche universitaire en psychiatrie. Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts.

En 2017, un groupe de recherche asiatique a comparé l'efficacité d'antipsychotiques originaux et génériques chez des patients souffrant de schizophrénie (n = 2 643).[292] A l'aide d'une étude de cohorte rétrospective utilisant les bases de données médico-administratives taïwanaises, il a été démontré que les patients traités avec les versions génériques nécessitaient de plus hautes doses quotidiennes de traitement comparativement aux patients traités avec les versions originales correspondantes. Également, l'une des versions originales était supérieure quant à la prévention des hospitalisations comparativement aux versions génériques. Des biais de sélection étaient possibles car après l'application de multiples critères d'exclusion, les auteurs n'ont inclus que le tiers des 9 675 patients diagnostiqués de schizophrénie et traités par un des antipsychotiques étudiés. Aussi, aucune substitution n'a été étudiée. Cette étude était financée par un centre de recherche hospitalier et les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts.

Rhumatologie

En rhumatologie, l'efficacité des versions génériques ou de différents traitements est remise en question dans des éditoriaux et revues de la littérature[293, 294] mais très peu d'études originales de recherche n'ont été trouvées sur le sujet.

En 2009, Ringe et Möller ont évalué l'efficacité et la sécurité de l'utilisation d'alendronate générique ou original et de risedronate original chez des femmes postménopausées ayant reçu un diagnostic d'ostéoporose (n = 186).[285] Par une étude de cohorte rétrospective, il a été démontré que l'utilisation d'alendronate

générique était associée à davantage de douleurs gastro-intestinales et à une augmentation limitée de la densité minérale osseuse comparativement à l'utilisation de l'alendronate original ou le risedronate original. La diminution de la masse osseuse était expliquée par la cessation du traitement générique en lien à des effets indésirables intolérables ainsi qu'une plus faible puissance ou biodisponibilité des génériques. La substitution n'a pas été étudiée dans cette étude. Cette étude allemande était une initiative personnelle des auteurs et la source de financement n'était pas déclarée. Le premier auteur rapporte des conflits d'intérêts potentiels avec de nombreuses compagnies pharmaceutiques.

En 2013, un groupe de recherche des Pays-Bas a conduit un essai clinique randomisé à double insu pour comparer la tolérabilité et l'efficacité des versions génériques et originale d'alendronate.[295] Avec un devis de type chassé-croisé, 37 femmes postménopausées diagnostiquées avec ostéoporose ont été traitées de façon consécutive pendant 12 semaines, par la version générique puis originale, ou vice-versa. Les résultats ont démontré que les deux types de médicaments étaient équitablement tolérés, quoique les patientes avaient eu plus de douleurs abdominales après 1 mois de traitement avec la version générique comparativement à la même période, avec l'original. Les deux types de traitements étaient équivalents quant à la diminution des marqueurs de résorption osseuse après 12 semaines de traitement, quoique la diminution était temporairement plus marquée chez les utilisatrices de la version originale après 1 mois de traitement. Les auteurs concluaient donc qu'il est possible que la version générique d'alendronate étudiée n'ait pas la même tolérabilité et efficacité en début de traitement, et ce, qu'elle soit associée ou non à une substitution récente. Ces travaux avaient été financés par une subvention publique sans restriction de diffusion de Stichting Wetenschappelijk onderzoek Interne Geneeskunde et les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts.

Greffes d'organes

Dans le domaine des greffes d'organes, quelques études démontrant la non équivalence potentielle des médicaments génériques par rapport aux versions originales respectives ont conduit à des recommandations claires restreignant la substitution.[296] Depuis, quelques études ont été publiées.

En 2016, un groupe américain a réalisé une revue systématique et méta-analyse de la bioéquivalence des agents immunosuppresseurs originaux et génériques, et évalué la tolérabilité et l'efficacité des deux types de médicaments dans un contexte de transplantation rénale.[297] En incluant 26 essais cliniques randomisés avec des données de pharmacocinétique et plus de 1 000 patients en santé ou greffés rénaux, les auteurs ont démontré que les versions génériques ne sont pas toutes équivalentes à leur version originale respective. Entre autres, la concentration maximale des versions génériques de tacrolimus était en moyenne 17 % plus élevée comparativement à l'original (1,17; IC 90 % : 1,09 à 1,24) alors qu'ils observaient l'inverse pour les versions génériques de cyclosporine (0,91; IC 90 % : 0,86 à 0,95). Les auteurs rapportent toutefois que le traitement par la cyclosporine générique n'était pas inférieur au traitement par cyclosporine originale en termes de rejet du greffon, d'infection ou de décès. Bien que les substitutions d'une marque à l'autre n'étaient pas étudiées, les auteurs concluaient tout de même en suggérant le resserrement des normes de bioéquivalence pour la mise en marché des médicaments immunosuppresseurs utilisés dans un contexte de greffe d'organes, vu les risques associés à un manque d'efficacité ou des événements indésirables pouvant survenir chez cette population fragile. Les auteurs déclaraient n'avoir reçu aucun financement et n'avoir aucun conflit d'intérêts en lien avec ces travaux.

L'année précédente, soit en 2015, un groupe de recherche américain avait publié les résultats d'une étude clinique observationnelle chez des enfants ayant subi une greffe d'organe au niveau thoracique, et traités à long terme avec le tacrolimus (n=30).[298] Cette étude n'était pas incluse dans la revue systématique et méta-analyse de 2016. Conduite à l'aide des dossiers de pharmacie, les patients étant demeurés sur le tacrolimus original et ceux ayant été substitués à une version générique ont été inclus. À la suite de la substitution, une diminution statistiquement significative de 14 % (p = 0,037) de la concentration sanguine de tacrolimus a été observée comparativement à la concentration précédent la substitution. Le tout était aussi plus bas comparativement au groupe étant demeuré avec la version originale (p = 0,005). Un an après la substitution, 24% (n = 3/17) des patients prenant des génériques avaient vécu un rejet d'organe alors que cette proportion s'élevait à 18 % (n = 4/17) chez les patients demeurés sur l'original (non statistiquement significatif). Les auteurs concluaient en suggérant une stratégie de monitoring entourant la substitution et l'enseignement aux patients et à leur famille pour qu'ils sachent reconnaitre la différence entre un médicament original et un médicament générique, si la substitution survenait à leur insu. Aucun financement ni conflit d'intérêts n'a été déclaré dans cet article.

Pneumologie

Ce n'est que récemment, avec la perte du brevet de certains inhalateurs utilisés en pneumologie, que des doutes quant à l'efficacité des versions génériques ont été émis. Outre des éditoriaux et des commentaires d'experts,[299, 300] très peu d'articles de recherche ont étudié la question pour l'instant.

En 2016, un groupe de chercheurs iraniens a publié les résultats d'un essai clinique randomisé à double insu comparant l'efficacité et la tolérabilité du traitement par le tiotropium générique ou original.[301] Un total de 79 participants atteints de maladie

pulmonaire obstructive chronique a été traité pendant 4 semaines avec une dose fixe. Les résultats révélaient une équivalence d'efficacité et de tolérabilité dans les deux groupes. Aucune substitution n'a été considérée dans cette étude, et les informations relativement à la biodisponibilité de la version générique n'ont pas été révélées. Cette étude était financée par une subvention d'un centre de recherche clinique de l'Iran et aucune déclaration de conflit d'intérêts n'est incluse dans l'article.

Cardiologie

En cardiologie, plusieurs cliniciens ont soulevé des doutes quant à l'équivalence des médicaments génériques et les résultats des études sont contradictoires.

En 2008, le groupe de pharmaco-épidémiologie de l'Université Harvard a publié une revue systématique adjointe d'une méta-analyse.[302] Incluant 47 articles originaux d'essais cliniques (81% d'essais cliniques randomisés), les auteurs ont comparé l'efficacité et la sécurité de médicaments cardiovasculaires génériques et originaux de toutes classes. Les résultats rapportés suggéraient l'équivalence clinique des médicaments originaux par rapport à leurs équivalents génériques (taille d'effet : -0,03 [IC 95% : -0,15 à 0,08]). Il est à noter toutefois que la moitié des études incluses ne présentaient un temps d'exposition à la substitution que de 2 jours, soit l'équivalent d'études de biodisponibilité comparative. Ceci pourrait avoir introduit un biais de confusion et les résultats seraient potentiellement sous-estimés. Dans cette méta-analyse, les auteurs ont aussi comptabilisé les éditoriaux portant sur l'usage des médicaments génériques en cardiologie : la majorité d'entre eux présentaient des points de vue en défaveur de la substitution. Les auteurs ont donc tenu compte des données provenant des éditoriaux publiés pour nuancer leur conclusion d'article, laissant planer un doute quant à l'interchangeabilité des médicaments génériques en cardiologie.

En 2011, un groupe ontarien a publié une « *research letter* » dans laquelle on présentait un devis de séries chronologiques évaluant l'impact de la substitution obligatoire aux versions génériques de warfarine, un médicament à index thérapeutique étroit, chez les patients couverts par le régime public d'assurance médicaments ontarien (n=22 926 à 36 724).[303] Ils ont démontré que, jusqu'à 9 mois à la suite de la substitution aux versions génériques de warfarine, les taux d'hospitalisation pour hémorragies ou thromboembolies étaient demeurés égaux au sein de cette population. Toutefois, cette étude ne discriminait pas les résultats de santé en fonction de l'exposition aux versions génériques ou originales. Cette étude était financée par plusieurs organismes subventionnaires provinciaux ou nationaux et les auteurs déclaraient avoir reçu des honoraires de consultation pour le programme d'assurance publique de médicaments en Ontario et l'un des auteurs était employé de la compagnie Pfizer Inc. au moment de la publication.

En 2011, une étude de cohorte américaine à devis rétrospectif, utilisant une base de données médico-administrative commerciale (assurances médicaments privées), a comparé les impacts d'un traitement de 12 mois à la warfarine générique ou originale chez des sujets atteints de fibrillation auriculaire (n = 37 756).[283] Il a été démontré que les risques d'hémorragies ou de thromboses étaient de 1,51 [IC 95% : 1,17 à 1,93], 1,76 [1,35 à 2,30] et 1,89 [1,57 à 2,29] fois plus élevés chez les sujets exposés à la substitution de l'original à une version générique, vice-versa, ou entre différents génériques, respectivement. Cette étude présentait plusieurs forces dont l'inclusion de nouveaux utilisateurs de warfarine et nouvellement diagnostiqués d'une fibrillation auriculaire et l'évaluation trilatérale des substitutions. Une faiblesse de cette étude est le manque de données cliniques, qui ne sont pas disponibles dans les fichiers médico-administratifs. De plus, les résultats ne sont peut-être pas généralisables au Canada car depuis 2012, la warfarine fait partie des neuf médicaments dont les normes de bioéquivalence sont plus étroites.[13] Tout de même, les auteurs concluaient en recommandant d'éviter la substitution entre les différentes versions de warfarine pour prévenir des événements indésirables

associés à une biodisponibilité différente. Malgré que les auteurs n'aient déclaré aucun conflit d'intérêts, cette étude était financée par Daiichi Sankyo Inc., une compagnie pharmaceutique japonaise.

L'année suivante, soit en 2012, une autre étude de cohorte rétrospective utilisant les bases de données américaines (assurances privées) a été publiée.[284] Les 12 908 sujets suivis pour une durée maximale de 12 mois étaient exposés à la warfarine originale, générique, ou à la substitution entre les versions. Les auteurs ont rapporté que l'exposition à la substitution était associée à un risque plus élevé d'hospitalisations (1,43 [IC 95% : 1,33 à 1,54]), et de consultations à l'urgence (1,20 [IC 95% : 1,07 à 1,34]) comparativement aux utilisateurs de la version originale seulement. Il en était de même pour le risque d'hospitalisations chez les utilisateurs de plus d'une version générique (1,26 [IC 95% : 1,18 à 1,35]). Les risques relatifs étaient ajustés pour plusieurs variables confondantes mais il faut se rappeler qu'en général, les fichiers médico-administratifs ne contiennent pas d'information sur les habitudes de vie ou les résultats cliniques, par exemple. Tout de même, en conclusion, les auteurs attribuaient ces résultats à des différences potentielles de biodisponibilité entre les versions. Encore une fois, malgré que les auteurs n'aient déclaré aucun conflit d'intérêts, cette étude était elle aussi financée par Daiichi Sankyo Inc.

Toujours en 2012, un groupe coréen a comparé la version originale et générique de clopidogrel chez des patients ayant subi une angioplastie avec installation de tuteurs coronariens.[304] Cette étude clinique incluait 428 patients suivis pendant un an. On y a trouvé des proportions d'événements indésirables comparables entre les groupes utilisant le générique et l'original, concluant à l'équivalence entre les thérapies. Cette étude était sujette à des limites importantes, notamment le fait que les patients n'ayant pas complété l'année de suivi avaient été exclus de l'analyse, nuisant

possiblement à la validité interne et externe des résultats. Les auteurs ne déclaraient aucun conflit d'intérêts, les sources de financement n'étaient pas mentionnées.

En 2013, un groupe de recherche italien a publié une comparaison des résultats de santé chez les utilisateurs de versions génériques ou originales de six médicaments dont quatre sont utilisés en cardiologie.[305] En utilisant des bases de données médico-administratives, les auteurs ont inclus les informations de 347 073 patients dans cette étude de cohorte rétrospective de 34 mois. La survenue des résultats de santé était comparable dans les deux groupes, bien que la persistance au traitement fût meilleure chez les patients exposés aux génériques. Cette étude était financée par une subvention sans restriction de la compagnie pharmaceutique *DOC Generici* et l'auteur principal est le directeur scientifique d'une société privée de recherche en économie de la santé.

En 2014, un autre groupe de recherche italien a comparé l'utilisation des versions génériques et originales de certains antihypertenseurs sur les résultats de santé cardiovasculaire. Avec des bases de données médico-administratives, 4412 patients ont été inclus dans cette étude cas-témoin nichée dans une cohorte.[306] On y a révélé que le risque d'événements cardiovasculaires était similaire pour ceux ayant vécu la substitution de l'original au générique, ou vice-versa, comparativement à ceux étant restés sur l'original (0,87 [IC 95% : 0,63 à 1,21]). Une limite importante de cette étude tient au fait que les cas ont été identifiés par des codes diagnostiques non validés par rapport aux dossiers médicaux et ne suivaient pas un algorithme validé, non plus. Un biais de sélection est donc possible, pouvant entraîner une sur ou sous-estimation des résultats. Les auteurs rapportaient n'avoir reçu aucun financement pour cette étude. Les auteurs sont toutefois consultants pour plusieurs compagnies pharmaceutiques.

En 2016, un groupe de recherche ontarien a publié une étude de cohorte rétrospective incluant 15 726 patients ayant récemment eu leur congé de l'hôpital à la suite d'un syndrome coronarien aigu.[307] Ils ont comparé l'efficacité de l'atorvastatine originale ou les versions génériques sur la mortalité ou la ré-hospitalisation pour syndrome coronarien aigu jusqu'à un an d'exposition en utilisant les bases de données médico-administratives provinciales. Aucune différence n'a été détectée entre les groupes exposés à l'atorvastatine générique comparativement à l'originale (1,00 [IC 95% : 0,93 à 1,08]). Une force majeure de cette étude de cohorte est l'utilisation de méthodes statistiques sophistiquées : l'appariement par score de propension, servant à minimiser l'effet des facteurs confondants distribués anormalement entre les groupes. Toutefois, l'envers de la médaille de cette méthode est l'introduction possible d'un biais de sélection : 5 593 sujets sur les 21 319 éligibles n'ont pas été appariés et ont donc été exclus de l'analyse. Les auteurs concluaient à l'équivalence entre les versions génériques et originales d'atorvastatine quant à la survie et la prévention de la ré-hospitalisation pour syndrome coronarien aigu. Cette étude était financée par la Fondation des maladies du cœur et les auteurs sont personnellement financés par plusieurs organismes subventionnaires publics.

En 2017, un groupe de recherche malaysien a publié une étude de cohorte rétrospective.[308] L'objectif était de comparer l'effet hypolipémiant de l'atorvastastine originale et générique. Un total de 266 patients traités par l'atorvastatine originale a vécu une substitution vers une version générique et des mesures de lipémie ont été prises avant et 3 mois après la substitution. Les chercheurs n'ont détecté aucune différence entre les mesures de cholestérol total prises avant (4,60 mmol/L) et après (4,50 mmol/L; p = 0,513) ou les sous-types de lipides, leur permettant de conclure qu'une substitution est sécuritaire en ce qui concerne l'atorvastatine. Une force de cette étude concerne le fait que le patient est comparé à lui-même, limitant grandement la possibilité de facteurs confondants entre les groupes. Toutefois, plusieurs limites sont à considérer, dont le fait qu'un seul type de statine fut utilisé

comme comparateur, la durée du suivi limitée à 3 mois, l'absence de groupe témoin étant demeuré avec la version originale dans la même fenêtre de temps, etc. Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts et cette étude a été conduite sans financement externe.

Nous conclurons cette synthèse des connaissances en présentant un exemple caractéristique issu de la littérature. En 2016, une revue systématique avec méta-analyse a été conduite pour tenter de clore le débat sur l'efficacité et la tolérabilité des médicaments génériques en cardiologie.[309] Un groupe italien a colligé 74 essais cliniques randomisés portant sur plusieurs classes de médicaments utilisées en cardiologie, dont des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, des anticoagulants, des agents antiplaquettaires, des bêta-bloquants, des inhibiteurs calciques, des diurétiques et des statines. Les auteurs rapportaient que 100% des études avaient démontré aucune différence significative sur les résultats de santé modérées (tension artérielle, lipides, etc.) entre les utilisateurs des versions génériques et originales (taille d'effet : 0,01 [IC 95% : -0,05 à 0,08]). Pour les résultats de santé sévères (événements cardiovasculaires majeurs et décès), la taille d'effet était également nulle (-0,06 [-0,71 à 0,20]). Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts et les sources de financement n'étaient pas présentées. Un problème majeur de cette méta-analyse, une fois de plus, est l'inclusion d'études de biodisponibilité comparative dans la mesure de la taille d'effet. Non seulement ces études ne sont pas construites pour détecter des événements indésirables ou l'efficacité thérapeutique, mais elles sont conduites chez un petit échantillon de sujets en bonne santé, âgés de tout au plus 55 ans et d'une durée de seulement quelques heures. Bien que ce soit le devis d'étude avec le plus haut niveau d'évidence scientifique pour des données de pharmacocinétique, la généralisation à la population cible est boiteuse voire impossible. Un devis utilisant des patients traités, issus de la population est plus approprié pour déterminer si les médicaments génériques sont comparables aux médicaments originaux en termes de tolérabilité et d'efficacité.

Discussion et conclusion du Chapitre 6

À la lumière de cette synthèse des connaissances, il est frappant de constater l'inconstance des résultats des études comparant l'efficacité et la tolérabilité des médicaments génériques et originaux, dans plusieurs champs thérapeutiques (Tableau 1). Les études en psychiatrie, en neurologie, en rhumatologie et en greffe d'organes semblent tendre vers l'inéquivalence clinique des médicaments génériques par rapport aux originaux, alors que plusieurs études en cardiologie (mais pas toutes), prétendent le contraire.

Nous ne pouvons tirer, à ce jour, aucune conclusion de cette synthèse des connaissances. La variabilité des résultats peut être expliquée par l'hétérogénéité des patients inclus, des méthodes (devis et statistiques) employées, de l'efficacité variable des médicaments étudiés (ex. : antihypertenseur vs. anticonvulsivant), du fait qu'ils soient à index thérapeutique étroit ou non, etc. Néanmoins, le dénominateur commun à toutes ces études demeure tout de même l'hypothèse de recherche. Sur la base de la bioéquivalence des médicaments génériques par rapport au médicament original de référence et l'assomption de l'équivalence thérapeutique y étant associée, il ne devrait pas y avoir de différence au niveau de la tolérabilité, de l'efficacité et des résultats de santé.

Tableau 4. Revue de littérature sur l'équivalence clinique des médicaments génériques et originaux

Auteurs	***Devis (source des données)***	***Classe médicamenteuse***	***Échantillon***	***Résultats de santé***	***Équivalence clinique***	***Faiblesse principale***	***Apparence de conflit d'intérêt***
Neurologie							
Kesselheim et al.[287] 2010	Revue systématique de la littérature et méta-analyse	Antiépileptique	16 articles	Contrôle des convulsions		Inclusion des études de biodisponibilité comparative	Non
Yamada et Welty [282] 2011	Revue systématique de la littérature	Antiépileptique	20 articles	Convulsions ou effets secondaires		Inclusion des études de biodisponibilité comparative	Oui
Atif et al.[288] 2016	Revue systématique de la littérature	Antiépileptique	68 articles	Convulsions ou effets secondaires		Aucune quantification du risque	Non
Kwan et al.[289] 2017	Revue systématique de la littérature	Antiépileptique	14 articles	Utilisation des services de santé		Aucune quantification du risque	Oui
Psychiatrie							
Cessak et al.[290] 2016	Revue systématique de la littérature	Antipsychotique	26 articles	Décompensations psychiatriques ou effets secondaires		Faible adhésion au traitement générique	Non
Khoonsari et al.[291] 2015	Essai clinique randomisé à double insu	Antipsychotique	40 patients	Symptômes dépressifs		Petit échantillonnage	Non
Hsu et al.[292] 2017	Cohorte rétrospective (bases de données)	Antipsychotique	2 643 patients	Doses utilisées et hospitalisations		Substitution non-évaluée	Non
Rhumatologie							
Ringe et Moller[285] 2009	Cohorte rétrospective (dossiers cliniques)	Biphosphonate oral	186 patientes	Densité minérale osseuse et effets secondaires		Substitution non-évaluée	Oui
Van Den Bergh et al.[295] 2013	Essai clinique de type chassé-croisé	Biphosphonate oral	37 patientes	Marqueurs de résorption osseuse et effets secondaires		Petit échantillonnage	Non

Auteurs	*Devis (source des données)*	*Classe médicamenteuse*	*Échantillon*	*Résultats de santé*	*Équivalence clinique*	*Faiblesse principale*	*Apparence de conflit d'intérêt*
Greffes d'organes							
Tsipotis et al.[297] 2016	Revue systématique de la littérature et méta-analyse	Immuno-suppresseur	26 articles	Bioéquivalence, efficacité et tolérabilité		Substitution non-évaluée	Non
Duong et al.[298] 2015	Étude clinique observationnelle (dossiers cliniques)	Immuno-suppresseur	30 patients pédiatriques	Bioéquivalence, efficacité et tolérabilité		Faible échantillonnage	Non
Pneumologie							
Panahi et al.[301] 2016	Essai clinique randomisé à double insu	Bronchodilatateur	79 patients	Fonction pulmonaire, qualité de vie et sévérité des symptômes respiratoires		Substitution non-évaluée	Non
Cardiologie							
Kesselheim et al.[302] 2008	Revue systématique de la littérature et méta-analyse	Nombreuses classes de médicaments dont le brevet est échu	47 articles	Tolérabilité et efficacité thérapeutique		Inclusion des études de biodisponibilité comparative	Non
Manzoli et al.[309] 2016	Revue systématique de la littérature et méta-analyse	Nombreuses classes de médicaments dont le brevet est échu	74 articles	Effet thérapeutique		Inclusion des études de biodisponibilité comparative	Non
Paterson et al.[303] 2006	Série chronologique (données médico-administratives)	Anticoagulant	22 926 à 36 724 patients	Hospitalisation pour thromboembolies ou hémorragies		Exposition générique vs. originale non-discriminée	Oui
Ghate et al.[283] 2011	Cohorte rétrospective (données médico-administratives)	Anticoagulant	37 756 patients	Thromboembolies ou hémorragies		Manque de données cliniques	Oui
Kwong et al.[284] 2012	Cohorte rétrospective (données médico-administratives)	Anticoagulant	12 908 patients	Hospitalisation ou consultation à l'urgence		Manque de données cliniques	Oui

Auteurs	***Devis (source des données)***	***Classe médicamenteuse***	***Échantillon***	***Résultats de santé***	***Équivalence clinique***	***Faiblesse principale***	***Apparence de conflit d'intérêt***
Park et al.[304] 2012	Étude clinique observationnelle (dossiers cliniques)	Antiagrégant plaquettaire	428 patients	Événements indésirables cardiovasculaires		Biais de sélection possible	Non
Colombo et al.[310] 2013	Cohorte rétrospective (données médico-administratives)	Divers médicaments dont 4 utilisés en cardiologie	347 073 patients	Événements indésirables variés		Manque de données cliniques	Oui
Corrao et al.[306] 2014	Cas-témoin nichée dans une cohorte (données médico-administratives)	Antihypertenseur	4412 patients	Événements cardiovasculaires		Biais de sélection possible	Oui
Jackevicius et al.[307] 2016	Cohorte rétrospective (données médico-administratives)	Statine	15 726 patients	Mortalité ou ré-hospitalisation pour syndrome coronarien aigu		Biais de sélection possible	Non
Loch et al.[308] 2017	Cohorte rétrospective (dossiers cliniques)	Statine	266 patients	Effet hypolipémiant		Aucun groupe témoin	Non
Légende	Équivalence clinique	Possible inéquivalence clinique	Inéquivalence clinique				

Chapitre 7. Objectifs et hypothèse de recherche

À la suite de la lecture des précédents chapitres, force est de constater l'ambivalence dans laquelle est plongée la communauté scientifique quant à l'efficacité et la tolérabilité des médicaments génériques comparativement à leurs originaux de référence, particulièrement en cardiologie. D'une part, des patients et des professionnels de la santé reconnaissent qu'ils pourraient ne pas être tout à fait équivalents[302] et d'autre part, les autorités de santé concluent qu'ils peuvent généralement être utilisés de façon interchangeable.[311] Du côté de la littérature scientifique, nous savons maintenant que peu d'études ont été conduites dans la population à qui seront destinés les médicaments génériques homologués. La population ayant une maladie cardiovasculaire chronique consomme concomitamment un ou des médicaments traitant des facteurs de risque ou la maladie en tant que telle. La surveillance des impacts de l'usage des médicaments génériques et des médicaments originaux dans la population québécoise traitée en cardiologie est donc tout à fait à propos.

7.1 Objectifs

L'objectif principal de l'ensemble du projet est d'évaluer si les taux d'événements indésirables, comme les consultations à l'urgence ou les hospitalisations, et ce de toutes causes, sont similaires entre les exposés aux médicaments génériques et originaux, en cardiologie. Dans une optique de surveillance populationnelle, nous observerons les tendances temporelles de ces taux dans la population utilisant les médicaments ciblés. Pour arriver à nos fins, nous avons sélectionné des médicaments largement utilisés pour traiter les maladies cardiovasculaires : losartan, valsartan, candésartan et clopidogrel. L'information disponible quant aux médicaments consommés par la population québécoise, visible dans le fichier des services pharmaceutiques du SISMACQ, a été raffinée à sa plus simple expression, soit le numéro d'identification du médicament (DIN).

7.2 Hypothèses

Hypothèse nulle

Sur la base des études confirmant la bioéquivalence des médicaments génériques par rapport à leurs médicaments originaux respectifs et de la position de Santé Canada à cet effet, l'hypothèse nulle de ce projet est que les taux d'événements indésirables devraient être similaires entre les exposés aux médicaments génériques et les exposés aux médicaments originaux équivalents.

Hypothèse alternative

Au contraire de l'hypothèse nulle, notre hypothèse alternative veut que nous découvrions des taux d'événements indésirables différents entre les exposés aux médicaments génériques et les exposés aux médicaments originaux équivalents.

7.3 Méthodologie globale

Repérage des médicaments

Les DIN de chaque médicament original ou générique, pour chacun des dosages étudiés des quatre médicaments sélectionnés, ont été répertoriés de la façon suivante :

1. Séparation (triage) des médicaments disponibles dans le fichier des services pharmaceutiques du SISMACQ par dénomination commune à l'aide de classeurs dans Microsoft Excel;
2. Dans chaque classeur, séparation par teneur médicamenteuse et validation avec le code de teneur dans la base de données des produits pharmaceutiques de Santé Canada;[312]
3. Inclusions de tous les médicaments (discontinués après commercialisation ou toujours commercialisés) en autant que les dates d'entrée et de sortie du marché, se trouvant dans la base de données de Santé Canada, concordent avec ce qui est disponible dans le fichier des services pharmaceutiques du

SISMACQ disponible au moment de l'étude (1er janvier 1996 au 31 mars 2015);

4. Élimination des médicaments originaux qui étaient discontinués au moment de la commercialisation du médicament générique;
5. Détermination de l'année étudiée (année suivant la date d'entrée des premiers génériques sur le marché);
6. Élimination des génériques arrivés sur le marché plus de 6 mois après la date d'arrivée du ou des premiers génériques;
7. Exclusion des médicaments contenant plus d'un ingrédient actif dans le même comprimé (ex. : valsartan et hydrochlorothiazide combiné).

Le processus de sélection a permis de départager les versions génériques des versions originales.

Population à l'étude

La population étudiée dans ce projet inclut tous les utilisateurs de losartan, valsartan, candésartan ou clopidogrel dans les périodes de temps entourant la perte du brevet de leur version originale respective et de la commercialisation subséquente des versions génériques (Figure 25).

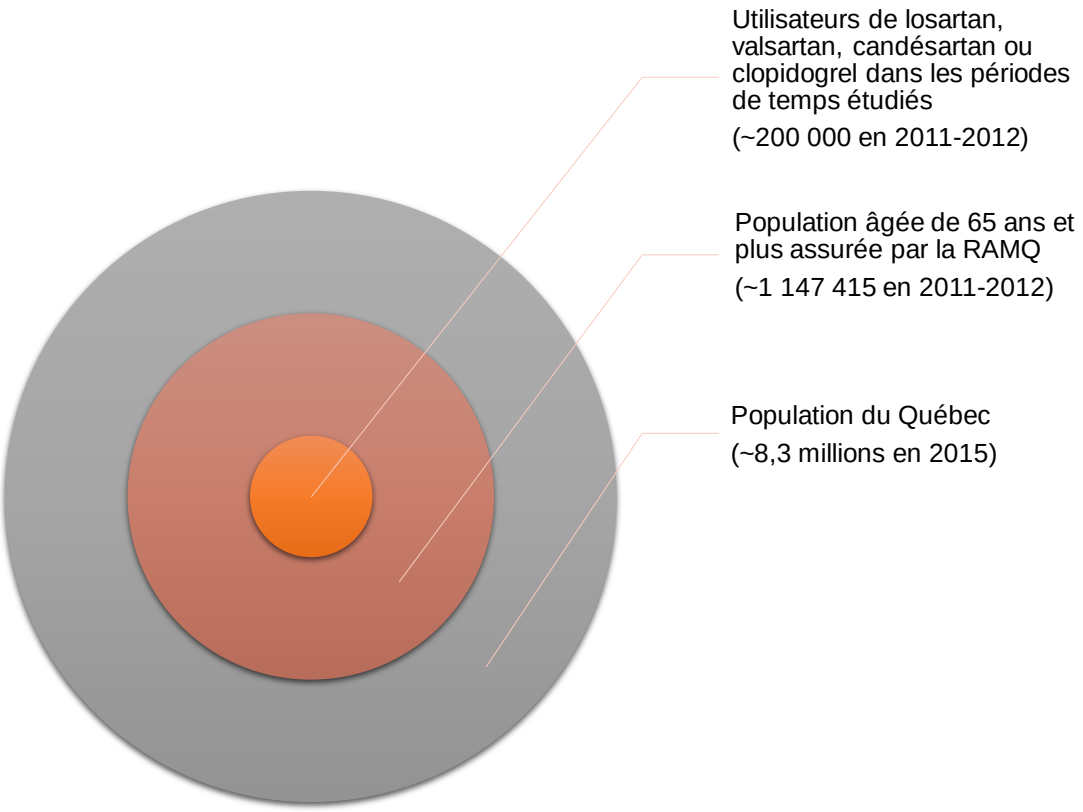


Figure 25. Population québécoise à l'étude

Références : Blais C et al., 2014[1] et Statistiques Canada, 2016[313]

Devis

Pour réaliser cet objectif, nous avons utilisé un devis d'étude de série chronologique (Figure 26).[314] Ce type de devis cadre parfaitement avec les objectifs de la surveillance populationnelle et le mandat ministériel de surveillance des maladies chroniques du Québec,[211] particulièrement en ce qui concerne l'observation des tendances et variations temporelles chez les utilisateurs des médicaments ciblés. Il y a eu autant de séries chronologiques que de médicaments étudiés. Le premier article de série chronologique de cette thèse présente les résultats des trois antihypertenseurs antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA : losartan,

valsartan et candésartan) alors que le deuxième, les résultats d'un antiagrégant plaquettaire, le clopidogrel.

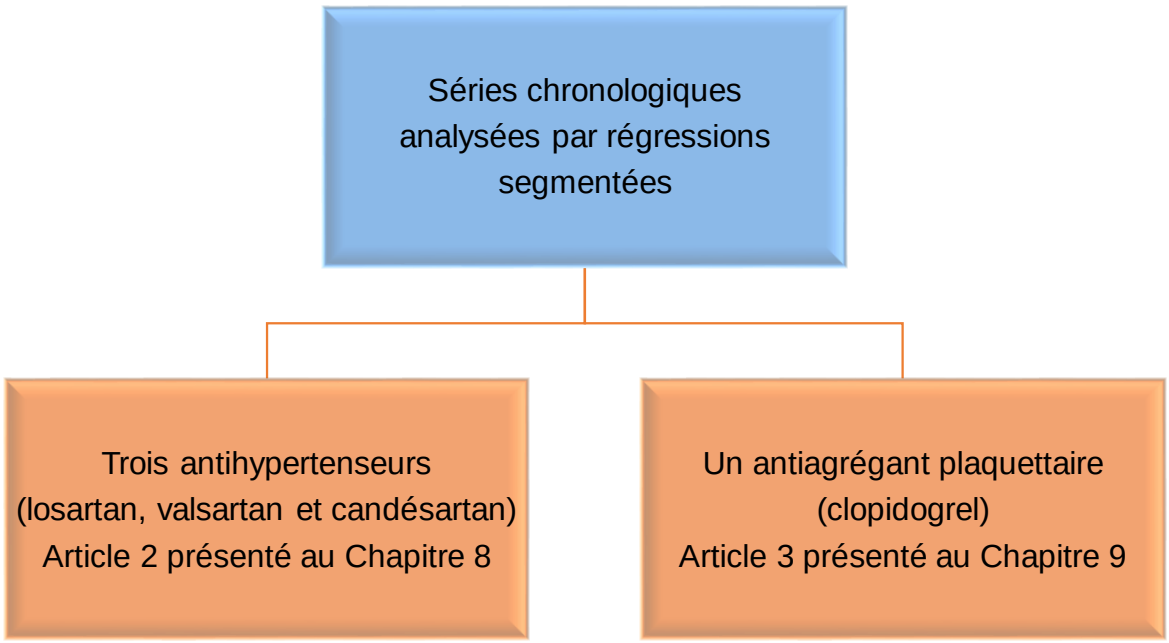


Figure 26. Devis du programme de recherche au doctorat

Conclusion du Chapitre 7

Sans plus tarder, il me fait plaisir de vous présenter l'article 2, récemment publié dans la prestigieuse revue de l'*American Heart Association, Circulation : Cardiovascular Quality and Outcomes*. Ce manuscrit a fait l'objet d'une révision par les paires très exhaustive, ayant permi de raffiner nos méthodes, de développer un plan d'analyses et de produire des résultats robustes bien que nuancés. Il a initialement été soumis au Journal en septembre 2016 et la réponse aux questions des réviseurs de l'éditeur comportait près d'une cinquantaine de pages. L'article a finalement été accepté en juillet 2017. L'article 3 est actuellement soumis pour publication. Les résultats issus de cette thèse seront utiles tant pour la population québécoise, que pour les professionnels de la santé, les décideurs et peut-être, les normes internationales d'homologation des médicaments génériques.

Chapitre 8. Article « *Impact of the commercialization of three generic angiotensin II receptor blockers on adverse events in Quebec, Canada: a population-based time series analysis* »

Publié dans *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes*, 2017. 10 (e003891): p.1-9.

Auteurs : Jacinthe Leclerc, RN, MSc, Claudia Blais, PhD, Louis Rochette, MSc, Denis Hamel, MSc, Line Guénette, BPharm, PhD et Paul Poirier, MD, PhD

Modifications entre la version intégrée de l'article et sa version publiée : seul le format a été adapté pour convenir aux règles de rédaction de la Faculté des études supérieures de l'Université Laval.

Devis : Étude de série chronologique

Rôle exact dans la préparation de l'article :

- Auteur principal : **Jacinthe Leclerc**
- Conception du projet de recherche : **Jacinthe Leclerc**, Paul Poirier, Claudia Blais et Line Guénette
- Organisation, coordination et exécution du projet : **Jacinthe Leclerc**
- Conception des analyses statistiques : **Jacinthe Leclerc**, Claudia Blais, Louis Rochette, Denis Hamel, Line Guénette et Paul Poirier
- Jumelage des bases de données : Louis Rochette
- Exécution des analyses statistiques : Louis Rochette, Denis Hamel et **Jacinthe Leclerc**
- Interprétation des résultats : **Jacinthe Leclerc**, Claudia Blais, Louis Rochette, Denis Hamel, Line Guénette et Paul Poirier
- Écriture de la première version du manuscrit : **Jacinthe Leclerc**
- Conception et préparation des graphiques, tableaux et figures : **Jacinthe Leclerc**
- Révision du manuscrit : Claudia Blais, Louis Rochette, Denis Hamel, Line Guénette et Paul Poirier
- Écriture de la version révisée et soumise : **Jacinthe Leclerc**
- Réponse aux critiques des réviseurs et de l'éditeur : **Jacinthe Leclerc**

Résumé en français

Suite à l'expiration du brevet, les médicaments originaux peuvent être substitués par les versions génériques bioéquivalentes, mais non identiques, en pharmacie. Nous avons évalué l'impact de la commercialisation de trois antihypertenseurs génériques (ARA : losartan, valsartan et candésartan) sur les tendances des complications (hospitalisations et consultations à l'urgence) par une étude de séries chronologiques. À l'aide du Système intégré de surveillance des maladies chroniques du Québec, les taux mensuels de complications chez les utilisateurs d'ARA âgés de ≥66 ans (N=136 177) ont été calculés pendant trois ans, incluant le moment où les génériques ont été commercialisés. Il y avait 10% de complications chez tous les utilisateurs d'ARA avant et après la commercialisation des génériques. Parmi les utilisateurs des génériques, les taux ont augmenté de 8 % à 14 % immédiatement après la commercialisation des génériques. Les taux sont demeurés plus élevés pour les utilisateurs de génériques jusqu'à un an, comparativement aux utilisateurs d'originaux.

Impact of the commercialization of three generic angiotensin II receptor blockers on adverse events in Quebec, Canada: a population-based time series analysis

Authors: Jacinthe Leclerc, RN, MSc [1,2,3], Claudia Blais, PhD [1,2], Louis Rochette, MSc [1], Denis Hamel, MSc [1], Line Guénette, BPharm, PhD [2,4] and Paul Poirier, MD, PhD [2,5]

[1] Bureau d'information et d'étude en santé des populations, Institut national de santé publique du Québec;

[2] Faculté de Pharmacie, Université Laval;

[3] Département des sciences infirmières, Université du Québec à Trois-Rivières;

[4] Axe Santé des populations et pratiques optimales en santé, Centre de recherche du CHU de Québec;

[5] Centre de recherche, Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec.

Short title: Generics commercialization and adverse events

Words count: abstract: 298 words, manuscript: 6,997 words

Subject code: Quality and outcomes; **Keywords:** Generic drugs, brand-name drugs, angiotensin II receptor blockers, pharmacoepidemiology, adverse events complications
Keywords: Generic drugs, brand-name drugs, angiotensin II receptor blockers, pharmacoepidemiology, adverse events complications

Corresponding author:
Paul Poirier MD, PhD, FRCPC, FCCS, FACC, FAHA
Professor/Laval University Faculty of Pharmacy
Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec
2725 Chemin Sainte-Foy, Québec, QC, Canada, G1V 4G5
Phone: 418-656-4767, Fax: 418-656-4581
E-mail: paul.poirier@criucpq.ulaval.ca

Abstract

Background: Once the patent of a brand-name drug expires, generic drugs are commercialized and substitution from brand-name to generics may occur. Generic drugs equivalence is evaluated through comparative bioavailability studies. Few studies have assessed outcomes following generic drugs commercialization at a population level. We evaluated the impact of three generic angiotensin II receptor blockers (ARBs) commercialization on adverse events: hospitalizations or emergency room consultations.

Methods and Results: This is an interrupted time series analysis using the Quebec Integrated Chronic Disease Surveillance System. Rates of adverse events for losartan, valsartan and candesartan users (N=136 177) aged ≥ 66 were calculated monthly, 24 months before and 12 months after generics commercialization. Periods before and after generics commercialization were compared by negative binomial segmented regression models. Sensitivity analyses were also conducted. For all users, there was a monthly mean rate of 100 adverse events for 1,000 angiotensin II receptor blocker users before and after generic commercialization. Among generic users of losartan, valsartan and candesartan, there was an increase in rates of adverse events of 8.0% (difference of proportions, versus brand-name: 7.5% [95% confidence interval, -0.9%-15.9%]; *P*=0.0643), 11.7% (difference of proportions: 17.1% [95% confidence interval, 9.9%-24.3%]; *P*<0.0001) and 14.0% (difference of proportions, 16.6% [95% confidence interval, 7.9%-25.3%]; *P*<0.0001) respectively, the month of generic commercialization. The monthly trend of adverse events was affected for generic versus brand-name losartan users only (difference of proportions, 2.0% [95% confidence interval, 0.7%-3.4%]; *P*=0.0033) ≤1 year after generics commercialization. Similar results were found in sensitivity analyses.

Conclusion: Among generic users, immediate or delayed differences in adverse events rates were observed right after generics commercialization for three antihypertensive drugs. Rates of adverse events remained higher for generic users. Increases were more pronounced for generic candesartan, which is the studied product with the largest difference in comparative bioavailability. Risk and survival

analysis studies controlling for several potential confounding factors are required to better characterize generic substitution.

Introduction

Generic drugs are alternatives to brand-name drugs once the patent expires. Known as being generally less expensive, they are economically beneficial for patients, health care systems and third party payers.[1-4] To achieve substantial health care cost reductions, the provincial government of Quebec, Canada, promotes generic substitutions and restricts access to brand-name drugs by economical and administrative strategies.[5] Once generic analogs become available, market is then shared between brand-name and generics, but little is published about the rate of this market sharing, neither regarding the clinical impact of generics commercialization.

Generic and brand-name drugs are assumed to be clinically equivalent and are used interchangeably once approved by the health authorities, such as Health Canada, and marketed.[6] Bioequivalence, involving comparability of pharmacokinetic profiles of 2 pharmaceutical products containing the same amount of the active ingredient and presenting the same galenic formulation, is required for homologation of new generic compounds.[6] In Canada, the standards for comparative bioavailability of generic and brand-name products used to demonstrate bioequivalence are (1) the area under the curve of the last quantifiable concentration and (2) the maximal concentration (C_{max}) after dosing. The 90% confidence interval (90% CI) of the relative mean of AUC_T and the relative mean of C_{max} (ratio only) should range within 80 and 125% to be considered bioequivalent.[6] These regulations are stricter for 9 narrow therapeutic index drugs in Canada and may vary across countries.

Doubts were raised in the literature regarding clinical equivalence of generic drugs following substitution versus their brand-name counterpart in several therapeutic fields.[7-17] A recent meta-analysis including studies of generic and brand-name cardiovascular drugs did not show a significant difference in terms of safety or tolerability between 2 types of drug.[18] However, a systematic review of editorials addressing generic drug substitution in cardiology depicted a majority of negative views on clinical equivalence.[18] Most of population-based, time series analyses support generics commercialization but are only evaluating prescription rates or

economical outcomes.[19-21] Three studies evaluating clinical outcomes after generics introduction with time series reported conflicting results.[13, 22, 23] Whether bioequivalence of generic drugs translates into clinical equivalence at a population level is unclear. The present study aimed to (1) characterize the entry of the generic angiotensin II receptor blockers (ARBs) analogs on the Canadian market and (2) evaluate the impact of generic ARBs commercialization on adverse events (any causes emergency room (ER) consultations or hospitalizations) in elderly patients in real-life conditions. We hypothesized that there would be a difference in rates of adverse events after generic ARBs commercialization compared to the period before their availability.

Methods

Source of data

Data of this observational retrospective interrupted time series study was retrieved from the Quebec Integrated Chronic Disease Surveillance System (QICDSS).[24] The QICDSS is a twinning of 5 medico-administrative files held by the public health insurance board in Quebec, named *Régie de l'assurance maladie du Québec* (RAMQ) and the health ministry. Four of these files were used: the health insurance registry, hospitalizations, medical, and pharmaceutical services claims databases. Of note, public drug insurance is universal in Quebec, Canada, and about 90% of citizens ≥65 years old were publicly insured in 2011-2012.[24, 25] Data are linked by a unique anonymized identification number and are updated on a yearly basis. As of May 2017, data are available from January 1, 1996 to March 31, 2015. This study is part of the continuous chronic disease surveillance mandate granted to the National Public Health Institute of Quebec (*Institut national de santé publique du Québec;* INSPQ) by the provincial minister of health and social services. All surveillance activities of this mandate are approved by the provincial Ethics Committee of Public Health. No informed consent was required.

Study drug and exposure

A total of 3 brand-name ARBs and 16 generic analogs were studied. The ARBs drugs were: losartan, valsartan and candesartan, of all dosages, identified by their respective Drug Identification Number (DIN) in the pharmaceutical services claims database. All generic versions commercialized within 6 months of patent expiry were included in the study. Brand-name losartan[26] lost its patent in January 2012 and 8 generics versions were included in the analysis. Brand-name valsartan[27] and candesartan[28] lost their patent respectively in January and April 2011. It was followed by the commercialization of respectively 5 and 3 generic analogs included in the analysis. Exposure to generic or brand-name drugs was captured at an individual level, reflecting each patients' actual drug exposure for every single day of contribution to monthly cohorts. In other words, all included patients had an active claim of at least 1 day in the given month (Figure IA of Supplemental appendix). Person-day exposure was calculated from the drug identification number as well as the start date and duration of prescription dispensed from pharmaceutical claims in the database (Figure IA and IB of Supplemental appendix). As a claim might be done before all pills from previous claim are used, exact generic drug start date for group attribution was corrected by continuous multiple interval measure of oversupply.[29] CMOS was calculated retrospectively, 4 months preceding the beginning of each series. Individual person-months contribution to the series were only recorded if patients had an active generic or brand-name drug claim in their possession (Figure IA of Supplemental appendix); therefore, patients with no active drug claim were not contributing to the series. Each series were constituted of 36 open monthly cohorts. For example, a persistent patient could have contributed to the full series, while a nonpersistent patient contributed only during periods of usage (Figure IB of Supplemental appendix). More details on monthly cohorts and exposures are available in Supplemental appendix.

Study periods for interrupted time series

Study periods were determined by the date when the patent of each brand-name drug expired and generic analogs were marketed and available. Consequently, each drug has a different study time frame. The exact date when a patients claimed the first generic analog for the first time, for each brand-name drug, indicated the month when generics were commercialized. Interrupted time series[30] were constituted of all patients aged ≥66 years old users of losartan, valsartan or candesartan who were observed for adverse events every month, 24 months before and 12 months after generics commercialization (36 transversal observations). Consequently, the number of person-months at risk varied monthly, giving no possibility to measure drug adherence or switches from brand to generics.

Adverse events

Adverse events considered were any causes ER consultations or hospitalizations. No specific diagnosis associated with adverse events was selected because of the wide range of non-specific symptoms potentially leading to ER consultations or hospitalizations. With known different bioavailability for generic ARB drugs (as documented in generic drugs' product monographs), theoretical acute or delayed variations in efficacy are possible, and may lead to adverse drug reactions (eg, dizziness, diarrhea, headache, coughing, hypotension) or lack of efficacy (hypertension or congestive heart failure, depending on the severity of the cases), potentially leading to ER consultations and/or hospitalizations.[26-28]

Statistical analyses

Study drugs

Proportions of utilization of brand-name/generic drugs of losartan, valsartan and candesartan were calculated daily, from the moment of commercialization of generic

analogs until the end of availability of information in the pharmaceutical services claims database (March 31, 2015). This was expressed graphically to represent market shares evolution for each drug after generics commercialization.

Interrupted time series and segmented regressions

Descriptive statistics of all relevant patients' characteristics were performed, including proportions, means and standard deviations, as appropriate. Time series[30] were used to report crude monthly rates of adverse events, including ER consultations or hospitalizations, 24 months before ≤12 months after generics commercialization. These interrupted time series were represented graphically for all users and specifically for generics versus brand-name users after generics commercialization. Negative binomial segmented regression models, which generalize the Poisson regression models in the presence of overdispersion,[31] were performed to assess the difference in trends of adverse events after versus before arrival of generic analogs on the market for all users and according to generic and brand-name exposition. For each drug, there were 3 models, each modeling a type of adverse events (the rates of ER consultations, hospitalizations, and both) and two sets of these models. The first one evaluated the significance of sudden shift in rate level of adverse events and changes in trends after generics commercialization in the population. The second set of models included a specific variable identifying generic versus brand-name users in the population. Time series regressions parameters and equations are presented in Table VI of Supplemental appendix. A contrast test between regression coefficients was performed to compare statistical significance of the difference for generic versus brand-name users in terms of level of adverse events, the month of generics commercialization, and trends of adverse events in the year following generics commercialization, with differences in proportions and their respective 95% CIs. All regression models were verified for their respective validity assumptions (first-order autocorrelation and seasonality) by residuals graphs examination and Durbin-Watson statistic.[30] A sensitivity analysis was performed using adjusted autoregressive models for the time series data,

controlling for autocorrelation and seasonality. A second sensitivity analysis was performed without correction for continuous multiple interval measure of oversupply. Because it is not possible to adjust the coefficients of these models to account for potential confounding factors, a third sensitivity analysis was performed by stratification of each time series based on the number of cardiovascular comorbidities associated to the risk of adverse events, as detailed in the method section in the Supplemental appendix. Stratification of each time series based on the socioeconomic status was also performed, as well as a falsification analysis with specific versus non-specific cardiovascular outcomes, as described in the Supplemental appendix. Results were interpreted against documented differences in bioavailability of generic and brand-name drugs (as per respective product monographs). The significance level was set at 5%. All analyses were performed with SAS Enterprise Guide 7.1 (SAS Institute Inc., Cary, NC).

Results

Proportions of utilization of generic analogs after patent expiration of brand-name losartan, valsartan and candesartan are presented in Supplemental appendix (Figures IIA through IIC in the Supplemental appendix, respectively). There was a rapid increase of market shares for generic analogs once they became available for the population. Losartan generics reached 50% of market shares within 2 months whereas it took 1 year for generic valsartan and candesartan analogs to reach 50% of respective market shares. The proportion of brand-name users 2 to 3 years after generics commercialization of losartan, valsartan and candesartan falls under 5%.

Losartan, valsartan and candesartan users who contributed in these times series were around 60% women, in average 76 to 77 years old with ≥3 cardiovascular comorbidities for more than a third of patients (Table 1). Among all of these ARB users, prevalence of hypertension was 84% to 88%; ischemic heart disease, 37% to

40%; heart failure, 13% to 15%; and diabetes mellitus, 29% to 33%. They were using in average 10 concomitant drugs.

Losartan

Brand-name losartan lost its patent in January 2012 and the first prescription of generic losartan was claimed on March 15, 2012. There were 28 539 different losartan users who contributed between 15 288 and 17 765 person-months during the 3-year study period (Figure III in the Supplemental appendix). There was a rate of 107 adverse events per 1000 person-months at risk at the beginning of the observation period (Figure 1A). The month when generics were commercialized, the observed rates of adverse events per 1000 person-months at risk were 114 for generic versus 104 for brand-name users. Interrupted time series analysis revealed an 8.0% increase of adverse events for generic users right after generics commercialization versus stability for brand-name users (0.5%), resulting in a difference of 7.5% (95% CI: -0.9% to 15.9%; *P*=0.0643, Table 2). This immediate difference was explained by a change of ER rates for generic vs. brand-name users (8.5% [0.0% to 17.0%]; *P*=0.04, Figure IVA and Table II in the Supplemental appendix). Concomitantly, hospitalizations were similarly reduced for both generic and brand-name users (-5.1% versus -5.6%, difference of 0.5% [-13.0% to 14.0%]; *p* = 0.9433). Trend of adverse events up to 1 year after generics commercialization was modestly affected in the population (both groups together: 0.6% [0.0% to 1.3%]; *P*=0.06, Figure VA in the Supplemental appendix). Specifically for generic users, it was stable, while there was a decrease in adverse events for brand-name users (difference of 2.0% [0.7% to 3.4%]; *P*=0.0033). This difference was explained by a modestly increasing trend of hospitalizations for generic users while a decreasing trend for brand-name users (1.2% versus -2.1%, difference of 3.3% [0.7% to 5.9%]; *P*=0.0126). Regarding ER consultations, there was a decrease in rates for both groups, but it was more pronounced for brand-name users (-0.2% versus -2.1%, difference of 1.9% [0.5% to 3.2%]; *p* = 0.0081). Similar and proportional results were found in sensitivity analysis (Figure VIA in the Supplemental appendix). One studied

generic showed statistically different bioavailability features compared to brand-name drug[32] and was used by 8% of the studied population the year after generics commercialization.

Valsartan

Brand-name valsartan lost its patent in January 2011, and the first prescription of generic valsartan was claimed on April 20, 2011. There were 59 500 different valsartan users who contributed between 29 715 and 35 877 person-months during the 3-year study period (Figure III in the Supplemental appendix). There was a rate of 104 adverse events per 1000 person-months at risk at the beginning of the observation period (Figure 1B). The month of generics commercialization, the observed rates of adverse events per 1000 person-months at risk were 133 for generic users versus 98 for brand-name users. Interrupted time series analysis revealed an 11.7% increase of adverse events for generic users right after generic commercialization versus a decrease for brand-name users (-5.4%, resulting in a difference of 17.1% [9.9% to 24.3%]; $P<0.0001$, Table 3). Similar results were found when itemized for hospitalizations or ER consultations for generic vs. brand-name users (Figure IVB and Table III in the Supplemental appendix). Trend of adverse events up to 1 year after generics commercialization was not affected in the population (both groups together: 0.0% [-0.7% to 0.6%]; $P=0.9149$, Figure VB in the Supplemental appendix). There were no statistical differences in trends of adverse events between groups (0.0% difference [-1.0% to 1.1%]; $P=0.9405$), even though observed rates were consistently higher for generic versus brand-name valsartan users. Similar and proportional results were found in sensitivity analysis, for patients at high and low cardiovascular risk (Figure VIB in the Supplemental appendix). One out of the five studied generics of valsartan showed statistically different bioavailability features compared with brand-name drug[33] but was used by only 4% of the studied population the year after generics commercialization.

Candesartan

Brand-name candesartan lost its patent in April 2011 and the first prescription of generic candesartan was claimed on July 6, 2011. There were 48 138 different candesartan users who contributed between 23 838 and 30 843 person-months during the 3-year study period (Figure III in the Supplemental appendix). There was a rate of 89 adverse events per 1000 person-months at risk at the beginning of the observation period (Figure 1C). The month of generics commercialization, observed rates of adverse events were 143 for generic users versus 94 for brand-name users. Interrupted time series analysis revealed a 14.0% increase of adverse events for generic users right after generic commercialization versus a modest decrease for brand-name users (-2.6%, resulting in a difference of 16.6% [7.9% to 25.3%]; $P<0.0001$, Table 4). Similar results were found when itemized for hospitalizations or ER consultations for generic versus brand-name users (Figure IVC and Table IV in the Supplemental appendix). Trend of adverse events ≤1 year after generics commercialization was modestly affected in the population (both groups together: -0.8% [-1.5% to -0.2%]; $P=0.01$, Figure VC in the Supplemental appendix). The year after generics commercialization, however, there were no statistical differences in trends of adverse events between groups (0.1%, difference [-1.1% to 1.2%]; $P=0.8989$), even though observed rates were consistently higher for generic vs. brand-name candesartan users. Similar and proportional results were found in sensitivity analysis, for patients at high and low cardiovascular risk (Figure VIC in the Supplemental appendix). All 3 studied generics showed statistically different bioavailability features compared with brand-name drug.[34-36]

Autocorrelation was evaluated by examining residuals and considering the Durbin-Watson test. Both were not significant. To confirm the absence of autocorrelation, a sensitivity analysis was performed using autoregressive models and no difference was found versus our original analysis. Negative binomial segmented regression models were then considered valid. The second sensitivity analysis, without continuous multiple interval measure of oversupply, found similar results. As

presented earlier, the last sensitivity analysis, with a stratification based on the number of cardiovascular comorbidities associated to the risk of adverse events, yielded similar results. Post hoc stratification for the socioeconomic status yielded similar results as well (data not shown). With highly labile curves and some low denominators, results from the falsification analysis revealed consistent differences in rates of specific cardiovascular outcomes between generic and brand-name users, and no difference in rates of non-specific cardiovascular outcomes for losartan and candesartan (Figures VIIA and VIIC of Supplemental appendix).There was an increased rate of nonspecific cardiovascular outcomes for early generic valsartan users (Figure VIIB in the Supplemental appendix). However, this increase resulted in a non-statistically significant difference issued from the segmented regression model (month of generic valsartan commercialization: 9.1% [-14.2% to 32.4%]; *P*=0.42; ≤1 year after: 0.6%, [-25.6% to 26.9%]; *P*=0.8).

Discussion

This study examined the clinical and populational impact of generics commercialization of 3 ARBs compounds: losartan, valsartan and candesartan. For generic users, we observed differences in rates of adverse events after generics commercialization using time series analysis. To our knowledge, this is the first ecological study assessing clinical outcomes with time series analysis after generics commercialization using a specific variable distinguishing between generic and brand-name users.

As expected, a rapid shift in market shares in favour of generic drugs was observed. The last brand-name ARB to lose its patent, in our study, was losartan in 2012. It reached 50% of market shares in 2 months while it took 1 year for generics valsartan and candesartan. This could hypothetically be explained by better confidence of pharmacists to switch patients to a generic formulation, as they did not notice major

individual problems during previous experiences (valsartan and candesartan). Prescribers were maybe more confident too, for the same reasons, and stopped using the “Do not substitute” writing on prescription labels. Because most of brand-name users will be switched to a generic analog within 2 to 3 years, we felt that long-term surveillance of adverse events is justified because the usage of generic drugs has not been tested for clinical equivalence (only bioequivalence versus brand-name drug). Losartan, valsartan and candesartan lost their patent in January 2012, January 2011 and April 2011, respectively. There was a delay of 2 to 3 months between patent loss and the exact date when a patient claimed the first generic analog for the first time. This could be explained by administrative delay for registration of those new generic drugs on the provincial formulary as for drug coverage within the public plan.[37]

For losartan, valsartan and candesartan, we observed a clinically significant increase of adverse events the month of generics commercialization for generic users. Increases were clinically significant for all studied drugs (losartan: 8.0%, valsartan: 11.7% and candesartan: 14.0%), and significantly higher vs. brand-name for valsartan and candesartan ($P<0.0001$). In addition, for valsartan and candesartan, we observed simultaneous decreases in adverse events rate for brand-name users. A statistically significant polarity was also observed for losartan in the trend of all adverse events ≤1 year after generics commercialization. These results are in contrast from Paterson *et al*.,[13] who did not observe an increase in hospitalizations for major hemorrhage or cerebral thromboembolism after the implementation of a generic warfarin substitution policy in Ontario. However, time series were not stratified for generic and brand-name users and were not conducted for at least 12 months after policy implementation.[30] In another study including 15 different drugs of various therapeutic indications, a statistically meaningful increase in the number of reported adverse events was observed following generic introduction on the market for 7 of these drugs after negative binomial regression analysis.[22] Again, results were not stratified for generic vs. brand-name users, just like in another

recently published paper,[23] who revealed no difference in adverse events following bioequivalence approval of particular products in United States. Coherently, our non-stratified analyses revealed limited impact of generics commercialization for all users (generic and brand-name users together).

The immediate increase of adverse events observed after 3 different generic drugs commercialization could hypothetically be explained by differences between drugs. Homologation standards require bioequivalence between brand-name and generic versions. A 20% variability for some pharmacokinetic parameters is accepted for most oral generic analogs[6] to be considered bioequivalent. In the product monographs, bioavailability features of five out of the 16 studied generic ARBs were statistically different from the brand-name counterpart.[32-36] In our study, patients could have been substituted to a generic version that is 6 to 21% different from the brand-name version that was used. Such a substitution to a more or less potent and effective version could have consistently happened for candesartan,[34-36] and interestingly, this is also the drug with the highest effect on adverse events right after generics commercialization. The increase in adverse events between generic and brand-name users could also be explained by differences in users' characteristics. Post hoc descriptive analysis (Table V in the Supplemental appendix) were performed to compare characteristics of generic versus brand-name users the first two months after generics commercialization. As expected, material and social deprivations are discordant characteristics between early generic versus concomitant brand-name users. Socially and mostly materially deprived patients tended to go on generics first, once available, which is coherent as generics are less expensive. However, it should be reminded that public drug coverage is universal in Quebec, Canada, especially for citizens ≥65 years.[24, 25] Therefore, they only pay out a fraction of the drug's full price, either on brand-name or generics. Furthermore, co-payment is minimal for those with low income. Along with this universal system, patients do not need to pay out of the pocket for physician visits, ER consultations or hospitalizations. Another disparity between early generic users versus brand-

name users the first 2 months of generics commercialization is the region of residence. Nonurban areas (everywhere in Quebec except the urban one with >1.5 million inhabitants) and early generic usage are associated. We think this could be because of (1) commercial practices (lower sales representativeness of brand-name drug in pharmacies and doctors' office in nonurban areas), and (2) different disparities in material deprivation affecting the propensity to be switched to a generic version. In any case, even with social and material deprivation disparities, the age and number of comorbidities speak for themselves: clinical differences are minimal. Our results are further supported by our third sensitivity analysis (stratification for patients at high and low risk of adverse events based on the number of cardiovascular comorbidities and socioeconomic status), which yielded very similar results. The falsification analysis revealed variable but potentially interesting results (Figure VIIA through VIIC in the Supplemental appendix). In line with our a priori hypothesis, we found higher rates of specific cardiovascular adverse events (or specific ARBs-related outcomes) for all studied drugs, and no difference for non-specific outcomes for generic users. Even if differences in rates of nonspecific adverse events were visually observed for generic valsartan users the month of generic commercialization, this was not statistically significant. This difference may be explained in part because this is the group with the highest denominator (even though very low) the month of generic commercialization (299 generic valsartan users-month vs. 173 generic candesartan users-month vs. 113 generic losartan users-month). As previously mentioned, time series curves were highly labile in falsification analysis. Therefore, those results must be interpreted cautiously. Time series and statistical analyses were highly limited because of lack of power at many points in time, variable denominators because of drug switches and possibly insensitive coding of each specific diagnosis.[39]

The increase in adverse events is highest the first month after generic commercialization and is mitigated after, but some differences persist as rates of adverse events are consistently higher for generic users. The observed excess risk

could hypothetically be the reflection of an acute response to bioequivalent, but not identical, generic drugs substitutions for first generics users, inducing acute adverse drug reactions or lack of efficacy. The attenuation the following months could hypothetically be because of dilution of incident switchers among prevalent generic users, depletion of susceptible generic users (who could stop the drug or change brand)[38] or dosage adjustments for generic drugs users. Reducing trends of adverse events for brand-name users only after generics commercialization should be interpreted cautiously (mostly observed in high cardiovascular risk patients). Because the way segmented regressions are constructed, the 1-year trend is affected by the intervention point estimate (being the month of generic commercialization in our study) to suit the observed data. Therefore, for interpretation purposes, the focus should remain on differences between generic and brand-name users (level change and trends). Either way, these important results merits further attention through systematic public health surveillance and more studies considering all potential confounding factors.

Study limitations and strengths

Unfortunately, even though we considered many sensitivity analyses, this type of study does not allow to control for individual-level variations or covariates without tangibly affecting the statistical power.[30] A potential cofounding variable that could over or underestimate the differences in proportion of adverse events after generic commercialization is the fact that concomitant pharmacological changes were not considered in this study. As well, another limitation inherent to medico-administrative databases is the lack of clinical data. Even though hospitalizations and pharmaceuticals claims databases are considered highly reliable,[39-41] we may overestimate or underestimate our findings. This ecological study was not intended to evaluate outcomes after intergenerics substitutions (eg, from generic A to generic B), interlots substitution of a same drug (eg, from lots A to lots B of brand-name losartan), to compare drug performance, neither controlling for other potential confounders. A retrospective cohort study with survival analysis would be pertinent

to compare the time-to-event between individuals exposed to generic substitution and those using only the brand-name drug. This would offer the opportunity to control for many potential confounding variables or to create propensity-matched cohort by using an appropriate propensity score. Nevertheless, time series designs are known to be among the strongest designs to evaluate intervention effect in the population (ie, policy changes at national level) when randomized controlled trials are not possible.[30] Threat to internal validity are prevented by the method of segmented regression analysis, implying exactly 24 assessments of the monthly rate of adverse events before and 12 assessments after commercialization of generics for each model and controlling for pre-existing trend.

Conclusion

In this time series analysis, there seems to be an increase of ER consultations and hospitalizations after generics commercialization among generic users for 3 antihypertensive drugs of the same class. The increase was more pronounced for candesartan, which is the studied drug with the largest difference in comparative bioavailability studies. Along with bioavailability differences between generic and brand-name drugs, some differences in users characteristics could partly explained our findings. A study evaluating the time-to-event between exposed to generics substitution compared to continuous users of brand-name drugs, and controlled for several potential confounders would be required as this could have an impact on public health and policies. Until then, this situation merits further attention. Systematic public health surveillance with accurate pharmacovigilance reporting to health authority would contribute to the safety of generic and brand-name drugs usage in real-life conditions.

Acknowledgments

This study was conducted at the National Public Health Institute of Quebec (INSPQ) as part of the continuous chronic disease surveillance mandate granted by the provincial minister of health and social services. Jacinthe Leclerc is recipient of a studentship from the *Ordre des infirmières et infirmiers du Québec (Programme MELS-Universités)*. Dr. Paul Poirier is a senior clinical researcher of the *Fonds de recherche du Québec-Santé* (FRQ-S). Dr. Line Guénette holds a Junior-1 clinical researcher salary award from the FRQ-S in partnership with the *Société québécoise d'hypertension artérielle* (SQHA).

Funding sources

There was no funding for this study as this project is part of the continuous chronic disease surveillance mandate in Quebec, Canada.

Author Disclosure Statement

Jacinthe Leclerc is a regular adjunct professor at the *Université du Québec à Trois-Rivières* and received, in 2015-2016, a studentship from a pharmaceutical company, AbbVie. Jacinthe Leclerc was an employee of Novartis Pharmaceuticals Canada Inc. at the beginning of this project and until June 2015. AbbVie and Novartis Pharmaceuticals Canada have no regard/power in decisions made through this project. Dr Poirier has received honorary for continuing medical education/consultants/experts event from Abbott Vascular, Amgen, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Eli Lilly, Janssen, Merck, Novartis, NovoNordisk, Pfizer, Roche, Sanofi-Aventis, Servier, and Valeant. The other authors report no conflicts.

References

1. Johansen ME and Richardson C. Estimation of Potential Savings Through Therapeutic Substitution. *JAMA Int Med*. 2016;176:769-75.

2. Gumbs PD, Verschuren WM, Souverein PC, Mantel-Teeuwisse AK, De Wit GA, De Boer A and Klungel OH. Society already achieves economic benefits from generic substitution but fails to do the same for therapeutic substitution. *Br J Clin Pharmacol*. 2007;64:680-5.

3. Haas JS, Phillips KA, Gerstenberger EP and Seger AC. Potential savings from substituting generic drugs for brand-name drugs: medical expenditure panel survey, 1997-2000. *Ann Intern Med*. 2005;142:891-7.

4. Fischer MA and Avorn J. Economic implications of evidence-based prescribing for hypertension: can better care cost less? *JAMA*. 2004;291:1850-6.

5. Gouvernement du Québec. *Mesure d'économie concernant les médicaments - Nouvelles règles concernant le recours à la mention ne pas substituer*. 2015. Accessed Septembre 9, 2016 at: www.msss.gouv.qc.ca/documentation/salle-de-presse/ficheCommunique.php?id=878.

6. Santé Canada. *Ligne directrice - Normes en matière d'études de biodisponibilités comparatives : Formes pharmaceutiques de médicaments à effets systémiques*. Médicaments et produits de santé 2012. Accessed February 6, 2017 at: https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/demandes-presentations/lignes-directrices/biodisponibilite-bioequivalence/normes-matiere-etudes-biodisponibilite-comparatives-formes-pharmaceutiques-medicaments-effets-systemiques.html.

7. Lelorier J, Duh MS, Paradis PE, Lefebvre P, Weiner J, Manjunath R and Sheehy O. Clinical consequences of generic substitution of lamotrigine for patients with epilepsy. *Neurology*. 2008;70:2179-86.

8. Kluznik JC, Walbek NH, Farnsworth MG and Melstrom K. Clinical effects of a randomized switch of patients from clozaril to generic clozapine. *J Clin Psychiatry*. 2001;62 :14-24.

9. Molnar AO, Fergusson D, Tsampalieros AK, Bennett A, Fergusson N, Ramsay T and Knoll GA. Generic immunosuppression in solid organ transplantation: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2015;350:1-9.

10. Palylyk-Colwell E, Jamali F, Dryden W, Friesen E, Koven S, Mohamed I, Osmond B, Alessi-Severini S, Sheldon L, Sheldon R, Tam Y, Tsuyuki R and Zhanel G. Bioequivalence and interchangeability of narrow therapeutic range drugs. Canadian Society for Pharmaceutical Sciences discussion. *Journal of*

pharmacy & pharmaceutical sciences : a publication of the Canadian Society for Pharmaceutical Sciences. J Pharm Pharm Sci. 1998;1:2-7.

11. Nardi R, Masina M, Cioni G, Leandri P and Zuccheri P. Generic - Equivalent drugs use in internal and general medicine patients: Distrust, confusion, lack of certainties or of knowledge? Part 2. Misconceptions, doubts and critical aspects when using generic drugs in the real world. *Ital J Med*. 2014;8:88-98.

12. Ghate SR, Biskupiak JE, Ye X, Hagan M, Kwong WJ, Fox ES and Brixner DI. Hemorrhagic and thrombotic events associated with generic substitution of warfarin in patients with atrial fibrillation: a retrospective analysis. *Ann Pharmacother*. 2011;45:701-12.

13. Paterson JM, Mamdani M, Juurlink DN, Naglie G, Laupacis A and Stukel TA. Clinical consequences of generic warfarin substitution: an ecological study. *JAMA*. 2006;296:1969-72.

14. Kwong WJ, Kamat S and Fang C. Resource use and cost implications of switching among warfarin formulations in atrial fibrillation patients. *Ann Pharmacother*. 2012;46:1609-16.

15. Van Den Bergh JP, Bouts ME, Van Der Veer E, Van Der Velde RY, Janssen MJ, Geusens PP, Winkens B, Oldenhof NJ and Van Geel TA. Comparing tolerability and efficacy of generic versus brand alendronate: a randomized clinical study in postmenopausal women with a recent fracture. *PloS One*. 2013;8:e78153.

16. Ringe JD and Moller G. Differences in persistence, safety and efficacy of generic and original branded once weekly bisphosphonates in patients with postmenopausal osteoporosis: 1-year results of a retrospective patient chart review analysis. *Rheumatol Int*. 2009;30:213-21.

17. Madian AG, Panigrahi A, Perera MA and Pinto N. Case report: Inability to achieve a therapeutic dose of tacrolimus in a pediatric allogeneic stem cell transplant patient after generic substitution. *BMC Pharmacol Toxicol*. 2014;15 :69.

18. Kesselheim AS, Misono AS, Lee JL, Stedman MR, Brookhart MA, Choudhry NK and Shrank WH. Clinical equivalence of generic and brand-name drugs used in cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2008;300:2514-26.

19. Godman B, Petzold M, Bennett K, Bennie M, Bucsics A, Finlayson AE, Martin A, Persson M, Piessnegger J, Raschi E, Simoens S, Zara C and Barbui C. Can authorities appreciably enhance the prescribing of oral generic risperidone to conserve resources? Findings from across Europe and their implications. *BMC Med*. 2014;12 :98.

20. Hesse U, Godman B, Petzold M, Martin A and Malmstrom RE. Impact of delisting ARBs, apart from losartan, on ARB utilisation patterns in Denmark: implications for other countries. *Appl Health Econ Health Policy*. 2013;11:677-85.

21. Stenner SP, Chen Q and Johnson KB. Impact of generic substitution decision support on electronic prescribing behavior. *J Am Med Inform Assoc*. 2010;17:681-8.

22. Hellstrom J and Rudholm N. Side effects of generic competition? *Eur J Health Econ*. 2004;5:203-8.

23. Gagne J, Polinski J, Jiang W, Dutcher S, Xie J, Lii J, Fulchino L and Kesselheim A. Outcomes Associated with Generic Drugs Approved Using Product-Specific Determinations of Therapeutic Equivalence. *Drugs*. 2017;77:427-433.

24. Blais C, Jean S, Sirois C, Rochette L, Plante C, Larocque I, Doucet M, Ruel G, Simard M, Gamache P, Hamel D, St-Laurent D and Emond V. Quebec Integrated Chronic Disease Surveillance System (QICDSS), an innovative approach. *Chronic Dis Inj Can*. 2014;34:226-35.

25. Régie de l'assurance maladie du Québec. *Assurance médicaments : admissibilité*. Accessed March 27, 2017 at: http://www.ramq.gouv.qc.ca/fr/citoyens/assurance-medicaments/Pages/admissibilite.aspx.

26. Merck Canada Inc. *Monographie de produit COZAAR (losartan potassique)*. 2014. Accessed September 9, 2016 at: http://www.merck.com/product/home.html.

27. Novartis Pharmaceuticals Canada Inc. *Monographie de produit DIOVAN (valsartan)*. 2015. Accessed September 9, 2016 at: www.ask.novartispharma.ca/download.htm?res=diovan_scrip_e.pdf&resTitleId=725.

28. AstraZeneca Canada Inc. *Monographie ATACAND (candésartan cilexétil)*. 2016. Accessed September 9, 2016 at: http://www.astrazeneca.ca/fr/Medicines/fr-Products-AZ.

29. Morningstar BA, Sketris IS, Kephart GC and Sclar DA. Variation in pharmacy prescription refill adherence measures by type of oral antihyperglycaemic drug therapy in seniors in Nova Scotia, Canada. *J Clin Pharm Ther*. 2002;27:213-20.

30. Wagner AK, Soumerai SB, Zhang F and Ross-Degnan D. Segmented regression analysis of interrupted time series studies in medication use research. *J Clin Pharm Ther*. 2002;27:299-309.

31. Vittinghoff E. Regression methods in biostatistics: linear, logistic, survival, and repeated measures models New York: Springer; 2012: 340.

32. Teva Canada Limitée. Monographie de produit Teva-Losartan (losartan). 2012. Accessed May 10, 2016 at: https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/drug-products/drug-product-database.html.

33. Ranbaxy Pharmaceuticals Canada Inc. *Monographie de produit RAN-VALSARTAN (valsartan)*. 2015. Accessed September 9, 2016 at: https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/drug-products/drug-product-database.html.

34. Actavis Pharma Company. *Product monograph Act Candesartan*. 2014. Accessed February 17, 2016 at: https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/drug-products/drug-product-database.html.

35. Apotex Inc. *Monographie de produit APO-CANDESARTAN (candésartan)*. 2013. Accessed May 10, 2016 at: https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/drug-products/drug-product-database.html.

36. Sandoz Canada Inc. *Monographie de produit SANDOZ CANDESARTAN (candésartan)*. 2016. Accessed September 9, 2016 at: https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/drug-products/drug-product-database.html.

37. Institut national d'excellence en santé et en services sociaux. *Faire une demande d'inscription*. 2016. Accessed August 7, 2017 at: https://www.inesss.qc.ca/activites/evaluation-des-medicaments/rendez-vous-des-fabricants/faire-une-demande-dinscription.html.

38. Strom BL, Kimmel SE and Hennessy S. Textbook of pharmacoepidemiology. Chichester, West Sussex: John Willey and Sons Ltd; 2013.

39. Lambert L, Blais C, Hamel D, Brown K, Rinfret S, Cartier R, Giguere M, Carroll C, Beauchamp C and Bogaty P. Evaluation of care and surveillance of cardiovascular disease: can we trust medico-administrative hospital data? *Can J Cardiol*. 2012;28:162-8.

40. Wilchesky M, Tamblyn RM and Huang A. Validation of diagnostic codes within medical services claims. *J Clin Epidemiol*. 2004;57:131-41.

41. Tamblyn R, Lavoie G, Petrella L and Monette J. The use of prescription claims databases in pharmacoepidemiological research: the accuracy and comprehensiveness of the prescription claims database in Quebec. *J Clin Epidemiol*. 1995;48:999-1009.

Figure 1a. Interrupted time series analysis of adverse events 24 months before and 12 months after commercialization of 8 generic losartan analogs

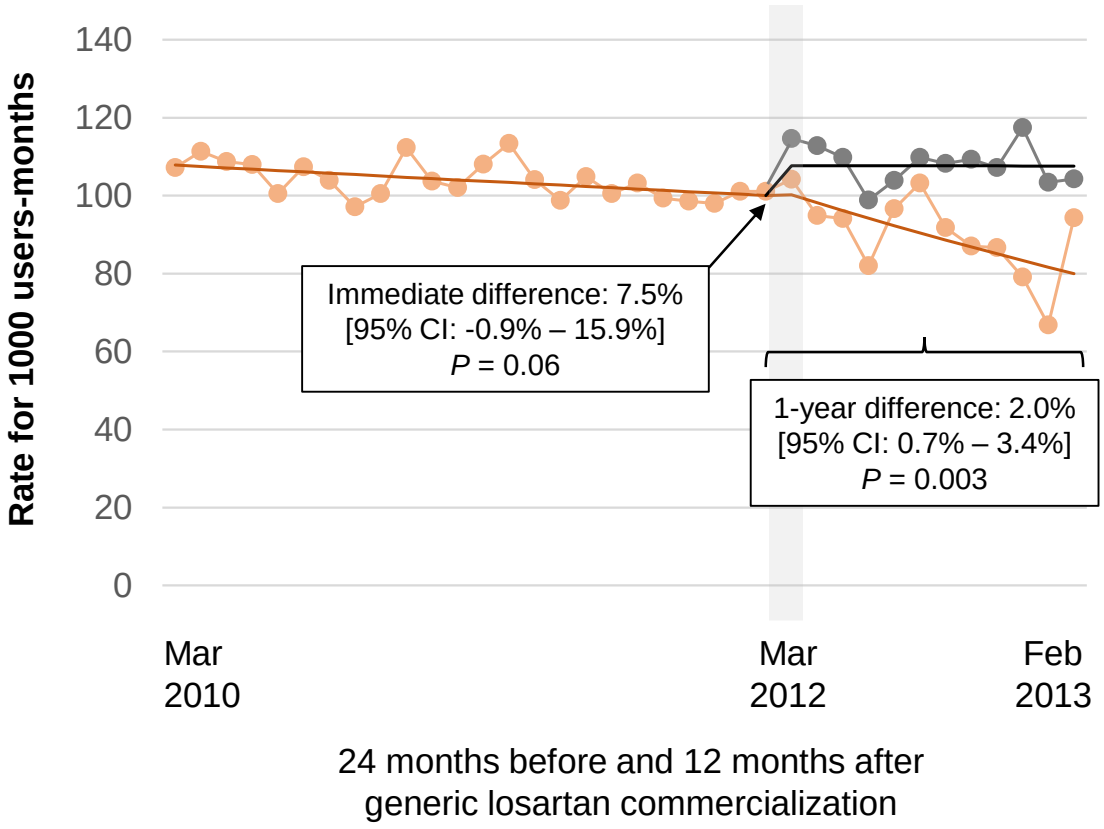


Figure 1b. Interrupted time series analysis of adverse events 24 months before and 12 months after commercialization of 5 generic valsartan analogs on the market

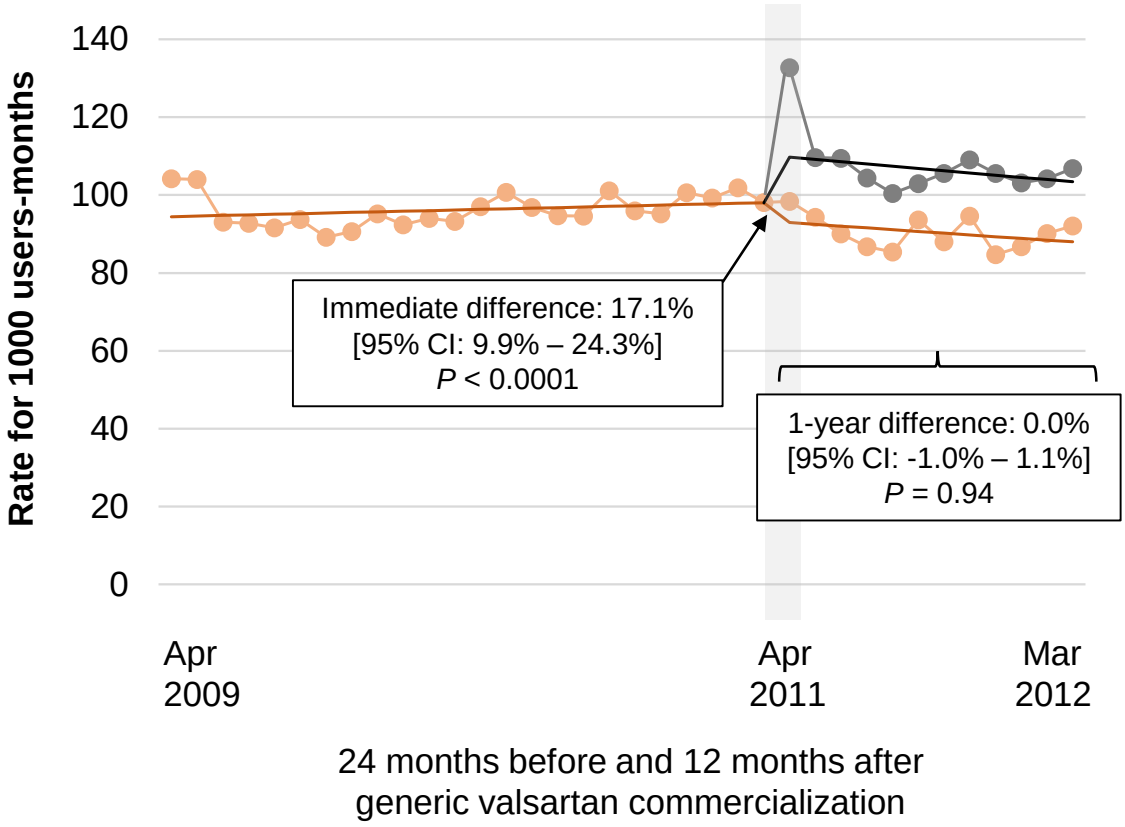


Figure 1c. Interrupted time series analysis of adverse events 24 months before and 12 months after commercialization of 3 generic candesartan analogs on the market

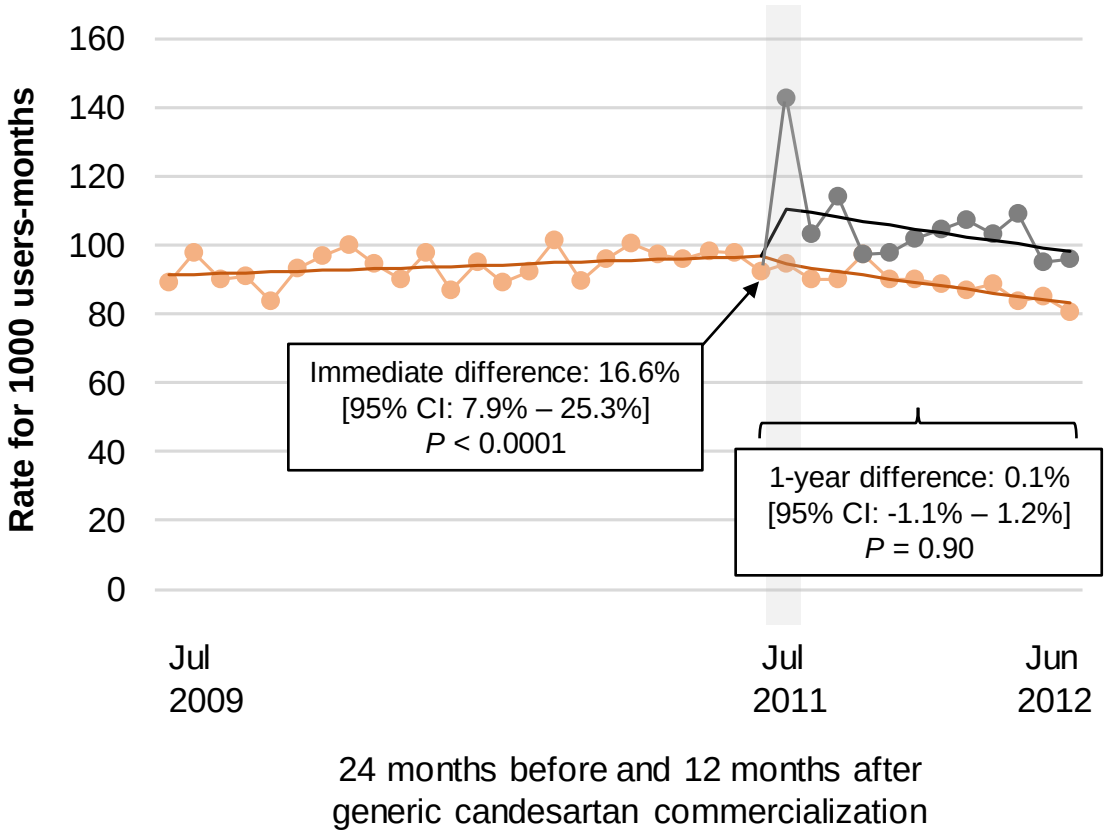


Figure Legend for Figures 1a, 1b and 1c

Observed rates for brand-name users

Observed rates for generic users

Predicted rates for brand-name users (from statistical regressions)

Predicted rates for generic users (from statistical regressions)

Month of generics commercialisation

Difference: difference in proportions of change in adverse events between generic and brand-name users

95% CI: 95% Confidence interval around the difference in proportions

P value: from contrast test: $e^{\text{coefficient-1(generics)}}$ vs. $e^{\text{coefficient-1(brand-name)}}$)

Table 1. Characteristics of losartan, valsartan and candesartan users during the 3-year study period

	Drugs and Study Periods		
	Losartan March 2010 to February 2013	Valsartan April 2009 to March 2012	Candesartan July 2009 to June 2012
Characteristics			
Age (years)	77	76	76
Women (%)	62.8	59.6	61.0
Comorbidities			
All comorbidities (number)	3.3 ± 2.1	3.0 ± 2.0	3.0 ± 2.0
≥ 5 comorbidities (%)	24.4	20.0	20.2
Cardiovascular comorbidities (number)	2.5 ± 1.6	2.3 ± 1.6	2.3 ± 1.6
≥ 3 cardiovascular comorbidities (%)	39.5	34.5	35.1
Hypertension (%)	87.5	84.0	86.9
Ischemic cardiomyopathy (%)	40.3	36.6	36.6
Heart failure (%)	14.8	12.6	13.0
Stroke (%)	11.8	9.8	10.5
Cardiogenic shock (%)	0.4	0.4	0.4
Diabetes (%)	33.4	29.3	29.5
Cardiac arrhythmia (%)	12.7	12.0	12.2
Acute pulmonary edema (%)	1.0	0.9	0.9
Renal failure (%)	12.7	10.7	11.6
Heart valves disease (%)	6.5	6.1	6.3
Chronic pulmonary obstructive disease (%)	23.4	22.5	21.9
Concomitant drugs			
Non-proprietary name (number)	10.4 ± 6.6	9.7 ± 6.4	9.8 ± 6.3
Socioeconomic status (lowest quintile is favoured)			
Lowest quintile of social deprivation (%)	15.6	15.6	15.2
Highest quintile of social deprivation (%)	23.5	23.4	23.3
Lowest quintile of material deprivation (%)	19.5	16.7	17.8
Highest quintile of material deprivation (%)	21.5	22.5	21.0
Region of residence			
Urban (>1.5 million inhabitants) (%)	50.3	50.3	47.9
Rural (< 10 000 inhabitants) (%)	19.9	19.9	19.6

Data are presented as proportions or mean ± standard deviations.

Table 2. Estimation of rates of adverse events 24 months before and 12 months after generics losartan commercialization

	All users	Generics	Brand-name	Difference in proportions	95% CI
Trend before generics commercialization (%, 1st to 23rd month)	-0.3†	n/a	-0.3†	n/a	n/a
Level change the month of generics commercialization (%, 24th month)	2.8	8.0*	0.5	7.5	-0.9 – 15.9
One year trend change after generics commercialization (%, 24th to 36th month)	0.6	0.0	-2.0‡	2.0†	0.7 – 3.4

For interrupted time series analysed by negative binomial segmented regression (% = ($e^{coefficient}$-1)x100); All users: includes generic and brand-name users; Generics: includes 8 different versions of generic losartan; n/a: not applicable; difference in proportions of change in adverse events between generic and brand-name users; 95% CI: 95% Confidence interval around the difference in proportions; * means $p < 0.05$; † means $p < 0.01$; ‡ means $p < 0.001$.

Table 3. Estimation of rates of adverse events 24 months before and 12 months after generics valsartan commercialization.

	All users	Generics	Brand-name	Difference in proportions	95% CI
Trend before generics commercialization (%, 1st to 23rd month)	0.2	n/a	0.2	n/a	n/a
Level change the month of generics commercialization (%, 24th month)	-1.6	11.7†	-5.4*	17.1‡	9.9 – 24.3
One year trend change after generics commercialization (%, 24th to 36th month)	0.0	-0.5	-0.5	0.0	-1.0 – 1.1

For interrupted time series analysed by negative binomial segmented regression (% = ($e^{coefficient}$-1)x100); All users: includes generic and brand-name users; Generics: includes 5 different versions of generic valsartan; n/a: not applicable; difference in proportions of change in adverse events between generic and brand-name users; 95% CI: 95% Confidence interval around the difference in proportions; * means $p < 0.05$; † means $p < 0.001$; ‡ means $p < 0.0001$.

Table 4. Estimation of rates of adverse events 24 months before and 12 months after generics candesartan commercialization

	All users	Generics	Brand-name	Difference in proportions	95% CI
Trend before generics commercialization (%, 1st to 23rd month)	0.3*	n/a	0.3*	n/a	n/a
Level change the month of generics commercialization (%, 24th month)	-0.8	14.0‡	-2.6	16.6§	7.9 – 25.3
One year trend change after generics commercialization (%, 24th to 36th month)	-0.8*	-1.1*	-1.1†	0.1	-1.1 – 1.2

For interrupted time series analysed by negative binomial segmented regression (% = ($e^{coefficient}$-1)x100); All users: includes generic and brand-name users; Generics: includes 3 different versions of generic candesartan; n/a: not applicable; difference in proportions of change in adverse events between generic and brand-name users; 95% CI: 95% Confidence interval around the difference in proportions; * means $p < 0.05$; † means $p < 0.01$; ‡ means $p < 0.001$; § means $p < 0.0001$.

SUPPLEMENTAL MATERIAL

Methods

Monthly cohorts and exposure

Exposure to generic or brand-name drugs were captured at an individual level, reflecting each patients' actual drug exposure for every single-day of contribution to monthly cohorts, either before or after generics commercialization (Figures IA and IB of this document). After generics commercialization, many patients remained on brand-name, while others switched on a generic version. Apart from random coding errors in medico-administrative files, there is very low probability of misclassification between generic and brand-name usage. Assessment of medication adherence was not possible, as time series design does not permit the follow up of individual patients through the 36-month period. However, patients were only contributing to time series if they had an active drug claim in their possession. Therefore, patients were not contributing during periods of non-persistence.

Statistical analyses for interrupted time series and segmented regressions

Descriptive statistics of all relevant patients' characteristics were performed, including proportions, means and standard deviations, as appropriate. Specifically, these characteristics included age, sex, number of comorbidities and detailed proportions of diagnoses, number of concomitant different drugs with active claim (defined as non-proprietary name), social and material deprivation status based on a validated method[1] and region of residence. As post-hoc analysis, characteristics of brand-name vs. early generic users were described.

We used negative binomial regression as crude rates of adverse events is the dependent variable.[2] The distribution of such rates generally follows a Poisson

distribution rather than a Gaussian distribution; frequency of rates are naturally negatively skewed and overdispersed.[2, 3] Negative binomial regression models are flexible enough to provide a best fit to such abnormally distributed data and include a specific variable to control for overdispersion. All regression models were constructed using the GENMOD procedure in SAS Enterprise Guide 7.1 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA) and verified for their respective validity assumptions (1st order autocorrelation and seasonality) by residuals graphs examination and Durbin-Watson statistic. All others analyses were also performed with SAS Enterprise Guide 7.1, except for the first sensitivity analysis of this study. The latter was performed using adjusted autoregressive models for time series data using the ARIMA procedure only available in SAS/ETS (controlling for autocorrelation and seasonality). Details regarding model construction, variables, parameters, and equation regressions are presented in Table VI. As mentioned in the manuscript, a second sensitivity analysis was performed without correction for CMOS.

A third sensitivity analysis was performed by stratification of each time series based on the number of cardiovascular comorbidities associated to the risk of adverse events. Specifically, patients were classified as either being at high or low risk of adverse event based on the prevalence of the following comorbidities: hypertension, heart failure, ischemic cardiomyopathy, diabetes, chronic pulmonary obstructive disease, stroke, acute pulmonary edema, cardiac arrhythmias, chronic or acute renal failure, cardiogenic shock and heart valves disease. Patients at high risk where those with ≥ 3 cardiovascular comorbidities and patients at low risk had < 3 cardiovascular comorbidities. The cut-off of ≥ 3 was selected as this was including the upper third of patients with concomitant comorbidities (39.5% patients for losartan; 34.5% for valsartan and 35.1% for candesartan). Segmented regression models were conducted for all drugs and all adverse events as previously described. As well, our statistical program was validated by two different statisticians.

A final analysis (falsification analysis) was conducted using an *a priori* identified "tracer" outcome based on specific vs. non-specific adverse events possibly associated with ARBs treated patients (Table I). Segmented regression models were conducted for each drug, for specific and non-specific outcomes. Based on our research hypothesis, we did expect higher rates of specific cardiovascular adverse events (or specific ARBs-related outcomes), but no difference for non-specific outcomes, for generic users.

Figure IA. Algorithm of exposure for generic and brand-name drug users constituting monthly time series cohorts

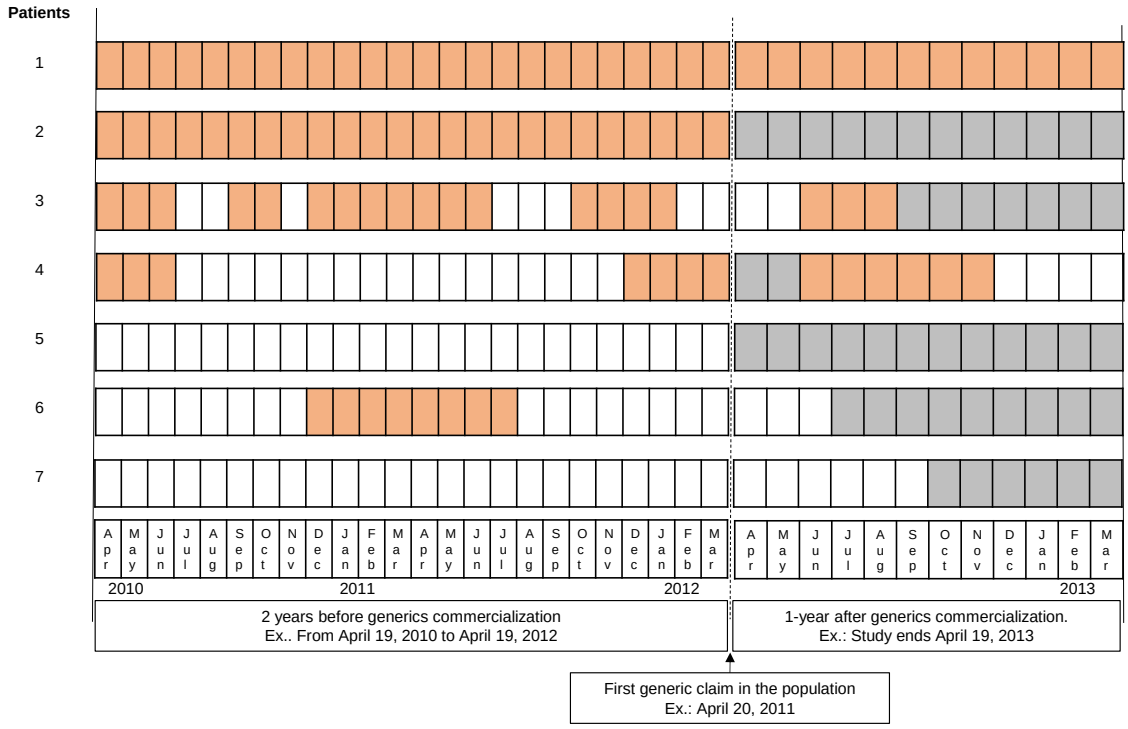


Figure legend for figure IA

Person-months as user of a generic drug (active drug claim)

Person-months as users of the brand-name drug (active drug claim)

No active generic or brand-name drug claim (not contributing to the analysis)

Figure IB. Illustration of an open monthly cohort (example of April 2011)

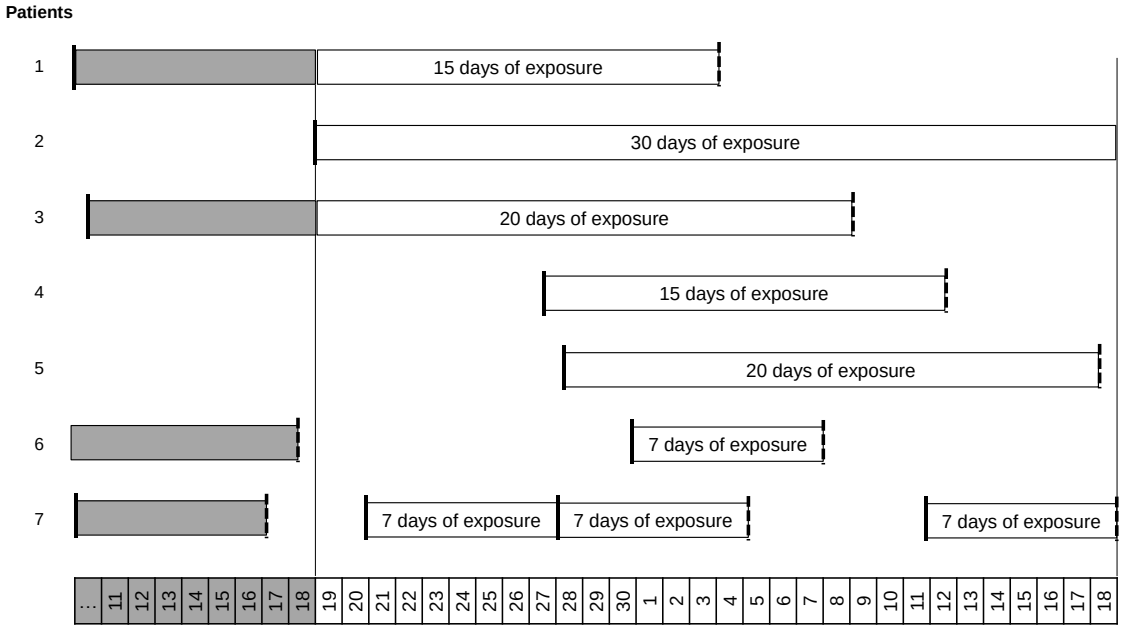


Figure Legend for Figure IB

Start date of drug claim (Date dispensed)

End date of drug claim (Date dispensed + number of days dispensed)

Contributing to the monthly cohort of April 2011

Not contributing to the monthly cohort of April 2011

Figure IIA. Utilization of generic analogs after patent expiry of brand-name losartan

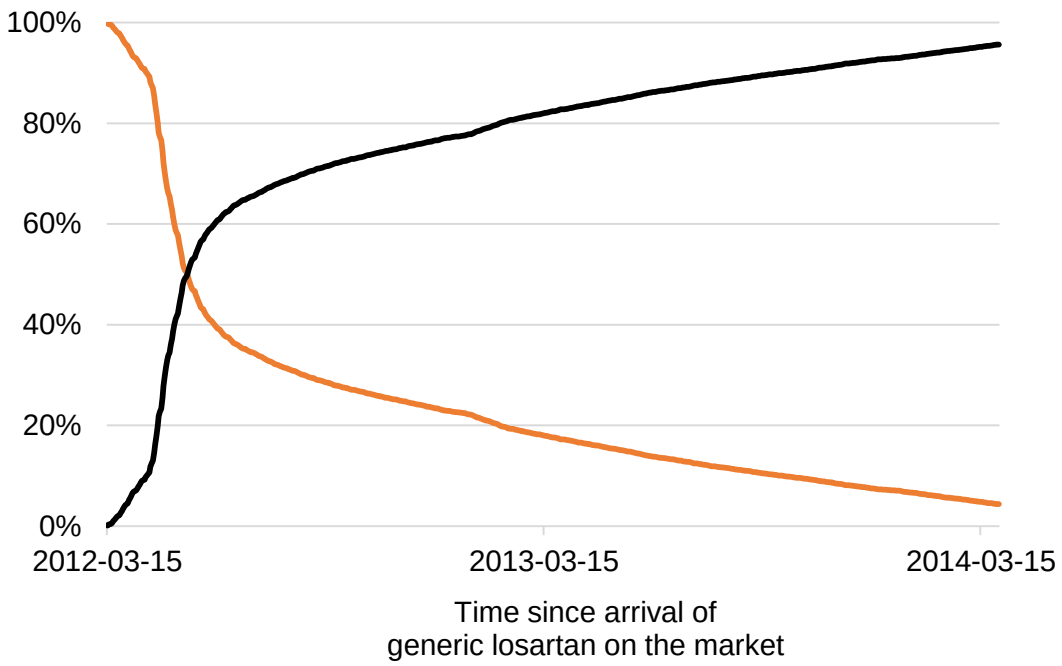


Figure IIB. Utilization of generic analogs after patent expiry of brand-name valsartan

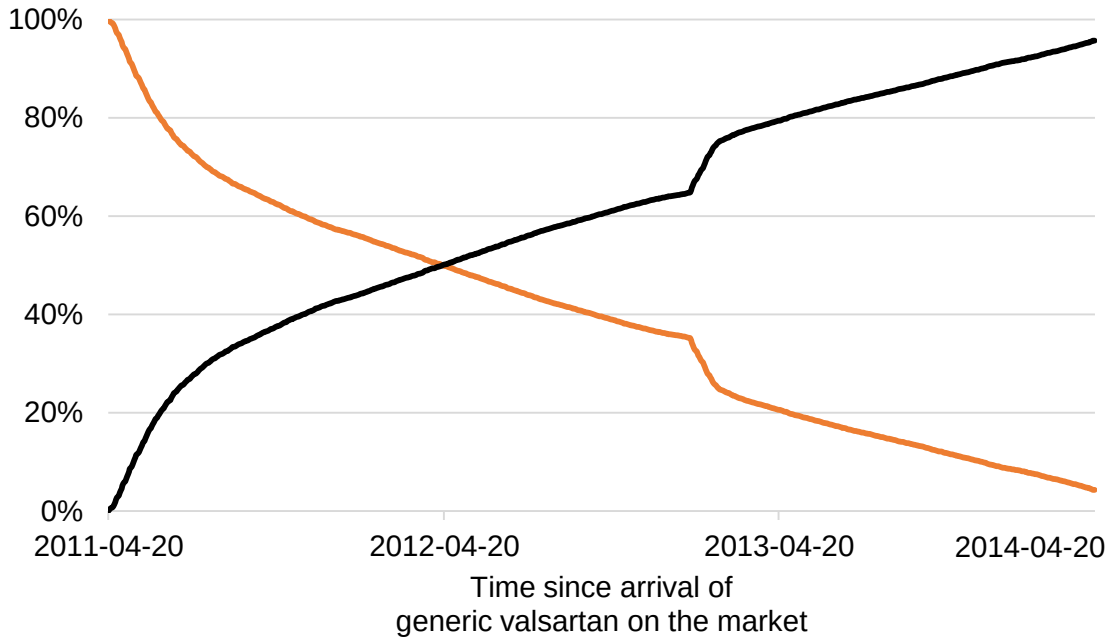


Figure III. Utilization of generic analogs after patent expiry of brand-name candesartan

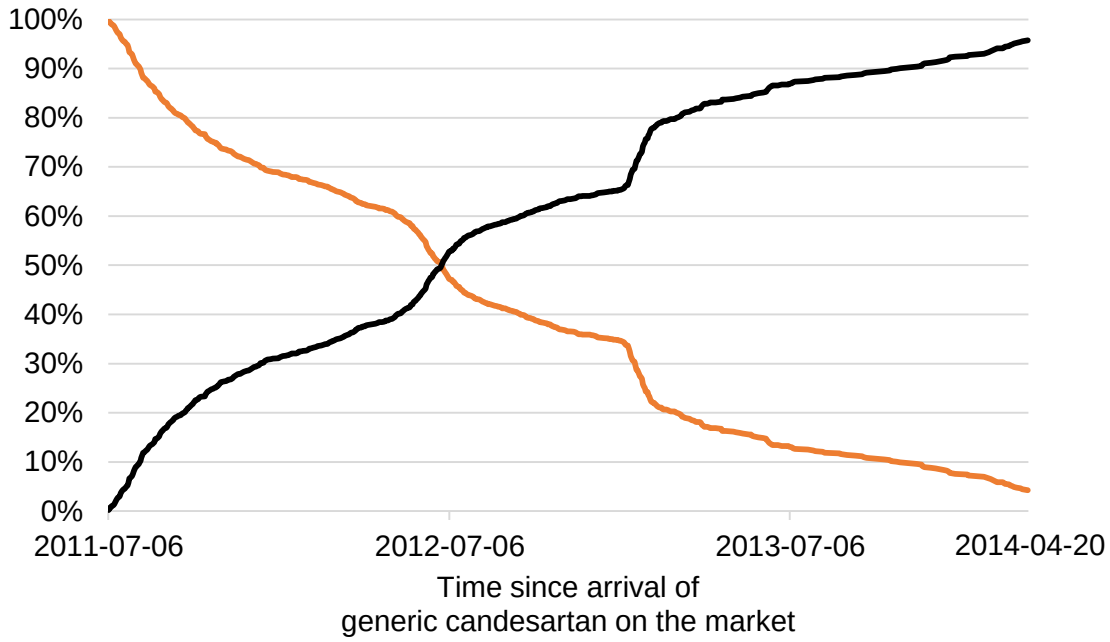


Figure Legend for Figures IIA, IIB and IIC.

Brand-name

Generics

Figure III. Flow chart of patients included in time series

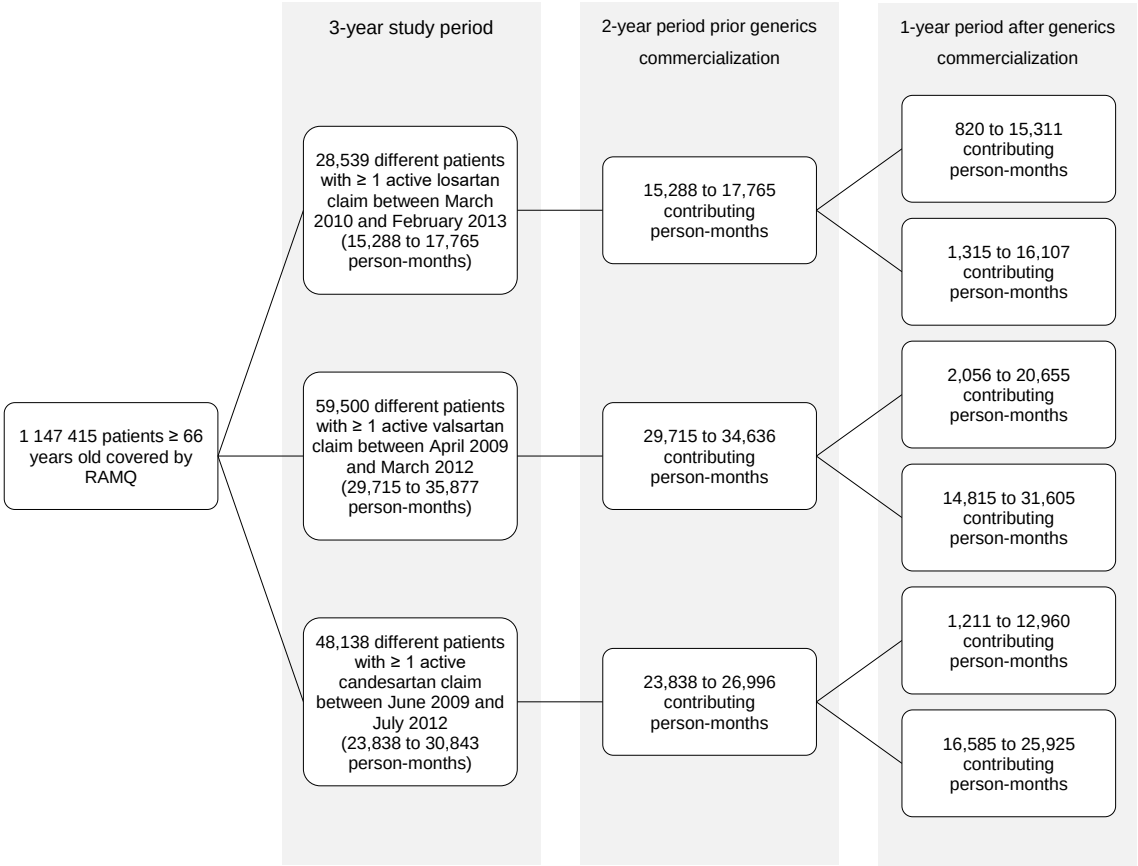


Figure Legend for Figure III

RAMQ: Régie d’assurance maladie du Québec;
Only exposed patients with active drug claim were included in time series

Figure IVA. Interrupted time series analyses of hospitalizations and emergency room consultations 24 months before and 12 months after commercialization of 8 generic losartan analogs

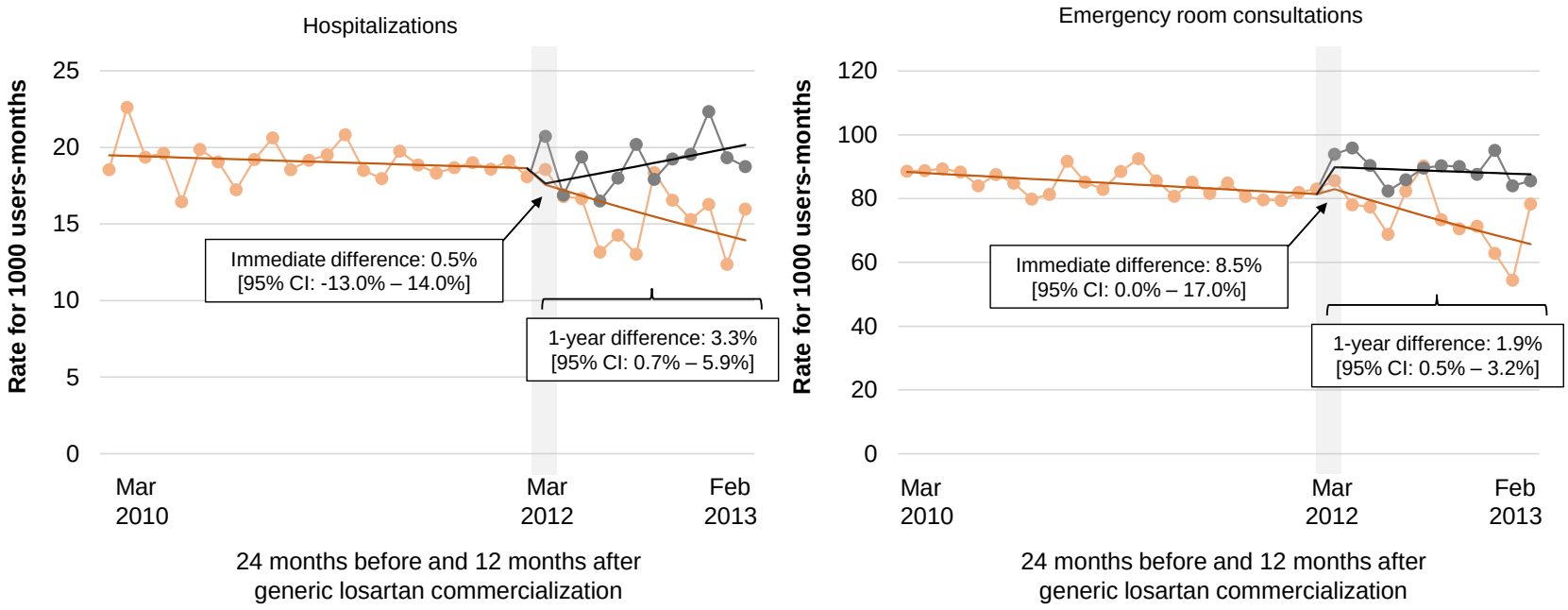


Figure IVB. Interrupted time series analysis of hospitalizations and emergency room consultations 24 months before and 12 months after commercialization of 5 generic valsartan analogs

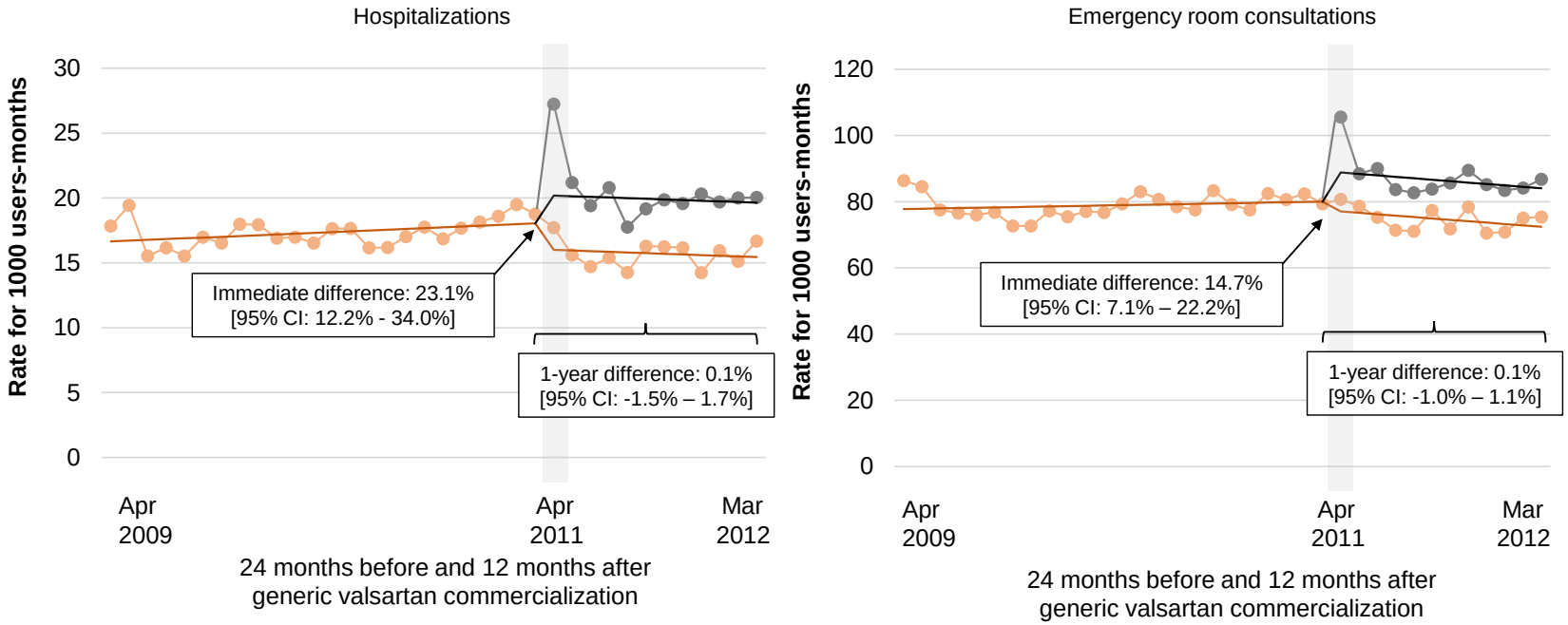


Figure IVC. Interrupted time series analysis of hospitalizations and emergency room consultations 24 months before and 12 months after commercialization of 3 generic candesartan analogs

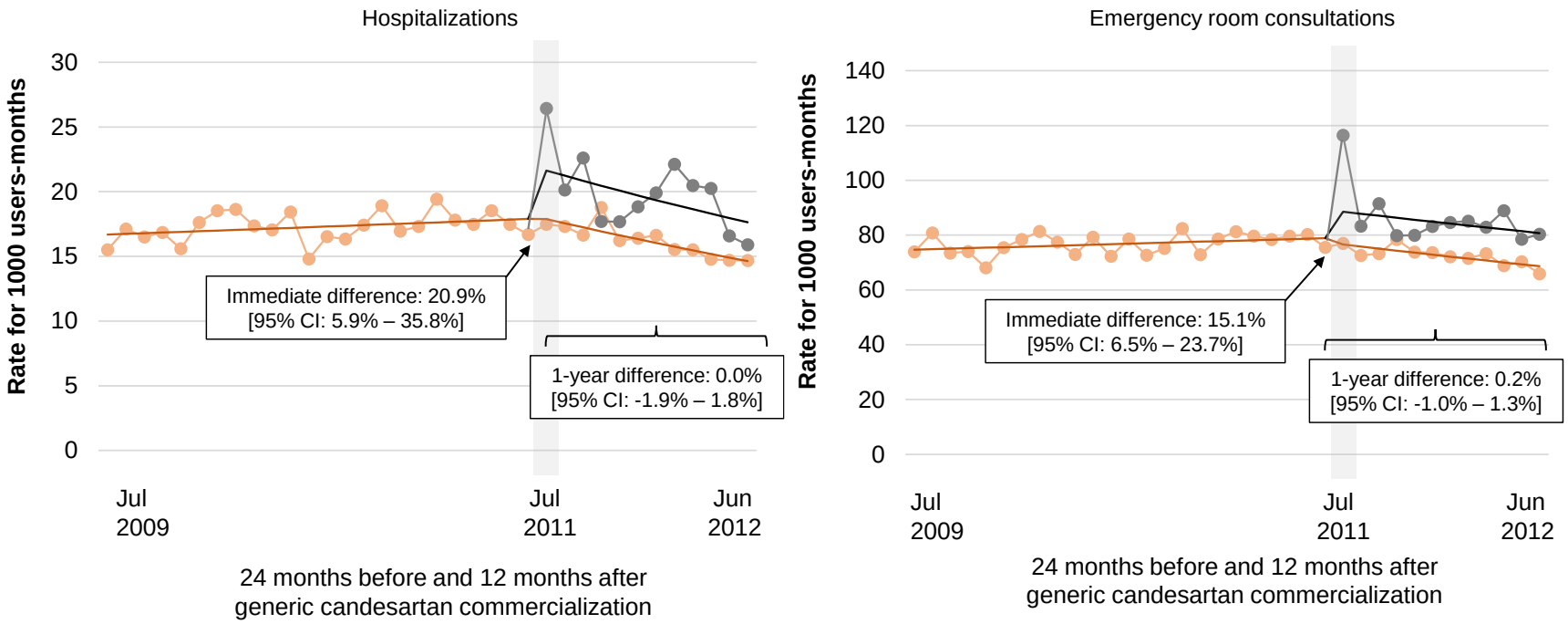


Figure Legend for Figures IVA, IVB and IVC

Observed rates for brand-name users

Observed rates for generic users

Predicted rates for brand-name users (from statistical regressions)

Predicted rates for generic users (from statistical regressions)

Month of generics commercialisation

Difference: difference in proportions of change in adverse events between generic and brand-name users

95% CI: 95% Confidence interval around the difference in proportions

Table I. Specific and non-specific cardiovascular outcomes or adverse angiotensin II receptor blockers reactions

Adverse events categories	Specific outcomes	Codes	Non-specific outcomes	Codes
Hospitalizations (ICD-10-CA coding)	Coronary heart diseases	I200 to I255	Pneumonia	J120 to JI89
	Heart failure	I500 to I528	Bronchitis	J200 to J22
	Acute renal failure	N19, N170-N179	Chronic obstructive pulmonary disease	J440 and J449
	Syncope	R55	Senility	R54
	Hypertension	I100 to I13	Dementia	F03
	Hypotension (orthostatic or not)	I951 to I959	Tumor (benign or malignant)	C00 to C97
	Atrial fibrillation	I4800 to I4890		
Emergency room consultations (ICD-9 coding)	Coronary heart diseases, angina	40200 to 40291 4109 to 4149	Pneumonia	4800 to 4869
	Chest pain	7865 to 78659	Urinary tract infection	5959 and 5990
	Syncope	7802	Chronic obstructive pulmonary disease	4969
	Heart failure	4280 to 4289	Bronchitis	4660; 4909 to 4919
	Hypertension	4010 to 4019		
	Acute renal failure	5845 to 5869		
	Atrial fibrillation	4273		
	Hypotension (orthostatic or not)	4589 and 4580		

Table II. Estimation of rates of hospitalizations and emergency room consultations 24 months before and 12 months after generics losartan commercialization.

	Hospitalizations				**Emergency room consultations**			
	Generics	Brand-name	DP	95% CI	Generics	Brand-name	DP	95% CI
Trend before generics commercialization (%, 1st to 23rd month)	n/a	-0.2	n/a	n/a	n/a	-0.4†	n/a	n/a
Level change the month of generics commercialization (%, 24th month)	-5.1	-5.6	0.5	-13.0 – 14.0	10.7†	2.3	8.5*	0.0 – 17.0
One year trend change after generics commercialization (%, 24th to 36th month)	1.2	-2.1	3.3*	0.7 – 5.9	-0.2	-2.1‡	1.9 †	0.5 – 3.2

Using models of segmented negative binomial regression; DP: difference in proportions; 95% CI: 95% Confidence interval around the difference in proportions; n/a: not applicable; * means $p < 0.05$; † means $p < 0.01$; ‡ means $p < 0.001$.

Table III. Estimation of rates of hospitalizations and emergency room consultations 24 months before and 12 months after generics valsartan commercialization.

	Hospitalizations				**Emergency room consultations**			
	Generics	Brand-name	DP	95% CI	Generics	Brand-name	DP	95% CI
Trend before generics commercialization (%, 1st to 23rd month)	n/a	0.3*	n/a	n/a	n/a	0.1	n/a	n/a
Level change the month of generics commercialization (%, 24th month)	11.5*	-11.6†	23.1‡	12.2 – 34.0	10.8†	-3.8	14.7‡	7.1 – 22.2
One year trend change after generics commercialization (%, 24th to 36th month)	-0.2	-0.3	0.1	-1.5 – 1.7	-0.5	-0.6	0.1	-1.0 – 1.1

Using models of segmented negative binomial regression; DP: difference in proportions; 95% CI: 95% Confidence interval around the difference in proportions; P value from contrast test: $e^{coefficient\text{-}1(generics)}$ vs. $e^{coefficient\text{-}1(brand\text{-}name)}$; * means $p < 0.05$; † means $p < 0.01$; ‡ means $p < 0.0001$.

Table IV. Estimation of rates of hospitalizations and emergency room consultations 24 months before and 12 months after generics candesartan commercialization.

	Hospitalizations				**Emergency room consultations**			
	Generics	Brand-name	DP	95% CI	Generics	Brand-name	DP	95% CI
Trend before generics commercialization (%, 1st to 23rd month)	n/a	0.3	n/a	n/a	n/a	0.2*	n/a	n/a
Level change the month of generics commercialization (%, 24th month)	20.5†	-0.3	20.2†	5.9 – 35.8	11.9†	-3.2	15.1‡	6.5 – 23.7
One year trend change after generics commercialization (%, 24th to 36th month)	-1.8*	-1.8‡	0.0	-1.8 – 1.9	-0.8	-1.0†	0.2	-1.0 – 1.3

Using models of segmented negative binomial regression; DP: difference in proportions; 95% CI: 95% Confidence interval around the difference in proportions; P value from contrast test: $e^{coefficient\text{-}1(generics)}$ vs. $e^{coefficient\text{-}1(brand\text{-}name)}$; * means $p < 0.05$; † means $p < 0.01$; ‡ means $p < 0.001$.

Figure VA. Interrupted time series analysis of adverse events 24 months before and 12 months after commercialization of 8 generic losartan analogs for all users (generic and brand-name users: dotted line)

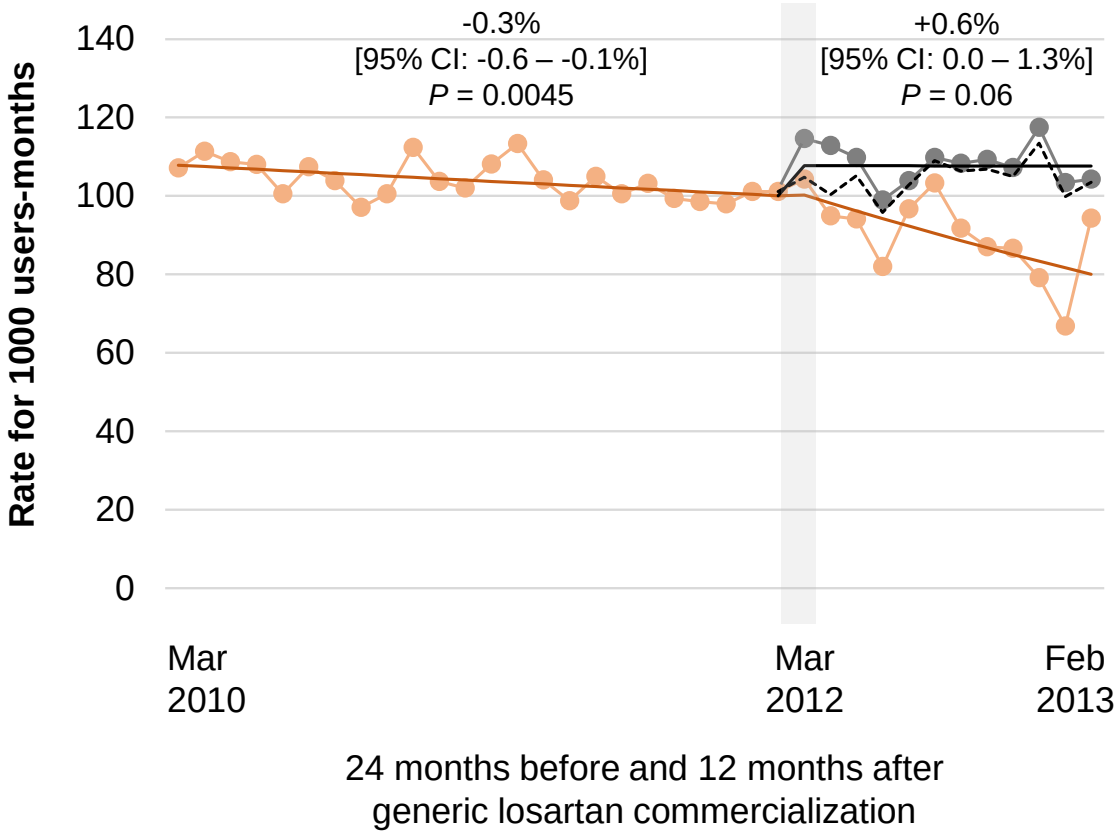


Figure VB. Interrupted time series analysis of adverse events 24 months before and 12 months after commercialization of 5 generic valsartan analogs for all users (generic and brand-name users: dotted line)

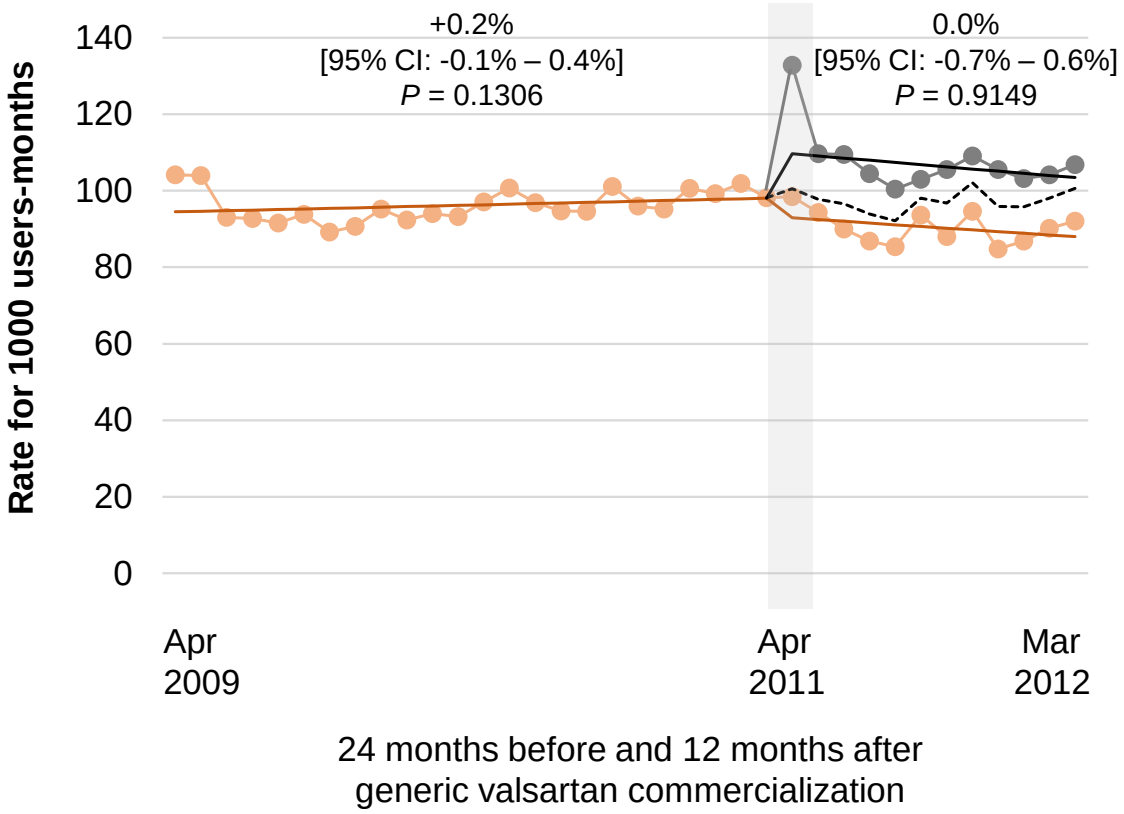


Figure VC. Interrupted time series analysis of adverse events 24 months before and 12 months after commercialization of 3 generic candesartan analogs for all users (generic and brand-name users: dotted line)

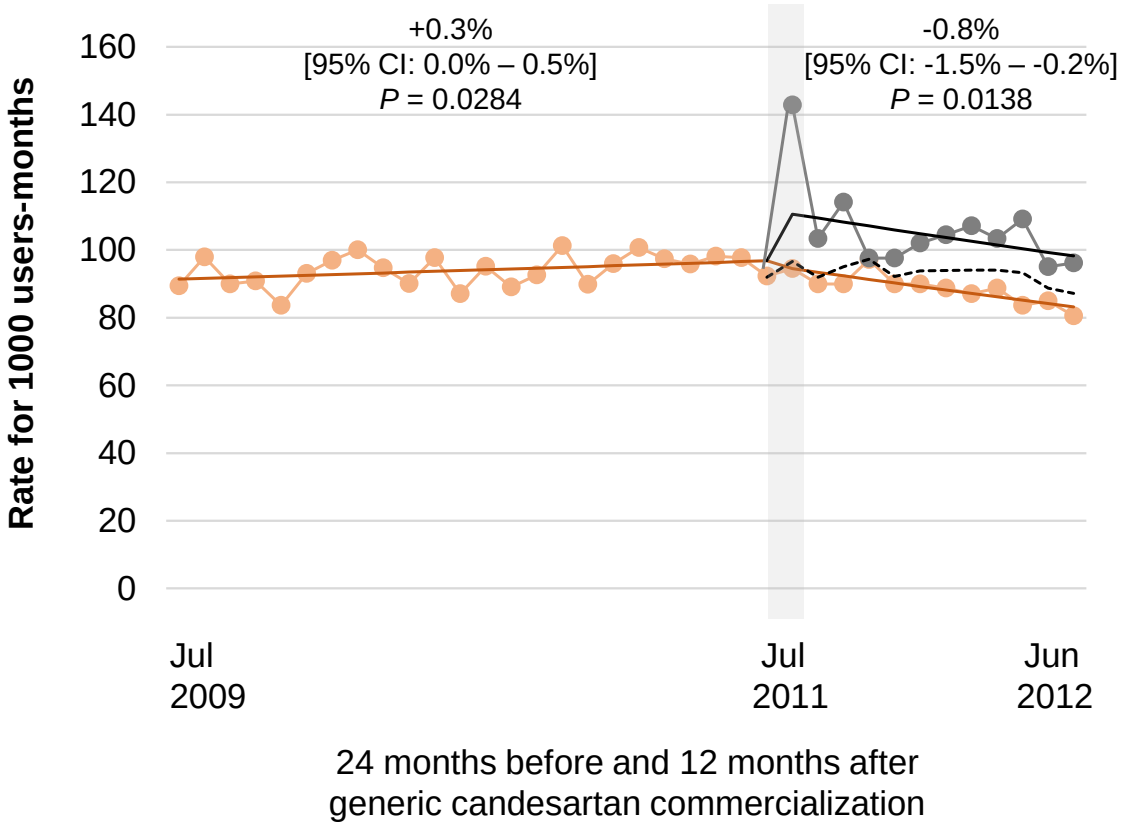


Figure Legend for Figures VA, VB and VC

Observed rates for brand-name users

Observed rates for generic users

Observed rates for all users (generic and brand-name users)

Predicted rates for brand-name users (from statistical regressions)

Predicted rates for generic users (from statistical regressions)

Month of generics commercialisation

95% CI: 95% Confidence interval around the difference in proportions

Figure VIA. Interrupted time series analysis of adverse events 24 months before and 12 months after commercialization of 8 generic losartan analogs stratified for risk of adverse events

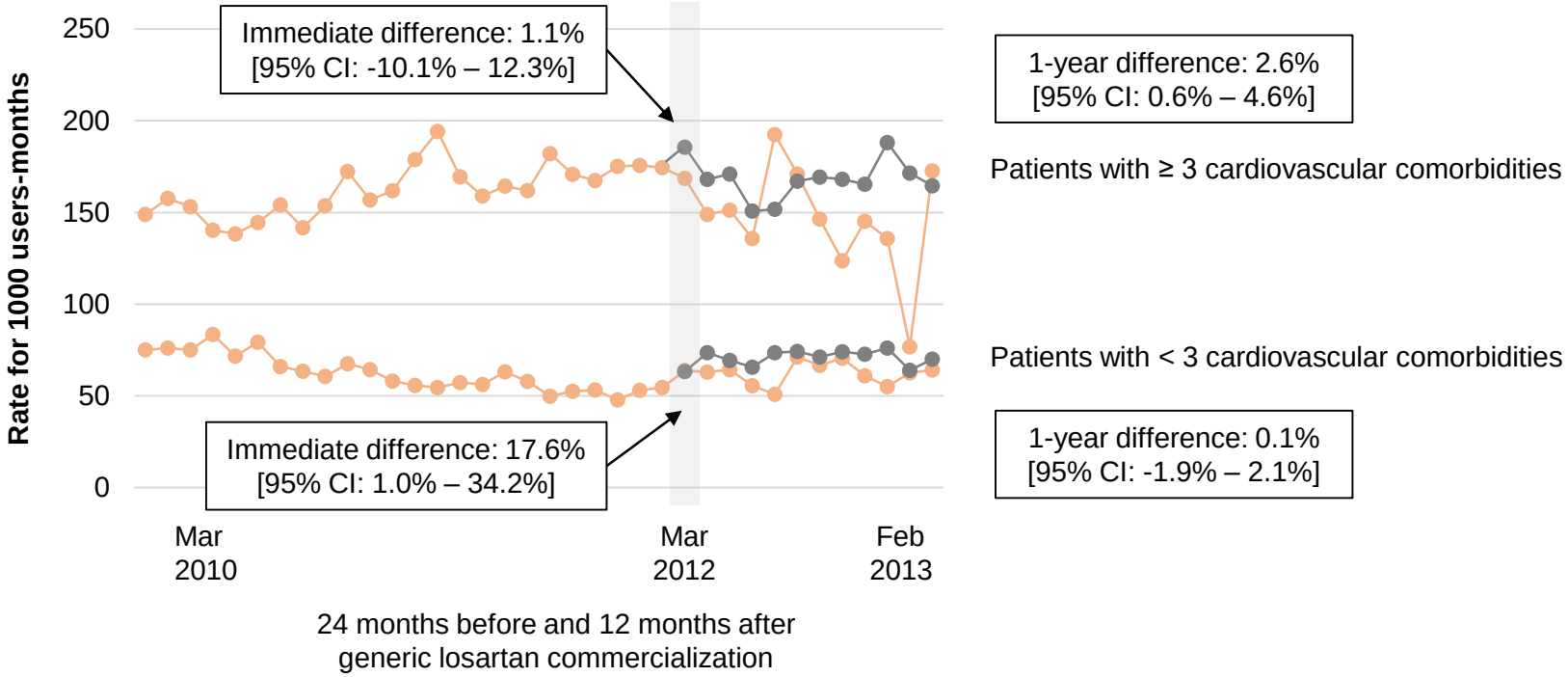


Figure VIB. Interrupted time series analysis of adverse events 24 months before and 12 months after commercialization of 5 generic valsartan analogs stratified for risk of adverse events

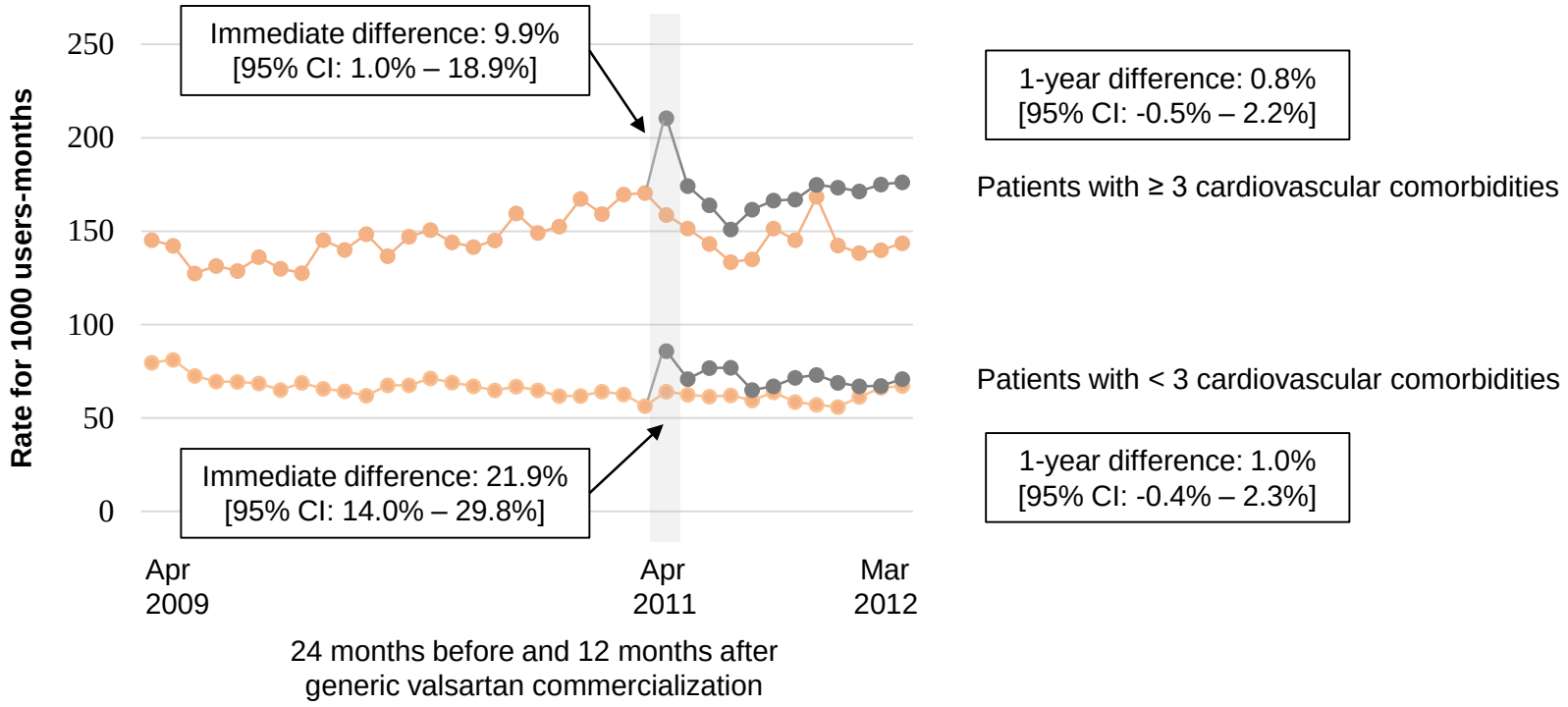


Figure VIC. Interrupted time series analysis of adverse events 24 months before and 12 months after commercialization of 3 generic candesartan analogs stratified for risk of adverse events

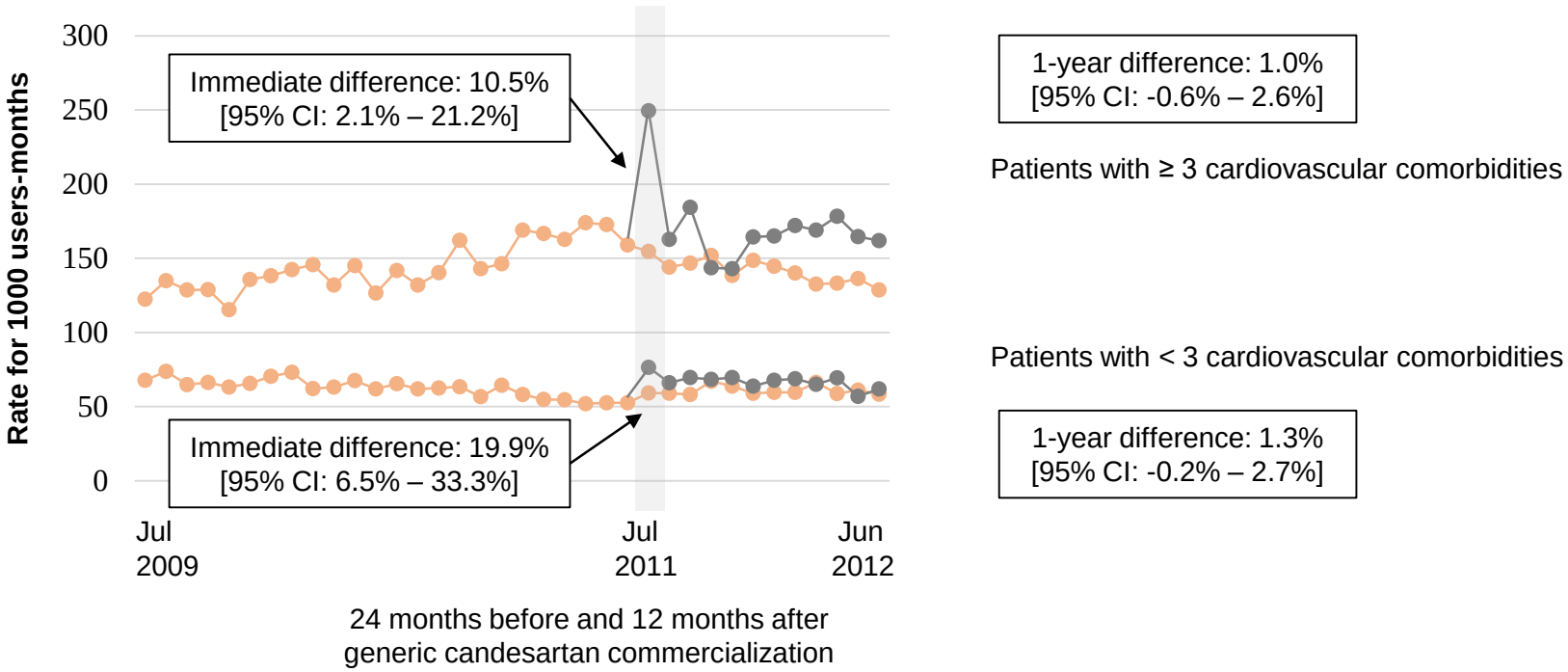


Figure Legend for Figures VIA, VIB and VIC

Observed rates for brand-name users

Observed rates for generic users

Figure VIIA. Interrupted time series analysis of specific vs. non-specific cardiovascular adverse events 24 months before and 12 months after commercialization of 8 generic losartan analogs

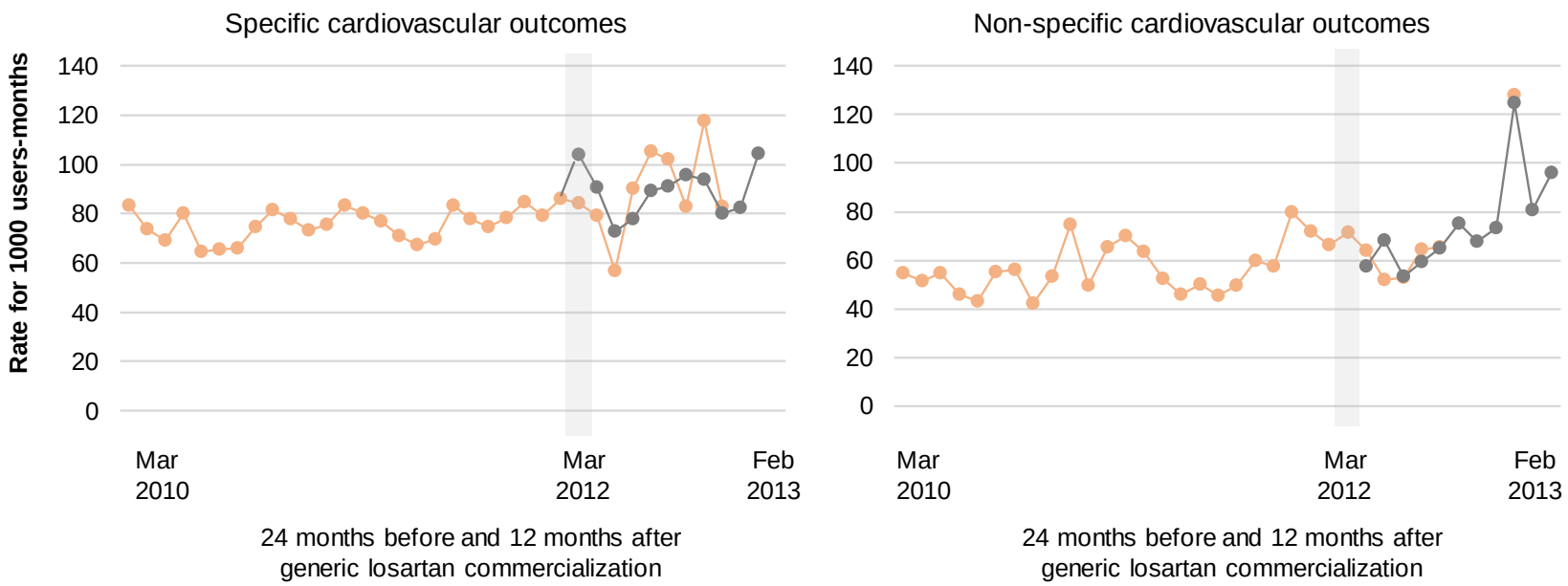


Figure VIIB. Interrupted time series analysis of specific vs. non-specific cardiovascular adverse events 24 months before and 12 months after commercialization of 5 generic valsartan analogs

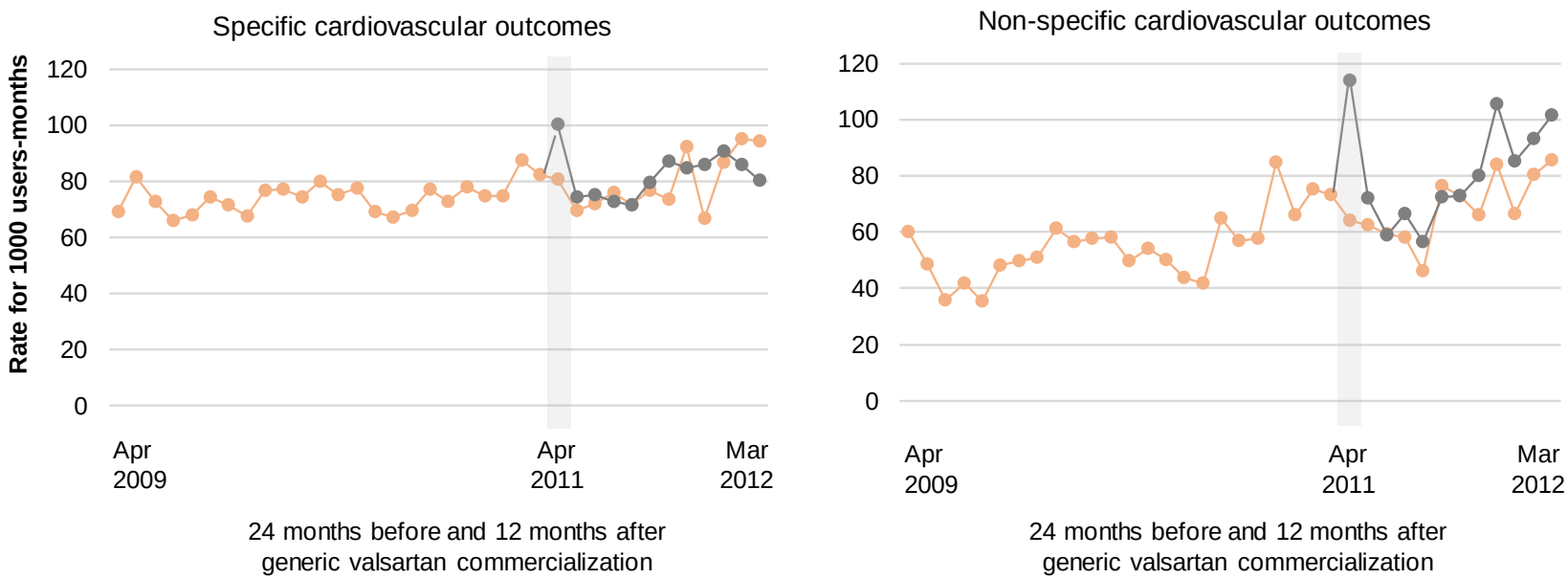


Figure VIIC. Interrupted time series analysis of specific vs. non-specific cardiovascular adverse events 24 months before and 12 months after commercialization of 3 generic candesartan analogs

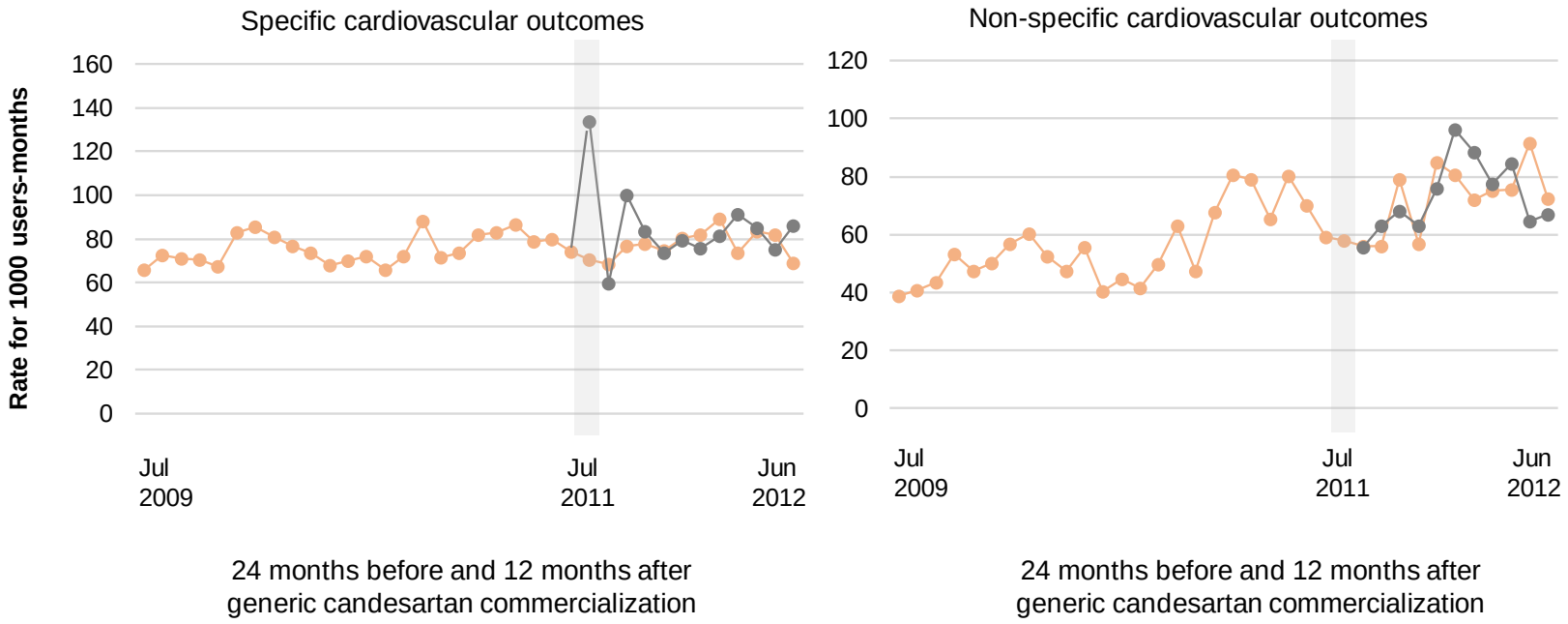


Figure legend for Figure VIIA, VIIB and VIIC

Observed rates for brand-name users

Observed rates for generic users

Table V. Post-hoc descriptive characteristics of generic and brand-name losartan, valsartan and candesartan users during 1st and 2nd month after generics commercialization

Characteristics	losartan		valsartan		candesartan	
	Brand-name	Generic	Brand-name	Generic	Brand-name	Generic
Age (≥ 80 years old)	37.3	40.2*	35.4	37.5*	34.8	35.4
Women (%)	62.7	64.5*	60.0	58.5*	61.7	62.0
Comorbidities (number)						
All comorbidities	3.1 ± 1.9	3.3 ± 2.0‡	3.0 ± 1.9	3.2 ± 2.0‡	3.1 ± 1.9	3.2 ± 2.0‡
Cardiovascular comorbidities	2.2 ± 1.5	2.5 ± 1.6‡	2.3 ± 1.5	2.4 ± 1.6‡	2.4 ± 1.5	2.4 ± 1.6†
Concomitant drugs (number)						
Non-proprietary name	10.1 ± 5.8	10.8 ± 6.0‡	9.8 ± 5.9	9.9 ± 6.0†	9.9 ± 5.8	10.2 ± 6.0†
Socioeconomic status (%, lowest quintile is favoured)						
Social deprivation (lowest)	16.1	15.2	15.4	16.0	15.4	15.0
Social deprivation (highest)	22.2	24.8	23.1	23.3	22.8	24.7
Material deprivation (lowest)	22.3	16.5‡	18.1	12.9‡	18.4	14.5*
Material deprivation (highest)	19.3	23.2‡	21.4	25.7‡	20.1	23.4*
Region of residence (%)						
Urban (>1.5 million inhabitants)	54.7	45.8‡	49.3	34.1‡	49.7	33.0‡
Rural (< 10 000 inhabitants)	17.9	22.3†	19.6	27.7‡	19.0	24.8‡

Data are presented as proportions or mean ± standard deviations; statistical significance evaluated using the chi-square test or independent sample t-test; * means $p < 0.05$; † means $p < 0.01$; ‡ means $p < 0.0001$.

Table VI. Time series regressions parameters

Parameters	Estimate	Standard error	95% CI lower limit	95% CI upper limit	Chi square value	P value
Losartan: all users grouped together						
β_0: Intercept	-2.3050	0.0164	-2.3372	-2.2729	19771.99	<0.0001
β_1: Time (Before)	-0.0032	0.0011	-0.0055	-0.0010	8.07	0.0045
β_2: Commercialization	0.0280	0.0267	-0.0244	0.0804	1.09	0.2955
β_3: Time*Commercialization (After)	0.0065	0.0034	-0.0003	0.0132	3.52	0.0606
Dispersion	0.0009	0.0004	0.0004	0.0020		
Losartan: with a specific variable identifying generic and brand-name users						
β_0: Intercept	-2.3050	0.0169	-2.3381	-2.2720	18672.5	<.0001
β_1: Time (Before)	-0.0032	0.0012	-0.0056	-0.0009	7.61	0.0058
β_3: Commercialization	0.0046	0.0320	-0.0581	0.0673	0.02	0.8856
β_4: Generic*Commercialization	0.0768	0.0326	0.0129	0.1407	5.55	0.0185
β_6:Time*Commercialization (After)	-0.0172	0.0058	-0.0285	-0.0059	8.92	0.0028
β_7:Time*Commercialization*Generic (After)	0.0171	0.0070	0.0033	0.0309	5.92	0.0150
Dispersion	0.0010	0.0004	0.0005	0.0021		
Valsartan: all users grouped together						
β_0: Intercept	-2.3206	0.0153	-2.3506	-2.2906	22976.79	<0.0001
β_1: Time (Before)	0.0016	0.0011	-0.0005	0.0037	2.28	0.1306
β_2: Commercialization	-0.0161	0.0249	-0.0650	0.0328	0.42	0.5190
β_3: Time*Commercialization (After)	-0.0003	0.0032	-0.0066	0.0059	0.01	0.9149
Dispersion	0.0010	0.0003	0.0006	0.0019		
Valsartan: with a specific variable identifying generic and brand-name users						
β_0: Intercept	-2.3206	0.0161	-2.3521	-2.2891	20868.5	<.0001
β_1: Time (Before)	0.0016	0.0011	-0.0006	0.0038	2.07	0.1502
β_3: Commercialization	-0.0553	0.0270	-0.1082	-0.0024	4.19	0.0407
β_4: Generic*Commercialization	0.1107	0.0313	0.0493	0.1720	12.48	0.0004
β_6:Time*Commercialization (After)	-0.0066	0.0036	-0.0137	0.0005	3.30	0.0692
β_7:Time*Commercialization*Generic (After)	0.0012	0.0053	-0.0092	0.0117	0.05	0.8171
Dispersion	0.0012	0.0003	0.0007	0.0020		

Candesartan: all users grouped together						
β_0: Intercept	-2.3326	0.0163	-2.3646	-2.3007	20511.40	<0.0001
β_1: Time (Before)	0.0025	0.0011	0.0003	0.0048	4.80	0.0284
β_2: Commercialization	-0.0084	0.0265	-0.0604	0.0436	0.10	0.7518
β_3: Time*Commercialization (After)	-0.0084	0.0034	-0.0151	-0.0017	6.06	0.0138
Dispersion	0.0011	0.0004	0.0006	0.0021		
Candesartan: with a specific variable identifying generic and brand-name users						
β_0: Intercept	-2.3050	0.0169	-2.3381	-2.2720	18672.5	<.0001
β_1: Time (Before)	0.0025	0.0012	0.0001	0.0049	4.16	0.0413
β_3: Commercialization	-0.0264	0.0291	-0.0834	0.0306	0.82	0.3637
β_4: Generic*Commercialization	0.1310	0.0371	0.0583	0.2037	12.47	0.0004
β_6:Time*Commercialization (After)	-0.0141	0.0038	-0.0216	-0.0065	13.35	0.0003
β_7:Time*Commercialization*Generic (After)	0.0033	0.0060	-0.0086	0.0151	0.29	0.5893
Dispersion	0.0013	0.0004	0.0007	0.0024		

CI: confidence interval of the estimate. Before: 24 months before generics commercialization; Commercialization: Month of generics commercialization; After: 12 months after generics commercialization for generics users; Dispersion is a variable used with negative binomial regression models to control for overdispersion of variance.

Basic regression equation for all users grouped together

$$E[Y_i] = \exp\{\beta_0 + \beta_1 Time_i(\text{before}) + \beta_2 COM._i + \beta_3 (Time^{*}COM.)_i(\text{after}) + \text{Dispersion}\}$$

Basic regression equation with a specific variable identifying generic and brand-name users

$$E[Y_i] = \exp\left\{\begin{array}{c} \beta_0 + \beta_1 Time_i(\text{before}) + \beta_2 Generic_i + \beta_3 COM._i + \beta_4 (COM.^{*}Generic)_i(\text{after}) \\ + \beta_5 (Time * Generic)_i(\text{before}) + \beta_6 (Time^{*}COM.)_i(\text{after}) \\ + \beta_7 (Time^{*}COM.* Generic)_i(\text{after}) + \text{Dispersion} \end{array}\right\}$$

This equation implies that the reference group is made up of brand-name users before generic commercialization. Thus, it is easy to prove that the terms $\beta_2 Generic_i$ and $\beta_5 (Time * Generic)_i$(before) will always be zero since there is no rate for the group of generics before commercialization.

$$E[Y_i] = \exp\left\{\begin{array}{c} \beta_0 + \beta_1 Time_i(\text{before}) + \beta_3 COM._i + \beta_4 (COM.^{*}Generic)_i(\text{after}) \\ + \beta_6 (Time^{*}COM.)_i(\text{after}) \\ + \beta_7 (Time^{*}COM.* Generic)_i(\text{after}) + \text{Dispersion} \end{array}\right\}$$

References

1. R. Pampalon, et al. A comparison of individual and area-based socio-economic data for monitoring social inequalities in health. *Health reports*. 2009;20:85-94.

2. Eric Vittinghoff. *Regression methods in biostatistics: linear, logistic, survival, and repeated measures models*. New York: Springer; 2012.

3. J. Hellstrom and N. Rudholm. Side effects of generic competition? *Eur J Health Econ*. 2004;5:203-8.

Chapitre 9. Article « *Higher rates of adverse events for generic compared to brand-name clopidogrel users: a population-based time series analysis* »

Soumis le 21 novembre 2017 à Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes ("*under review*")

Auteurs : Jacinthe Leclerc, RN, MSc, Claudia Blais, PhD, Louis Rochette, MSc, Denis Hamel, MSc, Line Guénette, BPharm, PhD et Paul Poirier, MD, PhD

Modifications entre la version intégrée de l'article et sa version publiée : non applicable

Devis : Étude de série chronologique

Rôle exact dans la préparation de l'article :
- Auteur principal : **Jacinthe Leclerc**
- Conception du projet de recherche : **Jacinthe Leclerc**, Paul Poirier, Claudia Blais et Line Guénette
- Organisation, coordination et exécution du projet : **Jacinthe Leclerc**
- Conception des analyses statistiques : **Jacinthe Leclerc**, Claudia Blais, Louis Rochette, Denis Hamel, Line Guénette et Paul Poirier
- Jumelage des bases de données : Louis Rochette
- Exécution des analyses statistiques : Louis Rochette, Denis Hamel et **Jacinthe Leclerc**
- Interprétation des résultats : **Jacinthe Leclerc**, Claudia Blais, Louis Rochette, Denis Hamel, Line Guénette et Paul Poirier
- Écriture de la première version du manuscrit : **Jacinthe Leclerc**
- Conception et préparation des graphiques, tableaux et figures : **Jacinthe Leclerc**
- Révision du manuscrit : Claudia Blais, Louis Rochette, Denis Hamel, Line Guénette et Paul Poirier
- Écriture de la version révisée et soumise : **Jacinthe Leclerc**

Résumé en français

Suite à l'expiration du brevet, les médicaments originaux peuvent être substitués par les versions génériques bioéquivalentes, mais non identiques, en pharmacie. Nous avons évalué l'impact de la commercialisation du clopidogrel générique, un antiagrégant plaquettaire largement utilisé en cardiologie, sur certaines complications (hospitalisations et consultations à l'urgence) par une étude de séries chronologiques. Avec le Système intégré de surveillance des maladies chroniques du Québec, les taux mensuels de complications chez les utilisateurs d'ARA âgés de ≥ 66 ans (N=89 525) ont été calculés pendant trois ans, incluant le moment où les génériques ont été commercialisés. Il y avait 16% de complications chez tous les utilisateurs de clopidogrel avant et après la commercialisation des génériques. Parmi les utilisateurs des génériques seulement, les taux ont augmenté de 20% immédiatement après la commercialisation des génériques. Les taux sont demeurés plus élevés pour les utilisateurs de génériques jusqu'à un an, comparativement aux utilisateurs d'originaux.

Higher rates of adverse events for generic compared to brand-name clopidogrel users: a population-based time series analysis

Authors: Jacinthe Leclerc, RN, MSc [1,2,3], Claudia Blais, PhD [1,2], Louis Rochette, MSc [1], Denis Hamel, MSc [1], Line Guénette, BPharm, PhD [2,4] and Paul Poirier, MD, PhD, FRCPC, FCCS, FACC, FAHA [2,5]

[1] Bureau d'information et d'études en santé des populations du Québec, Institut national de santé publique du Québec,

[2] Faculty of Pharmacy, Université Laval;

[3] Nursing department, Université du Québec à Trois-Rivières;

[4] Centre de recherche du CHU de Québec, Axe Santé des populations et pratiques optimales en santé;

[5] Centre de recherche, Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec.

Short title: Adverse events with generic clopidogrel

Words count: abstract: 250, manuscript: 3,496 words

Address for correspondence:
Paul Poirier MD, PhD, FRCPC, FCCS, FACC, FAHA
Professor/Laval University, Faculty of Pharmacy
Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec
2725 Chemin Sainte-Foy, Québec, QC, Canada, G1V 4G5
Phone: 418-656-4767, Fax: 418-656-4581
E-mail: paul.poirier@criucpq.ulaval.ca

Abstract

Background: Brand-name clopidogrel or bioequivalent generic versions are used to prevent atherothrombotic events. There is a tolerated variation in bioavailability worldwide. Whether this variation impacts clinical equivalence in the population remains unclear. The objective was to evaluate the impact of generic clopidogrel commercialization on adverse events (AE): hospitalizations or emergency room (ER) consultations.

Methods: With an interrupted time series analysis using the Quebec Integrated Chronic Disease Surveillance System, rates of AE for clopidogrel users aged ≥66 years were calculated monthly, 24 months before and 12 months after generic clopidogrel (n=6) commercialization. Periods were compared by segmented regression models. Stratification of time series for patients having <4 or ≥4 cardiovascular comorbidities and numerous other sensitivity analyses were also conducted.

Results: Time series were constituted of 89,525 clopidogrel users (mean: 78 years, 45% women, 71% ischemic heart disease, 34% stroke). For all users, there was a mean rate of 157 AE per 1,000 users-month during the 36-month period. At generics commercialization, trends of hospitalizations for generic (15.8%) vs. brand-name users (-1.2%) were immediately different (difference: 16.9% [95% confidence intervals: 7.7% to 26.2%], $p<0.0002$) and remained higher up to 1 year (2.2% [0.9% to 3.5%], $p=0.001$). Similar differences were found for ER consultations, patients having <4 or ≥4 cardiovascular comorbidities and other sensitivity analyses.

Conclusion: Among generic clopidogrel users, higher rates of AE were observed soon after generics commercialization. This could be due to difference in bioavailability or unmeasured confounders. This phenomenon merits further attention as stricter generic licensing process may be required.

Abbreviations list:

ARBs: angiotensin II receptor blockers

AUC_T: area under the curve dosed until the last quantifiable concentration

CI: confidence intervals

C_{max}: maximal concentration

CYP2C19: cytochrome P450 2C19

DIN: Drug Identification Number

ER: emergency room

INSPQ: *Institut national de santé publique du Québec*

QICDSS: Quebec Integrated Chronic Disease Surveillance System

RAMQ: *Régie de l'assurance maladie du Québec*

Introduction

Clopidogrel is indicated for the secondary prevention of myocardial infarction and stroke and in patients diagnosed with atherosclerosis and acute coronary syndrome.[1] Active ingredients of brand-name drugs are protected by a 20-year intellectual property right in Canada, United States and Europe.[2-4] At patent expiration, economical alternatives are commercialized: i.e. generic drugs.[5] Since 2011, brand-name clopidogrel lost its patent in Canada and many generic versions are now available. Nowadays, with ticagrelor[6] or prasugrel[7] options, getting into the question of generic antiplatelet therapy is timely and necessary considering upcoming patent expirations in cardiology.

Apart from cost and commercial names, generic drugs differ from their brand-name reference in terms of licensing process and bioavailability, which is unlikely to be clinically significant according to health authorities.[8-10] Federal standards regulate bioequivalence of generic and brand-name drugs through comparative bioavailability studies. In Canada, most generics are deemed bioequivalent to their brand-name counterpart if two conditions are met: 1) the 90% confidence interval (CI) of the relative mean (generic/brand-name reference product) area under the concentration versus time curve dosed until the last quantifiable concentration (AUC_T) and, 2) the relative mean's maximal concentration (C_{max}) (generic/brand-name reference product) should both range between 80.0% and 125.0% inclusive.[9] These regulations are stricter for nine compounds (or narrow therapeutic index drugs) in Canada (e.g. warfarin, digoxin), and may vary across countries. Recent studies including selected group of patients using atorvastatin or clopidogrel reported no difference in survival or recurrent acute coronary syndrome hospitalizations between generic and brand-name users[11-13]. Others found differences in adverse events following exposition to generic angiotensin II receptor blockers or clopidogrel.[14, 15] Therefore, whether bioequivalence of generic cardiovascular drugs translates into clinical equivalence at a population level remains unclear and needs to be further documented.

The present study aimed to evaluate the impact of generic clopidogrel commercialization on some adverse events: hospitalizations or emergency room (ER) consultations, in “real-life” conditions including all the population at risk. Commercialized as bioequivalent but not identical, generics versions of clopidogrel are used interchangeably with brand-name, and between generics, in the population. We hypothesized that rates of hospitalizations or ER consultations for clopidogrel users would differ in the population, between generic and brand-name users, following generic clopidogrel commercialization.

Methods

Source of data

Data of this observational retrospective 3-year interrupted time series study were retrieved from the Quebec Integrated Chronic Disease Surveillance System (QICDSS),[16] a surveillance system from the second populous province in Canada which comprises about a quarter of all Canadians (~8.3 million in 2015).[17] The QICDSS is a twinning of five medico-administrative files held by the public health insurance board in Quebec, named *Régie de l’assurance maladie du Québec* (RAMQ) and the health ministry. Four of these files were used: 1) health insurance registry, 2) hospitalizations, 3) physician claims and, 4) pharmaceutical services claims databases for Quebecers aged ≥ 65 years. The last three were previously validated for research purposes.[18-20] Data are linked by a unique anonymized identification number and are updated on a yearly basis. As of October 2017, data were available from January 1/1996 to March 31/2015. Since the province has a universal health care system, virtually all citizens are included in the QICDSS. As public drug insurance covers nearly all citizens ≥65 years in the province of Quebec, we included only those aged ≥ 66 years,[16] giving one year to assess prevalent medications and comorbidities, as previously published.[14]

Study drugs and exposure

Brand-name and generic clopidogrel were included in this ecological time series analysis. Brand-name clopidogrel (Plavix®)[1] lost its Canadian patent in December 2011. Six generic analogs were commercialized and are all included in this study (all clopidogrel bisulfate).[21-26] Drugs were identified by their respective Drug Identification Number (DIN) in the pharmaceutical services claims database. Even if this is not, properly speaking, a retrospective cohort study, exposure to generic or brand-name drugs was captured at an individual level, reflecting each patients' actual drug claim for every single-day of contribution to open monthly cohorts, as previously published.[14] In Quebec, the public drug insurance generally reimburses clopidogrel for a maximal period of 1 year.[27] More details on monthly cohorts constituting time series and exposures are available in the Appendix.

Study periods and patients' selection

Study period was determined once the patent of the brand-name clopidogrel was expired and by the date generic analogs were available to publicly insured patients. Precisely, the exact date when a patient claimed a generic clopidogrel for the first time indicated the month when generics were commercialized. This date for generic clopidogrel in Quebec was March 15/2012. Interrupted time series[28] were constituted of all patients aged ≥66 years old, active users of clopidogrel, either brand-name or generics. This time series juxtaposes 36 open monthly cohorts computed for adverse events; 24 months before and 12 months after March 15/2012 (i.e. 36 transversal observations, Appendix Figures 1 and 2). Consequently, the number of users-months (persons-months) at risk varied monthly, giving no possibility to measure drug adherence > 30 days, long-term individual follow-up or adjustment for confounding factors. The latter is rather controlled by stratification, as explained in the statistical analyses section below. The populationnal switch from brand-name to generic was assessed but this design did allow assessment of individual switch.

Adverse events

Adverse events considered were any causes of ER consultations or hospitalizations (admission type urgent or semi-urgent) identified respectively in the physician claims and hospitalization databases with the date of consultation or hospital admission. In our main analysis, no specific diagnosis associated with adverse events was selected because of the wide range of non-specific symptoms potentially leading to ER consultations or hospitalisations (more details in the Appendix). However, specific clopidogrel-related cardiovascular outcomes and a falsification analysis were conducted, as described below.

Statistical analyses

Descriptive statistics of all relevant patient characteristics were performed, including proportions, means and standard deviations, as appropriate. Time series[28] were used to report crude monthly rates of adverse events (hospitalizations or ER consultations), 24 months before and up to 12 months after generics commercialization. These interrupted time series were represented graphically for all users and specifically for generics vs. brand-name users after generics commercialization. Negative binomial segmented regression models, which generalize the Poisson regression models in the presence of overdispersion,[29] were performed to assess the difference in trends of adverse events after vs. before the arrival of generic analogs for all users and according to generic and brand-name exposition. There were three time series, each modeling a type of adverse events (rates of ER consultations, hospitalizations and composite of both) and two sets of these time series, as previously published[14]. The first one evaluated the significance of sudden shift in the level of adverse events rate and changes in trends after generics commercialization in the population, combining generics and brand-name users. The second set of time

series models included a specific variable identifying generic vs. brand-name users in the population. Two contrast tests were performed to compare statistical significance of the difference between generic vs. brand-name users' regression coefficients in terms of: 1) level of adverse events the month of generics commercialization and, 2) trends of adverse events in the year following generics commercialization, with differences in proportions and their respective 95% CIs.

Since it is not possible to adjust these segmented regression models to account for potential confounding factors, stratification of each time series based on the prevalence of cardiovascular comorbidities (within one year before contribution to the time series) associated to the risk of adverse events was performed. The cut-off of 4 prevalent cardiovascular comorbidities was arbitrarily selected to discriminate the upper third of patients at higher risk of adverse events, for comparison with those at lower risk (<4 cardiovascular comorbidities, Appendix Table 1). A sensitivity analysis using specific cardiovascular outcomes associated to clopidogrel utilization and compared to non-specific cardiovascular outcomes using diagnosis coding was also conducted (Appendix Table 2), as well as stratification for sex and socioeconomic status. More details regarding methods (validity assumptions, sensitivity and post-hoc analyses) are available in the Appendix.

The significance level was set at 5%. All analyses were performed with SAS Enterprise Guide 7.1 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA). This study is part of the continuous chronic disease surveillance mandate granted to the National Public Health Institute of Quebec (*Institut National de Santé Publique du Québec;* INSPQ) by the provincial minister of health and social services. The provincial Ethics Committee of Public Health approves all surveillance activities of this mandate. As anonymized databases were used, no informed consent was required.

Results

There were 89,525 different clopidogrel users who contributed between 34,290 and 48,035 users-months during the study period (03/15/2010 to 03/14/2013, Appendix Figures 3 and 4). The population who contributed to this time series was in average 78±8 years old, 45% women, 41% had ≥4 cardiovascular comorbidities and were using ~12 different concomitant drugs (Table 1). Specifically, 81% had hypertension, 71% had ischemic heart disease, 23% had heart failure, 34% had stroke and 37% had diabetes. A total of 26.4% had percutaneous coronary intervention or coronary artery bypass graft and clopidogrel 75 mg daily was the used dosage in all the study period.

Before generics commercialization, there was a crude monthly mean rate of 157 adverse events per 1,000 users-months (trend: -0.1% [95% CI: -0.3% to 0.1%]). Considering all users grouped together, it remained unchanged both the month and 1 year after generics commercialization (trend 1 year after for generics and brand-name users together: 0.0% [95% CI: -0.5% to 0.6%], Table 2 and Appendix Figure 5). The proportion of new brand-name or generic clopidogrel users was < 1% the first and second month after generics commercialization.

Hospitalizations

There was a crude rate of 33 hospitalizations per 1,000 users-months at risk at the beginning of the study period (Figure 1), with a steady trend before generics commercialization (Table 2). The month when generics were commercialized, there was an immediate 15.8% increment in hospitalizations rates for generic users vs. a modest decrease for brand-name users (-1.2%), resulting in a statistically significant difference in proportions (16.9% [95% CI: 7.7% to 26.2%]).

Rates of hospitalizations remained higher for generic users up to 1 year (end of study). Negative trend of hospitalizations up to 1 year after generics commercialization was more pronounced for brand-name users (-2.8%) compared to generic users (-0.6%), resulting in a statistically significant difference of 2.2% [0.9% to 3.5%].

Emergency room consultations

There was a crude rate of 130 ER consultations per 1,000 users-months at risk at the beginning of the study period (Figure 2), with a steady trend before generics commercialization (Table 2). The month when generics were commercialized, there was an immediate 20.4% increase in ER consultations rates for generic users vs. a modest 1% increase for brand-name users, resulting in a statistically significant difference in proportions (19.4% [95% CI: 12.1% to 26.7%]). Rates of ER consultations remained higher for generics users up to 1 year. Negative trend of ER consultations up to 1 year after generics commercialization was more pronounced for brand-name users (-1.8%) compared to generic users (-0.8%), resulting in a modest difference of 1.0% [-0.1% to 1.9%].

Stratification of patients according to the number of cardiovascular comorbidities

A similar effect was observed for patients having <4 or ≥4 cardiovascular comorbidities: generic users had an immediate increase in adverse events rates the month of generics commercialization and differences in trends persisted up to 1 year for those having ≥4 cardiovascular comorbidities (Figure 3). For patients with ≥4 cardiovascular comorbidities, there was a crude rate of 190 adverse events for 1,000 users-months at the beginning of the study period. The month of generics commercialization, there was an immediate difference (8.9% [0.4% to 17.5%]) between high-risk generic and high-risk brand-name users. Trends of adverse

events were also different within high-risk patients in the year following generics' commercialization (1.9% [0.5% to 3.3%]). For patients with <4 cardiovascular comorbidities (lower risk of adverse events), as expected, there was a lower level of crude rate of adverse events, i.e. 140 for 1,000 users-months at the beginning of the study period. The month of generics commercialization, there was an immediate difference (34.2% [20.1% to 48.4%]) between low-risk generic and low-risk brand-name users. Even though crude rates of adverse events remained higher for low-risk generic users up to 1 year vs. low-risk brand-name users, their trends of adverse events were comparable (0.2% [-1.2% to 1.7%]).

Validity assumptions and sensitivity analyses

The potential presence of stationarity, heteroscedasticity and first-order autocorrelation were evaluated by examining plain and residuals vs. predicted graph and considering the Durbin-Watson test's probability. None were found significant. Further tests were performed using autoregressive models to check for the potential presence of higher-order autocorrelation and none were found significant (data not shown). Negative binomial segmented regression models were thus considered valid. Similar and proportional results were found in the other sensitivity analyses, following stratification according to sex (data not shown), social and material deprivation (Appendix Figure 6a and 6b).

Post-hoc analyses

Hospital principal diagnoses or reasons for ER consultations were assessed and found globally comparable between generic and brand-name users (Appendix Tables 3 and 4a). Chest pain was the principal reason (diagnosis) for ER consultations in both generic and brand-name users (data not shown, 12% diagnosis were missing in each group). Myocardial infarction was the principal reason for hospital admission (data not shown). Categories of diagnosis (ischemic

cardiovascular diseases, bleeding, haemorrhages and miscellaneous) were non-statistically different with the exception of anemia, representing 1.01% of reasons for ER consultations for generic users compared to 0.55% for brand-name users (difference of 0.46%, *Exact P-value* = 0.0001, statistically significant after Bonferroni correction). Description of coronary interventions showed no major differences between groups (Appendix Table 4b). A second post-hoc analysis (falsification analysis) revealed highly labile curves but comparable rates of specific or non-specific cardiovascular outcomes between generic and brand-name users (Appendix Figures 7a and 7b). In the last post-hoc descriptive analysis, conducted on the first and second month of generics commercialization only, early generic users represented 8% to 25% of the studied population and showed some different characteristics vs. brand-name users (Appendix Table 5). Among generic users, there was a majority of non-urban inhabitants (region of residence <1.5 million inhabitants) vs. simultaneous brand-name drugs users, the latter being three years older in average (mean not shown). As well, modest differences in material deprivation existed between early generic and brand-name users. On the other hand, groups showed clinically similar characteristics in regards to the number of cardiovascular comorbidities and concomitant drugs utilization. The last month of time series (Appendix Table 5), similar characteristics were found between groups to the exception of region of residence. The studied population was also younger vs. the month of generics commercialization, similarly between generic and brand-name users. Despite these similar and discordant characteristics for early generics compared to brand-name users, within 1 year, the number of generic clopidogrel users rapidly increases to the majority (reaching 88% of the studied population 1 year after generics introduction, Appendix Figure 5).

Discussion

Major findings

This ecological study aimed to evaluate whether bioequivalence of generic clopidogrel translated into clinical equivalence in the population. Our results showed no difference in crude rates of adverse events in all the population using clopidogrel, either generics or brand-name, after generics commercialization. However, when generic clopidogrel users were separated from brand-name users, we observed an immediate increase in rates of hospitalizations and ER consultations specifically for generic users, and those rates remained higher up to 1 year vs. brand-name users. To our knowledge, this is the first time series assessing clinical outcomes after generics clopidogrel commercialization including all the population at risk and a specific variable distinguishing between generic and brand-name users.

From clopidogrel patent loss to generics commercialization

Brand-name clopidogrel lost its Canadian patent in December 2011. All studied generics were immediately commercialized but there was a delay before a patient claimed the first generic analog for the first time in our database, which is coherent with what has already been reported in the population of Quebec, Canada.[14] This could be explained by administrative delay for registration of those new generic drugs on the provincial formulary as for drug coverage within the public plan.[30] Among other things, it may be explained by reimbursement policy of the public drug plan, the maximal period of clopidogrel prescription coverage being generally one year after coronary angioplasty.[27] For patients admitted to hospitals or to long-term care homes, drugs are paid by the respective institution so were absent from our pharmaceutical services database during those periods.

Users of bioequivalent generic and brand-name clopidogrel

Almost all generic drugs go through comparative bioavailability process prior to licensing. Unlike *in vitro* comparative dissolution tests, considered proxies of

bioequivalence between drug batches,[31] a variability up to 20% of some *in vivo* pharmacokinetic parameters is generally accepted for most oral generic analogs to be considered bioequivalent to their brand-name counterpart.[9] Results of comparative bioavailability studies are presented in generics' product monographs. We included all generic clopidogrel versions commercialized at patent expiry and they all differed in terms of bioavailability vs. brand-name. Specifically, the C_{max} of the six generic clopidogrel versions varied from 1 to 15% while the AUC_T varied from 1 to 9% from brand-name, with a majority of generics being more bioavailable.[21-23, 26] Thus, patients could theoretically be substituted to a generic version showing different bioavailability and depending on the severity of the case, this substitution could lead to acute or delayed adverse drug reactions or lack of efficacy. Interestingly, the level of changes in rates of adverse events the month of generics commercialization suggests stronger clinical implications for patients with <4 cardiovascular comorbidities (patients at lower cardiovascular risk). Moreover, the occurrence of anemia as a reason of ER consultations for generic users was almost twice vs. brand-name users (respectively 1.01% vs. 0.55%, *Exact P-value* = 0.0001). Anemia is a known adverse effect of clopidogrel[1], associated or not, with bleedings.[32] A plausible excess risk may be associated to consumption of more bioavailable generic versions.[21-23, 26] The incidence of anemia is unfortunately unknown for comparison purposes, but the prevalence ranged between 4-6% in Canadians ≥ 65 years in 2011-2012.[33] Nevertheless, this post hoc analysis is limited because 12% of our brand-name and generic users had no documented reason for ER consultations (Appendix Table 3) which is consistent with a known 10% of all services claimed between 1996-1997 and 2011-2012 that were not accompanied by a diagnosis in our database.[16] As well, it is known that coding of each specific diagnosis in the physician claims database has not shown consistent sensitivity in validation studies.[18] Those pitfalls were also encountered in the second post-hoc analysis with specific vs. non-specific cardiovascular adverse events, which demonstrated no immediate nor 1-year difference in crude rates of specific and non-specific cardiovascular adverse events but highly labile curves. Those results must be interpreted cautiously;

specific and non-specific coding analyses were highly limited because of variable denominators due to drug switches, the dynamic nature of the studied population and possibly insensitive coding of some non-specific diagnosis.[19] As opposed to a stratification based on individuals' characteristics, the same patient could contribute both to specific and non-specific cardiovascular adverse events. Therefore, groups are not totally independent. Those important limitations are prevented in our principal analysis taking any causes hospitalizations or ER consultations as we did not use any International Classification of Diseases (ICD) codes to identify outcomes, but dates.

Context of this study and other scientific evidences

Some systematic reviews and meta-analyses were conducted and found no difference in outcomes between brand-name and generic users in cardiology[34, 35] or specifically with clopidogrel.[13] Even though well conducted, results of these reviews may be an underestimation due to the inclusion of pre-licensing comparative bioavailability studies, not designed nor powered to detect a drug safety signal. In our time series analysis, we observed no difference in rates of adverse events after generic commercialization globally but a clinically significant increase in rates of adverse events the month of generics commercialization for generic clopidogrel users. This difference persisted up to 1 year. These results are coherent with our previous study that reported significant increases in rates of adverse events after generic commercialization of three angiotensin II receptor blockers (ARBs: losartan, valsartan and candesartan) using the same methodology in a total of 136,177 patients.[14] The magnitude of the effect was less pronounced (rate level change for generic ARBs users: +8% to +14%) but consistent across patients at higher and lower risk of adverse events and many other sensitivity analyses. Less than 1% of patients were new generic or brand-name clopidogrel users during the first two months after generics commercialization, which is reassuring that the increase is not due to a new user

effect.[36] In another study including various drugs, a statistically meaningful increase in the number of reported adverse events was observed after generic commercialization for 7 out of the 15 non-cardiovascular drugs, using negative binomial regression analysis.[37] Results presented in our paper, including all the population (brand-name and generic users), are in line with Paterson *et al*. who reported that Ontarian provincial generic warfarin mandatory substitution was not associated with an increase in hospitalizations rates for major hemorrhage or cerebral thromboembolism.[38] However, in contrast to this study, we further explored the specific generic vs. brand-name exposure. The Ontarian time series did not have specific variables permitting to distinguish generic vs. brand-name users and were conducted for a limited period of time after policy implementation (9 months), two conditions that could attenuate the power of the analysis. Finally, another research group studying generic clopidogrel, but with a different study design, reported no difference in outcomes and mortality rates between generic vs. brand-name users.[12] This retrospective cohort study used sophisticated statistical propensity score matching and intended to compare head-to-head safety of generic and brand-name clopidogrel. However, the 1-year period following generic clopidogrel commercialization was excluded at cohort construction level, which may have underestimated the association and reduced external validity.

While we observed an immediate excess risk of adverse events for generic users, it was followed by a slight attenuation of the rates the following months. This could hypothetically be due to dilution of incident switchers among prevalent generic users, depletion of susceptible generic users (who could stop the drug or change brand), or more similar characteristics between later generic and brand-name users. As seen in Appendix Figure 4, there is a populationnal switch from brand-name to generics, but switch-back to brand-name or between generics are also possible. Reducing trends of adverse events for brand-name users only within 1 year after generics commercialization, mostly observed in patients with ≥4 cardiovascular comorbidities (Figure 3), could be explained by: 1) an important decreasing brand-name denominator (from 44,205 to 4,183, Appendix Figure 4), and 2) decreasing age in both groups (Appendix Table 5). This could hypothetically

be the reflection of death of sicker patients (who had ER consultation and hospitalization before death) and concurrent switches or initiation to ticagrelor[6] or prasugrel[7] for both sicker patients and new candidates to an antiplatelet therapy. We cannot know what would have happened to rates of adverse events if all the population would have remained on brand-name clopidogrel. It is possible that the previous reducing trend (-0.1%) would have continued to decline. Either way, these important results merits further attention through systematic public health surveillance and more studies considering all potential confounding factors.

Study limitations and strengths

Time series analysis is the strongest study design to detect acute or delayed effects after implementation of an intervention or policy affecting a large part of the population[28]. Unfortunately, this type of ecological study does not allow to control for individual-level variations or covariates. This study did not consider implications of cytochrome P450 (CYP) 2C19 genotype[39] as this information was not available in the database. However, a differential interaction between CYP2C19 polymorphism's consequences and exposure to generic clopidogrel is unlikely as the molecular structure of clopidogrel for both generic and brand-name versions is identical.[1, 21-26] As for various salts of clopidogrel,[40-42] only clopidogrel bisulfate uniformly constituted generics and the brand-name in this study. Several potential confounding variables were not available in our database, the QICDSS (smoking status, dietary food intake and quality, central obesity, sedentary behavior, alcohol consumption, etc.) which could modulate data analysis/interpretation. Considering this limitation, we performed many sensitivity analyses that confirmed the robustness of our findings. Even though hospitalizations, medical services and pharmaceuticals claims databases are considered highly reliable,[18-20] coding errors are possible, especially if assessing specific cardiovascular or drug-related outcomes, and may lead to over or underestimation of our results. Two other factors could have led to over or underestimation of the rates of adverse events:

1) concomitant pharmacological changes that were not considered in this study and, 2) access to hospital cares may vary depending on the region of residence in Quebec (rural vs. urban). Patients were using ~12 different concomitant drugs, which is normal considering their comorbidities (Table 1). Rural inhabitants may tend to consult in a clinic, rather than in an emergency department, to receive 1st line treatments in case of adverse drug reactions,[43] therefore underestimating adverse events. Even if our study design respects the temporal sequence (exposure always preceded adverse events), causality was not directly tested. Differences for each six generic clopidogrel vs. brand-name was not tested due to lack of power and binding to confidentiality rules mandate of the QICDSS. We have to reinforce that this study is literally measuring all the adverse events as in the province of Quebec, the health services are universal, paid by the government and consequently are all included in our QICDSS. The physician claims database is often criticized because the diagnosis is more questionable. However in our main analysis, we avoided this by using all ER consultations, whatever the diagnosis.

Potential implications for further studies and national licensing process

This study was not intended to compare drug performance in a commercial perspective. The message herein should not be interpreted against generic market. Bioavailability of most generic drugs may vary compared to their brand-name counterpart[9]. This difference is accepted and deemed therapeutically negligible by health authorities. However, generic drugs' licensing process should maybe be revisited if our data is replicated by others. Indeed, if actual Canadian norms for bioequivalence of critical dose drugs (range between 90%-112% for the relative mean AUC_T 95% CIs) were applied to all generic drugs, 5 of the 6 clopidogrel versions included in our study would be withdrawn from the market due to non-conformity. However, more evidences from different study designs, therapeutic areas and populations are required to conclude that bioequivalence of generic drugs does not translate into clinical equivalence at a population level and

conduct to a change in licensing process and policies. Until then, accurate public health surveillance using time series analyses is cost-effective when prospective cohorts or randomized controlled trials are not possible (or too expensive) to answer a drug safety question.[28, 44]

Conclusion

In this interrupted time series analysis, we observed statistically and clinically significant increase of hospitalizations and ER consultations rates early after generic clopidogrel commercialization, among generic users. Along with bioavailability differences between generic and brand-name drugs, some differences in users' characteristics could partly explain our findings. Generic drugs are important worldwide to ensure access to treatment at reasonable costs. However the observed pharmacovigilance signal merits in-depth clinical investigation as stricter generic licensing process may be required.

Acknowledgments

This study was conducted at the National Public Health Institute of Quebec (INSPQ) as part of the continuous chronic disease surveillance mandate granted by the provincial minister of health and social services. Jacinthe Leclerc is the recipient of a studentship from the program *Ministère de l'Éducation et de l'Enseignement supérieur-Universités*. Dr. Paul Poirier is a senior clinical researcher of the *Fonds de recherche du Québec-Santé* (FRQ-S). Dr. Line Guénette holds a Junior-1 clinical researcher salary award from the FRQ-S in partnership with the *Société québécoise d'hypertension artérielle* (SQHA).

Sources of Funding

There was no funding for this study as this project is part of the continuous chronic disease surveillance mandate in the province of Quebec, Canada.

Declaration of interest

Jacinthe Leclerc is an adjunct professor at the *Université du Québec à Trois-Rivières* and received a studentship from a pharmaceutical company, AbbVie in 2015-2016. Jacinthe Leclerc was an employee of Novartis Pharmaceuticals Canada Inc. at the beginning of this project and until 06/ 2015. AbbVie and Novartis Pharmaceuticals Canada had no regard/power in decisions made through this project. Paul Poirier has received honorary for continuing medical education/consultants/experts event from Abbott Vascular, Amgen, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Eli Lilly, Janssen, Merck, Novartis, NovoNordisk, Pfizer, Roche, Sanofi-Aventis, Servier and Valeant. Other authors have no relationship with industry and other entities to disclose.

References

1. Sanofi-Aventis Canada Inc. Monographie de produit : Plavix (clopidogrel). 2016. Accédé le 20 octobre 2016 au http://products.sanofi.ca/fr/plavix.pdf.

2. United States Patent and Trademark Office. General information concerning patents. 2016. Accédé le 21 novembre 2016 au https://www.uspto.gov/patents-getting-started/general-information-concerning-patents.

3. Office De La Propriété Intellectuelle Du Canada. Base de données sur les brevets canadiens. 2013. Accédé le 03 Avril 2015 au http://brevets-patents.ic.gc.ca/opic-cipo/cpd/fra/aide/contenu/aide_informations_generales.html.

4. European Patent Office. Biotechnology patents at the EPO. 2017. Accédé le 28 août 2017 au http://www.epo.org/news-issues/issues/biotechnology-patents.html.

5. M. E. Johansen and C. Richardson. Estimation of Potential Savings Through Therapeutic Substitution. *JAMA internal medicine*. 2016;176:769-75.

6. Astrazeneca Canada Inc. Monograhie de produit Brilinta (ticagrélor). 2016. Accédé le 19 septembre 2017 au https://produits-sante.canada.ca/dpd-bdpp/index-fra.jsp.

7. Eli Lilly Canada Inc. Monographie de produit Effient (prasugrel). 2014. Accédé le 19 septembre 2017 au https://produits-sante.canada.ca/dpd-bdpp/index-fra.jsp.

8. Jacinthe Leclerc, et al. Médicaments génériques et médicaments originaux : Faire la différence. *Perspective infirmiere : revue officielle de l'Ordre des infirmieres et infirmiers du Quebec*. 2016;13:39-46.

9. Santé Canada. Ligne directrice - Normes en matière d'études de biodisponibilités comparatives : Formes pharmaceutiques de médicaments à effets systémiques. 2012. Accédé le 06 février 2017 au https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/demandes-presentations/lignes-directrices/biodisponibilite-bioequivalence/normes-matiere-etudes-biodisponibilite-comparatives-formes-pharmaceutiques-medicaments-effets-systemiques.html.

10. Canadian Agency for Drugs and Technologies In Health. What are bioavailability and bioequivalence? 2012. Accédé le 28 août 2017 au https://www.cadth.ca/media/pdf/Generic_prof_supplement_en.pdf.

11. C. A. Jackevicius, et al. Comparative Effectiveness of Generic Atorvastatin and Lipitor(R) in Patients Hospitalized with an Acute Coronary Syndrome. *Journal of the American Heart Association*. 2016;5(4): e003350.

12. Dennis Ko, et al. Clinical Outcomes of Plavix and Generic Clopidogrel for Patients With Hospitalized With an Acute Coronary Syndrome (abstr). *Circulation*. 2016;134.

13. D. Caldeira, et al. Branded versus generic clopidogrel in cardiovascular diseases: a systematic review. *Journal of cardiovascular pharmacology*. 2013;61:277-82.

14. Jacinthe Leclerc, et al. Impact of the commercialization of three generic angiotensin II receptor blockers on adverse events in Quebec, Canada: a population-based time series analysis. *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes*. 2017;10:1-9.

15. George Stoupakis and Louis Teichholz. Stent thrombosis after switch from nongeneric to generic clopidogrel. *International Journal of Case Reports and Images*. 2014;5:41-44.

16. C. Blais, et al. Quebec Integrated Chronic Disease Surveillance System (QICDSS), an innovative approach. *Chronic diseases and injuries in Canada*. 2014;34:226-35.

17. Statistics Canada. Population by year, by province and territory 2016. Accédé le 28 août 2017 au http://www.statcan.gc.ca/tables-tableaux/sum-som/l01/cst01/demo02a-eng.htm.

18. M. Wilchesky, et al. Validation of diagnostic codes within medical services claims. *Journal of clinical epidemiology*. 2004;57:131-41.

19. L. Lambert, et al. Evaluation of care and surveillance of cardiovascular disease: can we trust medico-administrative hospital data? *The Canadian journal of cardiology*. 2012;28:162-8.

20. R. Tamblyn, et al. The use of prescription claims databases in pharmacoepidemiological research: the accuracy and comprehensiveness of the prescription claims database in Quebec. *Journal of clinical epidemiology*. 1995;48:999-1009.

21. Apotex Inc. Monographie de produit : Apo-clopidogrel (clopidogrel). 2016. Accédé le 20 octobre 2016 au http://hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/databasdon/index-fra.php.

22. Mylan Pharmaceuticals. Monographie de produit : Mylan-clopidogrel (clopidogrel). 2016. Accédé le 20 octobre 2016 au http://hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/databasdon/index-fra.php.

23. Actavis Pharma Company. Monographie de produit : Act clopidogrel (clopidogrel). 2016. Accédé le 20 octobre 2016 au http://hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/databasdon/index-fra.php.

24. Pharmascience Inc. Monographie de produit : pms-Clopidogrel (clopidogrel). 2016. Accédé le 20 octobre 2016 au http://hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/databasdon/index-fra.php.

25. Sandoz Canada Inc. Monographie de produit : Sandoz clopidogrel (clopidogrel). 2016. Accédé le 20 octobre 2016 au Sandoz clopidogrel.

26. Teva Canada Limited. Monographie de produit : Teva-clopidogrel (clopidogrel). 2016. Accédé le 20 octobre 2016 au Sandoz clopidogrel.

27. Régie De L'assurance Maladie Du Québec. Liste des médicaments. 2017. Accédé le 31 août 2016 au http://www.ramq.gouv.qc.ca/fr/regie/publications-legales/Pages/liste-medicaments.aspx.

28. A. K. Wagner, et al. Segmented regression analysis of interrupted time series studies in medication use research. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*. 2002;27:299-309.

29. Eric Vittinghoff. *Regression methods in biostatistics: linear, logistic, survival, and repeated measures models*. New York: Springer; 2012.

30. Institut National D'excellence En Santé Et En Services Sociaux. Faire une demande d'inscription. 2016. Accédé le 10 mai 2016 au https://www.inesss.qc.ca/activites/evaluation-des-medicaments/rendez-vous-des-fabricants/faire-une-demande-dinscription.html.

31. D. A. Diaz, et al. Dissolution Similarity Requirements: How Similar or Dissimilar Are the Global Regulatory Expectations? *Aaps j*. 2016;18:15-22.

32. Z. A. Almsherqi, et al. Non-bleeding side effects of clopidogrel: have large multi-center clinical trials underestimated their incidence? *International journal of cardiology*. 2007;117:415-7.

33. Statistics Canada. Iron sufficiency of Canadians, 2009 to 2011. 2013. Accédé le October 10, 2010 au http://www.statcan.gc.ca/pub/82-625-x/2012001/article/11734-eng.htm.

34. A. S. Kesselheim, et al. Clinical equivalence of generic and brand-name drugs used in cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2008;300:2514-26.

35. G. B. John Mancini, et al. Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the Diagnosis and Management of Stable Ischemic Heart Disease. *Canadian Journal of Cardiology*. 2014;30:837-849.

36. Brian L. Strom, et al. *Textbook of pharmacoepidemiology*. Chichester, West Sussex, U.K: Wiley Blackwell; 2013.

37. J. Hellstrom and N. Rudholm. Side effects of generic competition? *Eur J Health Econ*. 2004;5:203-8.

38. J. M. Paterson, et al. Clinical consequences of generic warfarin substitution: an ecological study. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2006;296:1969-72.

39. Claiborne Yuesong Pan, et al. Genetic Polymorphisms and Clopidogrel Efficacy for Acute Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack: A Systematic Review and Meta-analysis. *Circulation*. 2016;135.

40. M. E. Tsoumani, et al. Evaluating the bioequivalence of clopidogrel generic formulations. *Current medical research and opinion*. 2015;31:861-4.

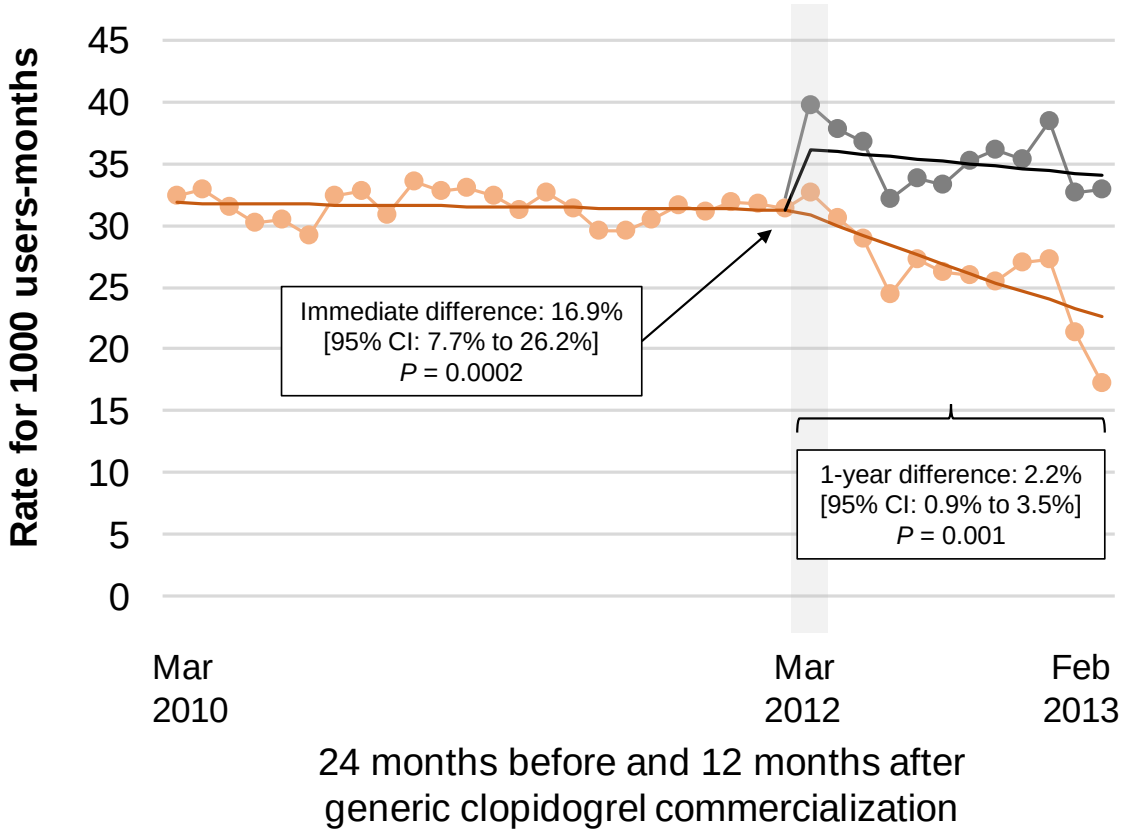
41. I. V. Ntalas, et al. Generic Clopidogrel Besylate in the Secondary Prevention of Atherothrombotic Events: A 6-month Follow-up of a Randomised Clinical Trial. *Current vascular pharmacology*. 2015;13:809-18.

42. I. V. Ntalas, et al. Salts of Clopidogrel: Investigation to Ensure Clinical Equivalence: A 12-Month Randomized Clinical Trial. *Journal of cardiovascular pharmacology and therapeutics*. 2016;21:516-525.

43. Institut National De Santé Publique Du Québec. Vivre dans une collectivité rurale plutôt qu'en ville fait-il vraiment une différence en matière de santé et de bien-être? 2004. Accédé le 7 mai 2017 au https://www.inspq.qc.ca/pdf/publications/269-RuraliteVilleDifference.pdf.

44. Joshua Gagne, et al. Outcomes Associated with Generic Drugs Approved Using Product-Specific Determinations of Therapeutic Equivalence. *Drugs*. 2017;77:427-433.

Figure 1. Crude rates of hospitalizations 24 months before and 12 months after generic clopidogrel commercialization



Legend for Figure 1

Observed rates for brand-name users

Observed rates for generic users

Predicted rates for brand-name users (from statistical regressions)

Predicted rates for generic users (from statistical regressions)

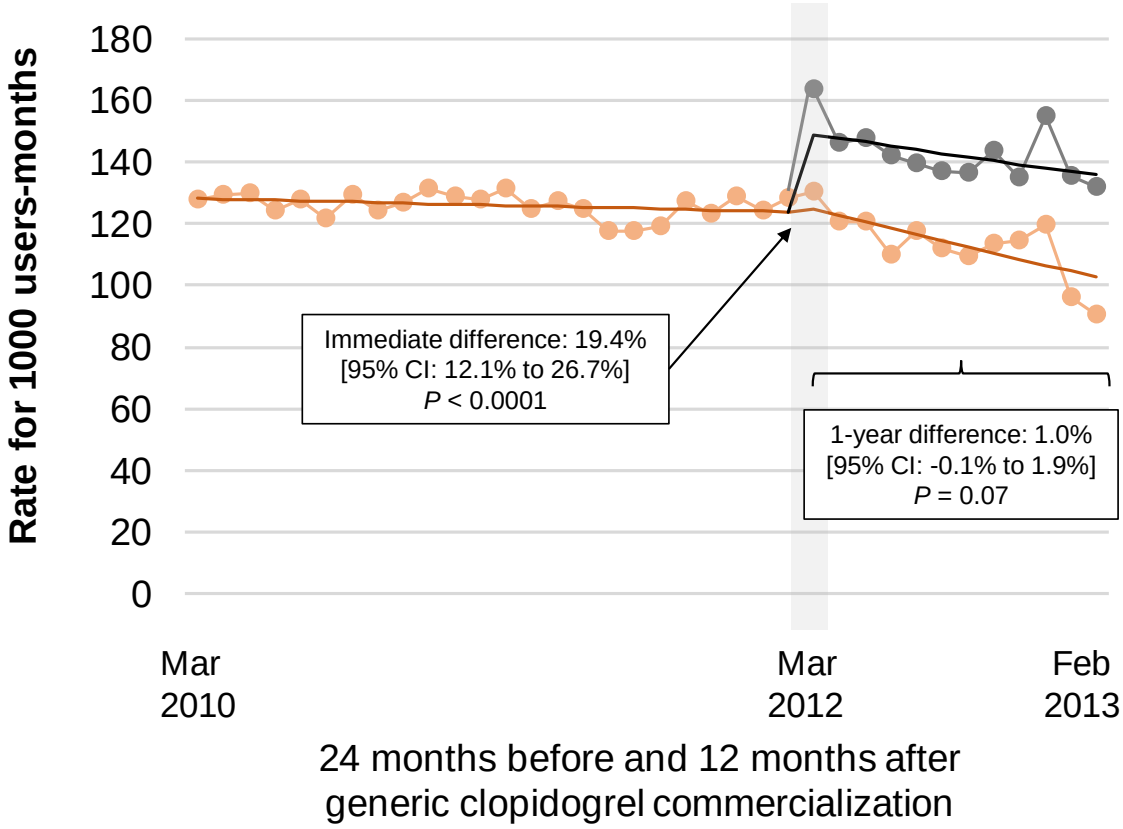
Month of generics commercialisation

Difference: difference in proportions of change in adverse events between generic and brand-name users

95% CI: 95% Confidence interval around the difference in proportions

P value: from contrast test: $e^{\text{coefficient (generics)-1}}$ vs. $e^{\text{coefficient (brand-name)-1}}$

Figure 2. Crude rates of emergency room consultations 24 months before and 12 months after generic clopidogrel commercialization



Legend for Figure 2

Observed rates for brand-name users

Observed rates for generic users

Predicted rates for brand-name users (from statistical regressions)

Predicted rates for generic users (from statistical regressions)

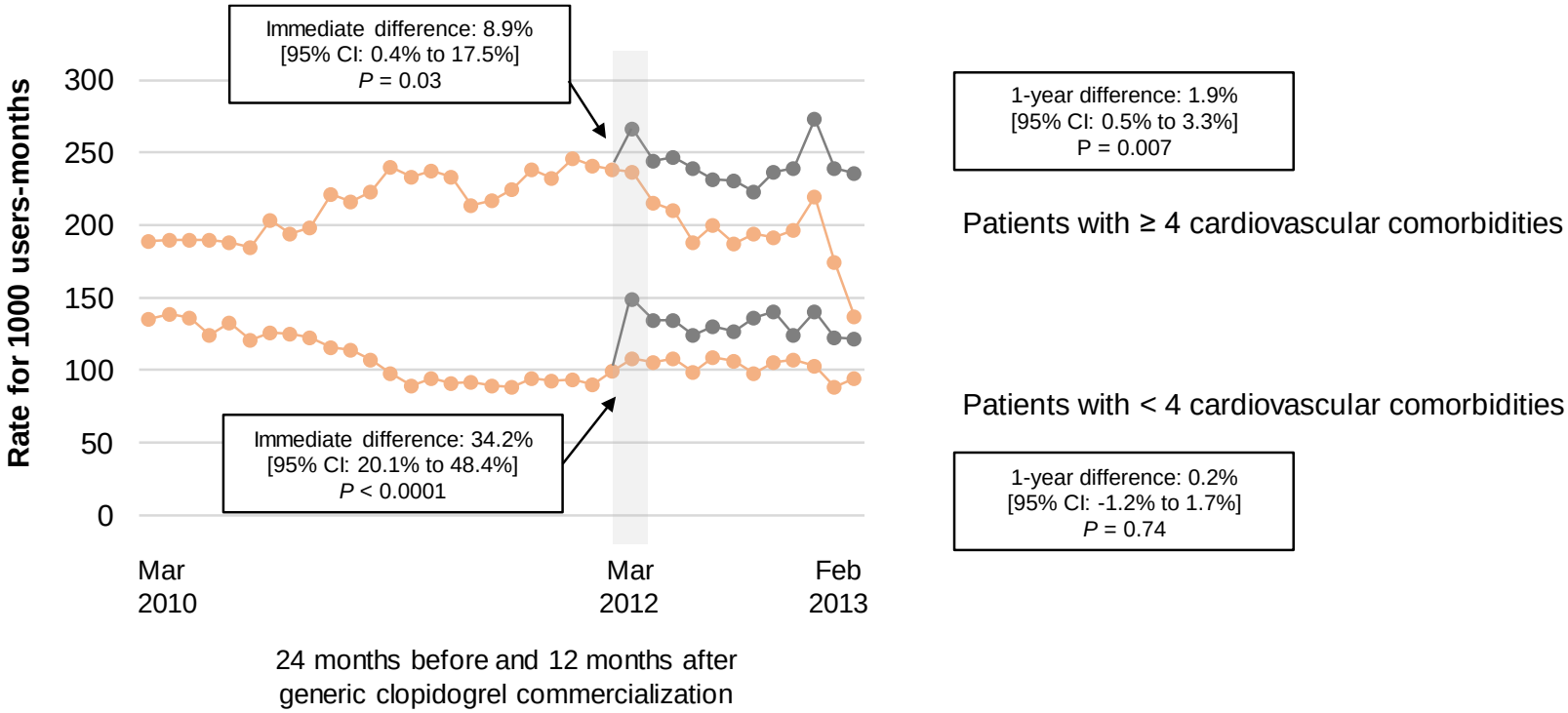
Month of generics commercialisation

Difference: difference in proportions of change in adverse events between generic and brand-name users

95% CI: 95% Confidence interval around the difference in proportions

P value: from contrast test: $e^{\text{coefficient (generics)-1}}$ vs. $e^{\text{coefficient (brand-name)-1}}$

Figure 3. Crude rates of adverse events 24 months before and 12 months after clopidogrel commercialization stratified for the number of cardiovascular comorbidities



Legend for Figure 3

Observed rates for brand-name users

Observed rates for generic users

Month of generics commercialisation

Difference: difference in proportions of change in adverse events between generic and brand-name users

95% CI: 95% Confidence interval around the difference in proportions

P value: from contrast test: $e^{\text{coefficient (generics)-1}}$ vs. $e^{\text{coefficient (brand-name)-1}}$

Table 1. Characteristics of clopidogrel users during the 3-year study period

Characteristics	N = 89,525
Age (years)	78 ± 8
Women (%)	45.3
Prevalent comorbidities	
All comorbidities (number)	4.2 ± 2.3
≥ 5 comorbidities (%)	40.7
Cardiovascular comorbidities (number)	3.3 ± 1.8
≥ 4 cardiovascular comorbidities (%)	41.1
Hypertension (%)	81.2
Ischemic heart disease (%)	71.1
Heart failure (%)	22.6
Stroke (%)	33.5
Cardiogenic shock (%)	1.0
Diabetes (%)	36.9
Cardiac arrhythmia (%)	17.1
Acute pulmonary oedema (%)	1.6
Renal failure (%)	20.3
Heart valves disease (%)	15.7
Chronic pulmonary obstructive disease (%)	30.8
Percutaneous coronary intervention or coronary artery bypass graft	26.4
Concomitant drugs	
Non-proprietary name (number)	12.2 ± 7.1
Socioeconomic status (lowest is favoured) (%)	
Lowest quintile of social deprivation	15.8
Highest quintile of social deprivation	23.3
Lowest quintile of material deprivation	16.0
Highest quintile of material deprivation	23.7
Region of residence (%)	
Urban (>1.5 million inhabitants)	41.9
Semi-urban (100,000 to 1.5 million inhabitants)	18.7
Semi-rural (10,000 to 100,000 inhabitants)	15.4
Rural (< 10 000 inhabitants)	24.0

Data are presented as proportions or mean number ± standard deviations

Table 2. Models of segmented regression analyses predicting rates of adverse events before and after generics clopidogrel commercialization

Generics commercialization	Change in rates of adverse event (%)				Contrast test	
	All users	95% CI	Generics	Brand-name	Difference	95% CI
Hospitalizations						
Trend before (1st to 24th month)	-0.1	-0.3 to 0.1	n/a	-0.1	n/a	n/a
Level change (25th month)	0.1	-5.3 to 5.9	15.8‡	-1.2	16.9‡	7.7 to 26.2
Trend after (25th to 36th month)	-0.2	-0.5 to 0.6	-0.6	-2.8§	2.2†	0.9 to 3.5
Emergency room consultations						
Trend before (1st to 24th month)	-0.1	-0.3 to 0.0	n/a	-0.1	n/a	n/a
Level change (25th month)	3.3	-0.8 to 7.7	20.4§	1.0	19.4§	12.1 to 26.7
Trend after (25th to 36th month)	0.1	-0.4 to 0.6	-0.8*	-1.8§	1.0	-0.1 to 1.9
Composite of adverse events						
Trend before (1st to 24th month)	-0.1	-0.3 to 0.1	n/a	-0.1	n/a	n/a
Level change (25th month)	2.7	-1.5 to 7.1	20.0§	0.8	19.2§	11.7 to 26.7
Trend after (25th to 36th month)	0.0	-0.5 to 0.6	-0.8*	-2.0§	1.2*	0.2 to 2.3

For interrupted time series analysed by negative binomial segmented regression; (% = $e^{coefficient-1}$x100); All users: includes generic and brand-name users; Generics: includes 6 different versions of generic clopidogrel; n/a: not applicable; contrast test's difference: difference in proportions of change in adverse events (rate level or trend) between generic and brand-name users; 95% CI: 95% Confidence interval around the difference in proportions; *means $p < 0.05$; † means $p < 0.01$; ‡ means $p < 0.001$; § means $p < 0.0001$.

Variable definitions:

Trend before: % change in trend of adverse events rates from March 14th, 2010 to March 14th, 2012

Level change (the first month): % change in level of adverse events rates the month of generics commercialization (March 15th, 2012 to April 15th, 2012)

Trend after: % change in trend of adverse events rates from March 15th, 2012 to March 15th, 2013

APPENDIX

Methods

Research hypothesis

Commercialized as bioequivalent but not identical, generics versions of clopidogrel are used interchangeably with brand-name, and between generics, in the population. Therefore, we hypothesized that rates of hospitalizations or ER consultations for clopidogrel users would differ in the population, between generic and brand-name users, following generic clopidogrel commercialization.

Source of data

Data are linked by a unique anonymized identification number and are updated on a yearly basis. As of October 2017, data were available from January 1/1996 to March 31/2015. Since the province has a universal health care system, virtually all citizens are included in the QICDSS. As public drug insurance covers nearly all citizens ≥65 years in the province of Quebec, we included only those aged ≥ 66 years,[1] giving one year to assess prevalent medications and comorbidities, as previously published.[2] Publicly insured individuals only pay out a fraction of the drug's full price, either brand-name or generics (co-payment for generic is often substantially lower, which may be an incentive to substitute). Co-payment is minimal for those with low income. Along with this public drug plan, patients do not need to pay out of their pocket for any physician visits including ER consultations or hospitalizations.

Study drugs and exposure

All included patients had an active claim of at least 1 day in the given month (Appendix Figure 1). Individual persons-months contribution to the series was only

recorded if patients had an active generic or brand-name drug claim in their possession; therefore, patients with no active drug claim were not contributing to the series (Appendix Figure 1). Even if this is not, properly speaking, a retrospective cohort study, exposure to generic or brand-name drugs was captured at an individual level, reflecting each patients' actual drug claim for every single-day of contribution to open monthly cohorts. After generics commercialization, many patients remained on brand-name, while others switched on a generic version. Series were constituted of 36 different open monthly cohorts. Ex.: a persistent patient could have contributed to the full series while a non-persistent patient contributed only during periods of usage (Appendix Figure 2). Person-day exposure was calculated from the DIN as well as the start date and duration of prescription dispensed from pharmaceutical claims. Apart from random coding errors in medico-administrative files, there is very low probability of misclassification between generic and brand-name exposure. Assessment of medication adherence was not possible over a 30-day period as time series, juxtaposing monthly cohorts, are not designed to follow up individual patients through the 36-month period. As well, in Quebec, the public drug insurance generally reimburses clopidogrel for a maximal period of 1 year[3]. It was not the goal of the study neither. As a claim might be done before all pills from the previous claim are used, exact generic/brand drug start date for group attribution was corrected by continuous multiple interval measure of over-supply (CMOS). CMOS was calculated retrospectively, 4 months preceding the beginning of the series.). Consequently, the number of users-months (persons-months) at risk varied monthly, giving no possibility to measure drug adherence > 30 days, long-term individual follow-up or adjustment for confounding factors. The latter is rather controlled by stratification, as explained below. The populationnal switch from brand-name to generic was assessed but this design did allow assessment of individual switch.

Adverse events

Different bioavailability between brand-name and generics, as documented in respective product monographs, could be associated to an acute or delayed difference in drug efficacy or tolerance. Hypothetically, depending on the severity of the case, changing from one brand to another could lead to acute or delayed adverse drug reactions (hemorrhage or various bleeding disorders, purpura, rash, dyspepsia, abdominal pain, diarrhea), lack of efficacy (stent thrombosis, myocardial infarction, stroke), hematologic problems (bone-marrow suppression and anemia)[4, 5] and subsequently to ER consultations or hospitalizations or both.

Descriptive statistical analyses

Characteristics included age, sex, number of comorbidities and detailed proportions of diagnoses, number of concomitant different drugs with active claim (defined as non-proprietary name), social and material deprivation status based on a validated method[6] and region of residence.

Regression models

We used negative binomial regression as crude rates of adverse events is the dependent variable.[7] The distribution of such rates generally follows a Poisson distribution rather than a Gaussian distribution; frequency of rates are naturally negatively skewed and overdispersed.[7, 8] Negative binomial regression models are flexible enough to provide a best fit to such abnormally distributed data and include a specific variable to control for overdispersion. All regression models were constructed using the GENMOD procedure in SAS Enterprise Guide 7.1 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA) and verified for their respective validity assumptions (1st order autocorrelation and seasonality) by residuals graphs examination and Durbin-Watson statistic.[9] The first set of models evaluated the significance of

sudden shift in the level of adverse events rate and changes in trends after generics commercialization in the population, combining generics and brand-name users with the following equation: E[Y_i]= exp{β_0+$\beta_1 Time_i$(before)+ $\beta_2 COM._i$ + $\beta_3(Time{*}COM.)_i$(after)+Dispersion}.

The second set of models included a specific variable identifying generic vs. brand-name users in the population with the following equation:

$$E[Y_i] = \exp\left\{\begin{array}{c} \beta_0 + \beta_1 Time_i(\text{before}) + \beta_2 Generic_i + \beta_3 COM._i \\ + \beta_4(COM.{*}Generic)_i(\text{after}) \\ + \beta_5(Time * Generic)_i(\text{before}) + \beta_6(Time{*}COM.)_i(\text{after}) \\ + \beta_7(Time{*}COM.* Generic)_i(\text{after}) + \text{Dispersion} \end{array}\right\}.$$

Two contrast tests were performed to compare statistical significance of the difference between generic vs. brand-name users' regression coefficients in terms of: 1) level of adverse events the month of generics commercialization and, 2) trends of adverse events in the year following generics commercialization, with differences in proportions and their respective 95% CIs.

Stratification according to the risk of adverse events

Stratification of each time series based on the number of cardiovascular comorbidities associated to the risk of adverse events was performed. Specifically, patients were classified as either being at high or low risk of adverse events based on the prevalence of the following comorbidities: hypertension, heart failure, ischemic heart disease, diabetes, chronic obstructive pulmonary disease, stroke, acute pulmonary oedema, cardiac arrhythmias, chronic or acute renal failure, cardiogenic shock and peripheral vascular disease (Appendix Table 1). Patients at high risk where those with ≥ 4 cardiovascular comorbidities and patients at low risk had < 4 cardiovascular comorbidities. The cut-off of ≥ 4 was selected as it was including the upper third of concomitant comorbidities (41% of clopidogrel users).

Segmented regression models were conducted for both strata for all adverse events. A sensitivity analysis using specific cardiovascular outcomes associated to clopidogrel utilization and compared to non-specific cardiovascular outcomes using diagnosis coding was also conducted (Appendix Table 2), as well as stratification for sex and socioeconomic status.

Sensitivity analyses

All regression models were verified for their respective validity assumptions (stationarity, variance homoscedasticity and absence of 1st order autocorrelation) by plain and residuals graphs examination as well as the Durbin-Watson statistic[9]. Sensitivity analyses were performed to test the robustness of the results. The first sensitivity analysis was performed using SAS/ETS with the ARIMA procedure for adjusted autoregressive models for time series data (controlling for >1 autocorrelation and seasonality). A second sensitivity analysis was performed by stratification of time series according to sex, material and social deprivation. Finally, a third sensitivity analysis was performed without correction for CMOS.

Post-hoc analyses

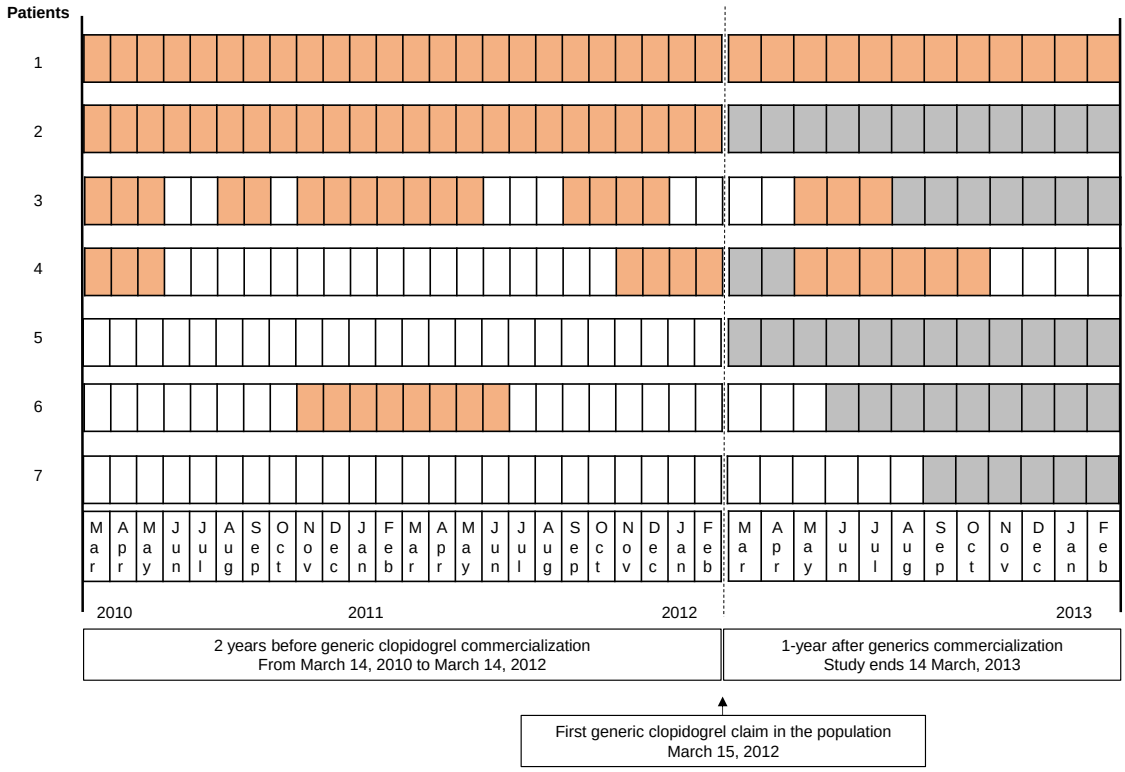
During the first post-hoc analysis, mean proportions of ER consultations or hospitalizations-related principal diagnosis in the year following generics commercialization were calculated for generic and brand-name users and categorized as ischemic cardiovascular diseases, bleeding and haemorrhages, anemia and miscellaneous. Proportions between brand-name and generic users were compared by chi square tests and statistical significance level (5%) was corrected for multiple comparisons by Bonferroni's method,[7] resulting in a significance level of 0.0125% for hospital diagnoses and 0.01% for ER reasons of consultations (including a 5th category of missing diagnosis). Proportions of coronary interventions (percutaneous transluminal angioplasty and coronary artery

bypass graft) were also extracted from the hospitalization database for generic and brand-name clopidogrel users during the study period. The second post-hoc analysis (falsification analysis) was conducted using *a priori* identified “tracers” outcomes based on specific vs. non-specific cardiovascular adverse events possibly associated with clopidogrel treatment (Appendix Table 2). Segmented regression models were conducted for specific and non-specific outcomes. Based on our research hypothesis, we did expect higher rates of specific cardiovascular adverse events (or specific clopidogrel-related outcomes), but no difference for non-specific outcomes, for generic users. A third post-hoc analysis was used to describe characteristics of brand-name vs. early generic users the first two months and the 11th month after generics commercialization.

Validation

Two different statisticians validated all statistical programs.

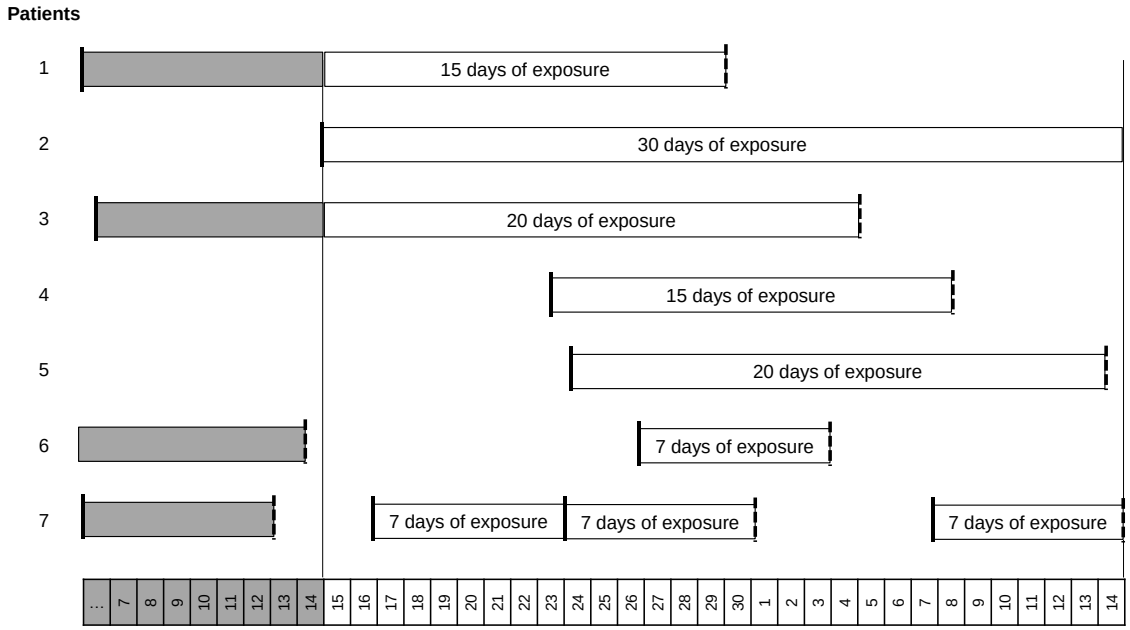
Appendix Figure 1. Seven examples of exposure for generic and brand-name clopidogrel users constituting monthly time series



Legend for Appendix Figure 1

- Person-months as user of a generic drug (active drug claim)
- Person-months as users of the brand-name drug (active drug claim)
- No active generic or brand-name drug claim (not contributing to the analysis)

Appendix Figure 2. Illustration of a fictive open monthly cohort (example of March 2012)



Legend for Appendix Figure 2

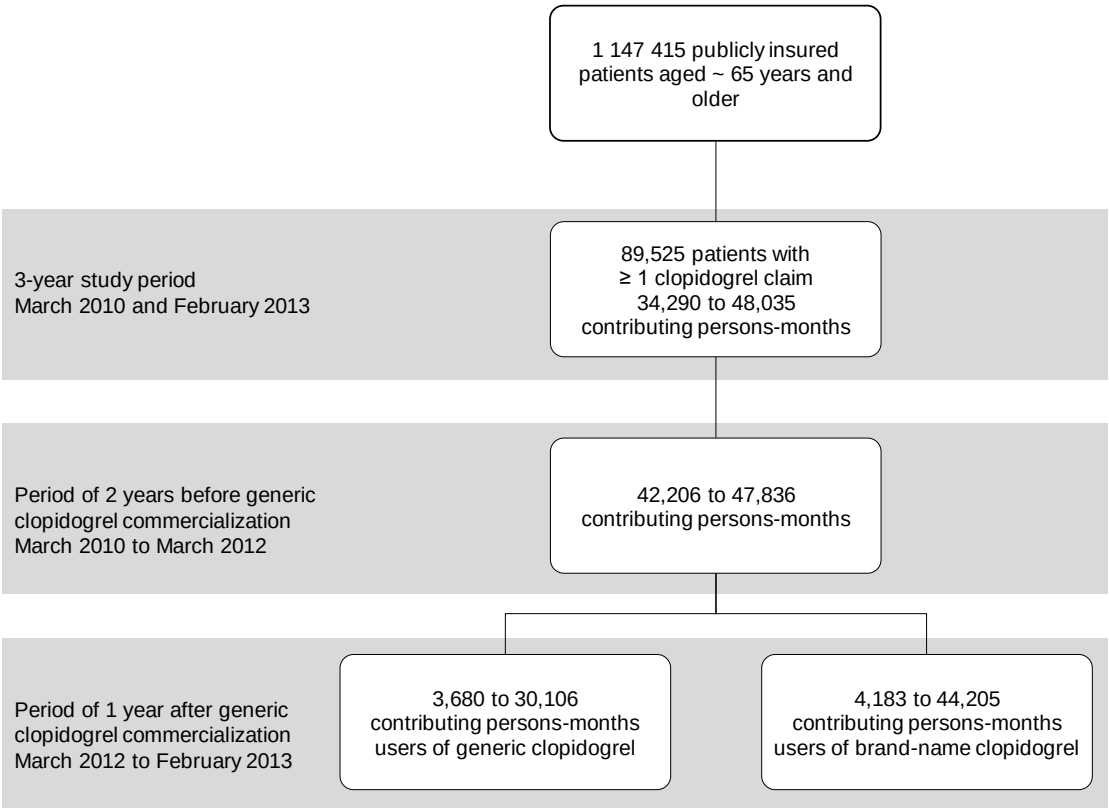
Start date of drug claim (Date dispensed)

End date of drug claim (Date dispensed + number of days dispensed)

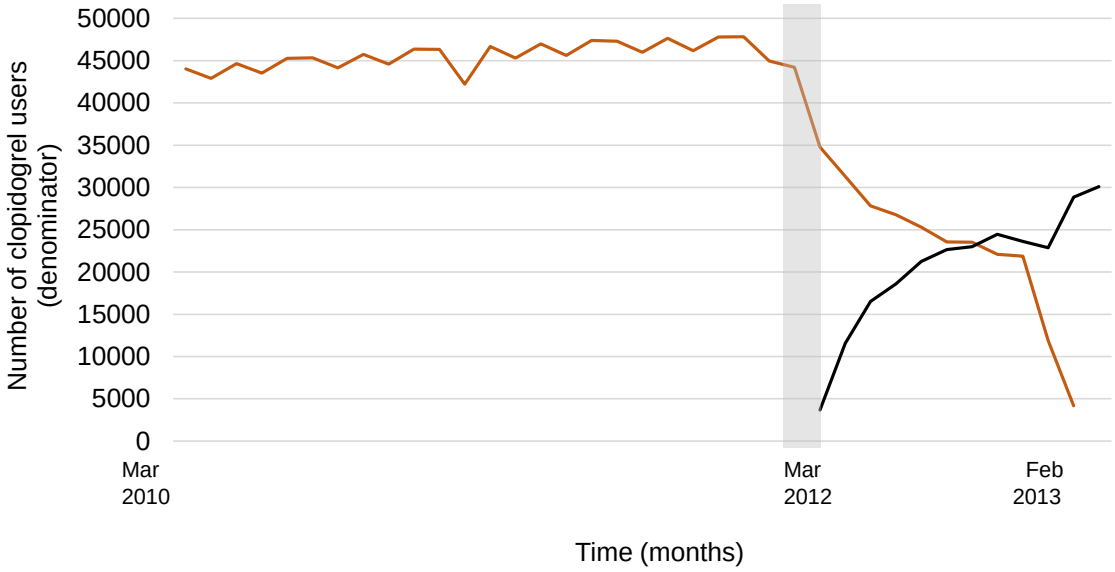
Contributing to the monthly cohort of March 2012

Not contributing to the monthly cohort of March 2012

Appendix Figure 3. Patients flow in time series analysis



Appendix Figure 4. Absolute number of brand-name and generic clopidogrel users during the 3-year study period



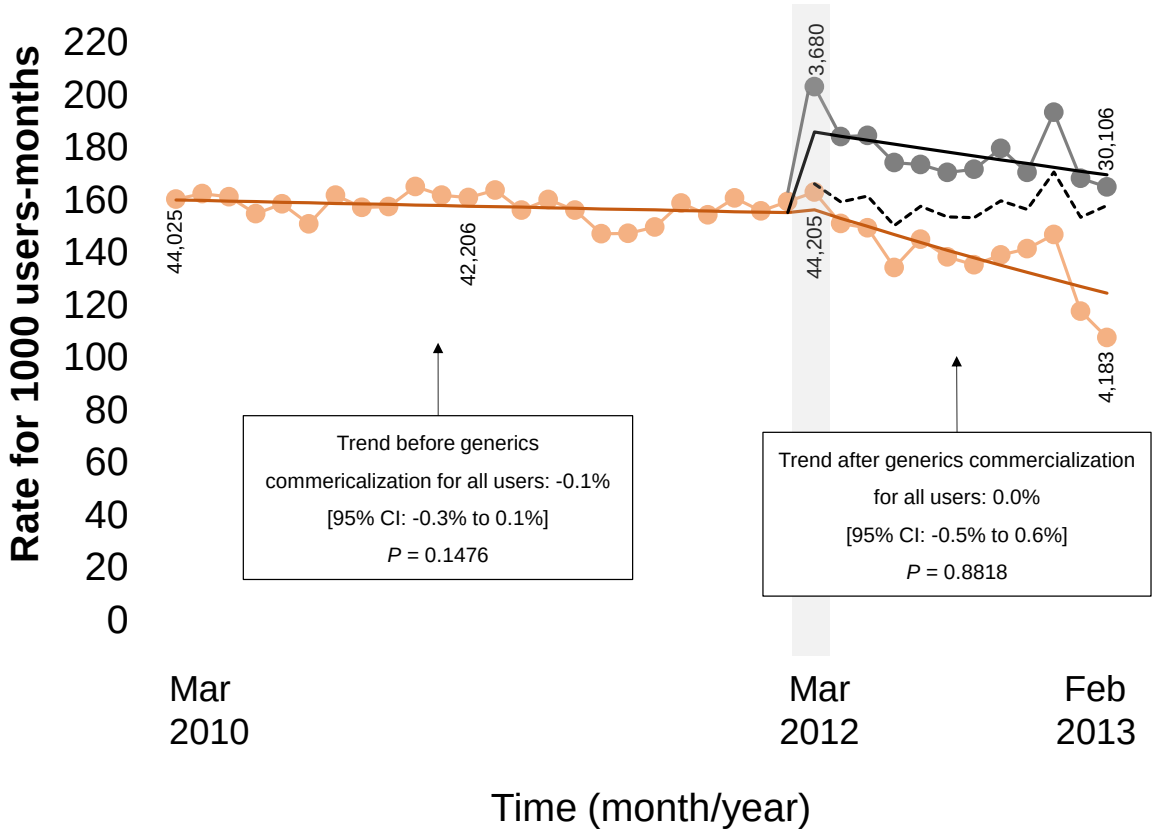
Legend for Appendix Figure 4.

Brand-name users

Generic users

Month of generics commercialization

Appendix Figure 5. Crude rates of adverse events 24 months before and 12 months after generic clopidogrel commercialization with some monthly denominators



Legend for Appendix Figure 5

Observed rates for brand-name users

Observed rates for generic users

Observed rates for all users

Predicted rates for brand-name users (from statistical regressions)

Predicted rates for generic users (from statistical regressions)

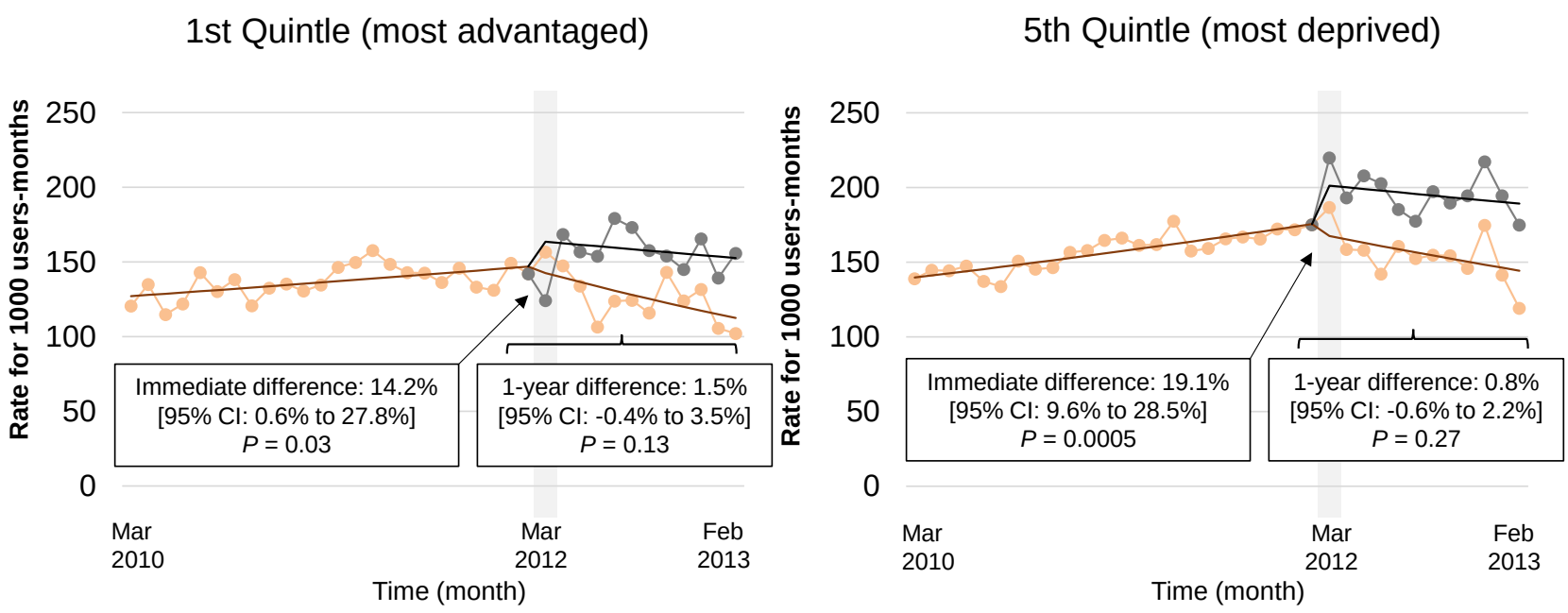
Predicted rates for all users (from statistical regressions)

Month of generics commercialisation

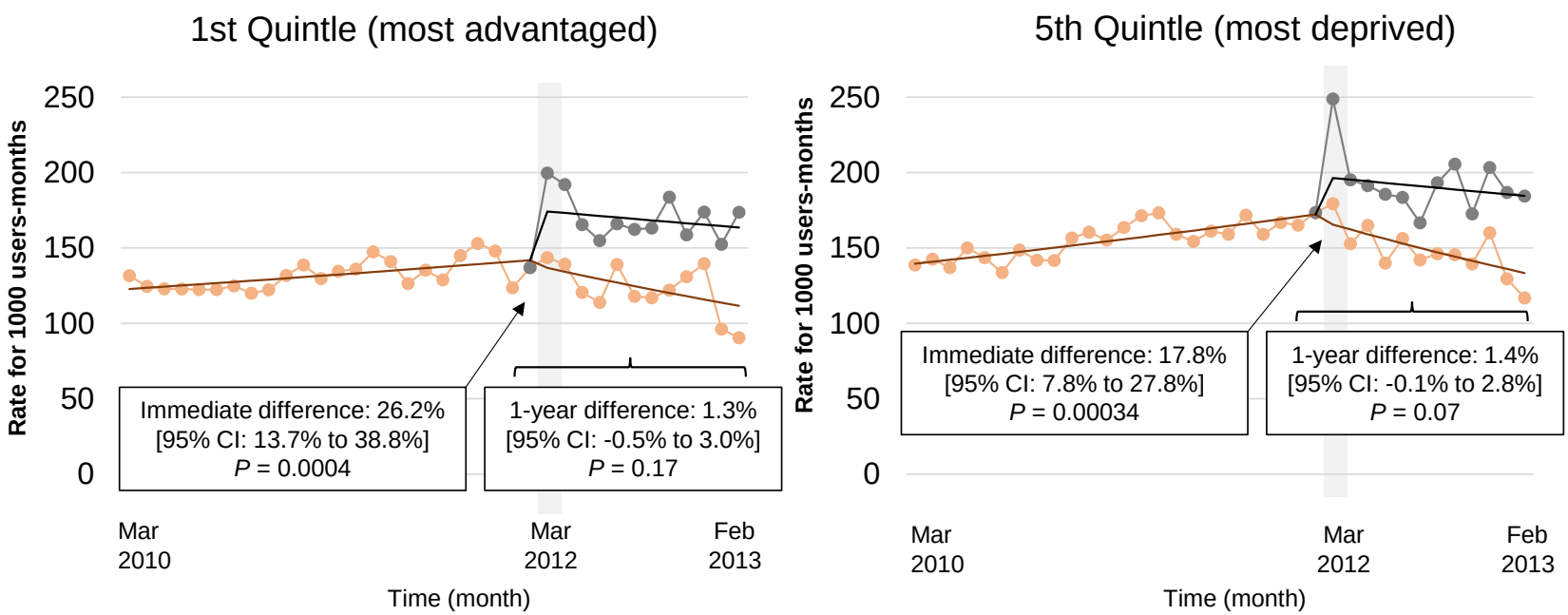
95% CI: 95% Confidence interval around the difference in proportions

P value: from statistical regressions

Appendix Figure 6a. Crude rates of adverse events 24 months before and 12 months after generic clopidogrel commercialization stratified by social deprivation quintiles



Appendix Figure 6b. Crude rates of adverse events 24 months before and 12 months after generic clopidogrel commercialization stratified by material deprivation quintiles



Legend for Appendix Figure 6

Observed rates for brand-name users

Observed rates for generic users

Predicted rates for brand-name users (from statistical regressions)

Predicted rates for generic users (from statistical regressions)

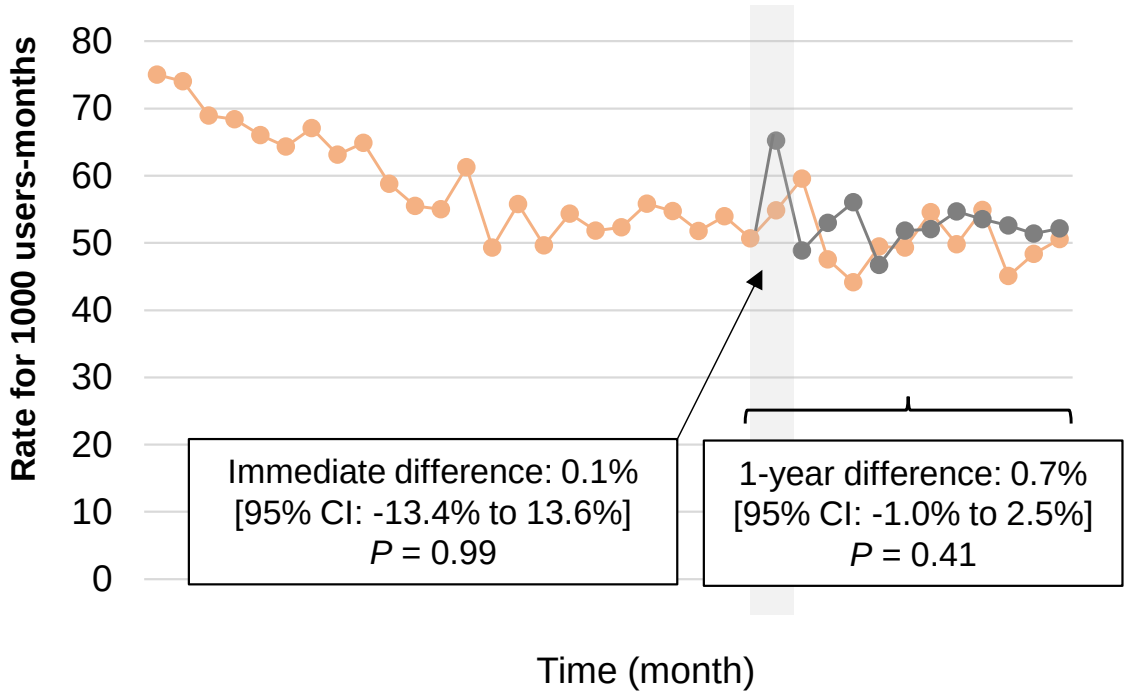
Month of generics commercialisation

Difference: difference in proportions of change in adverse events between generic and brand-name users

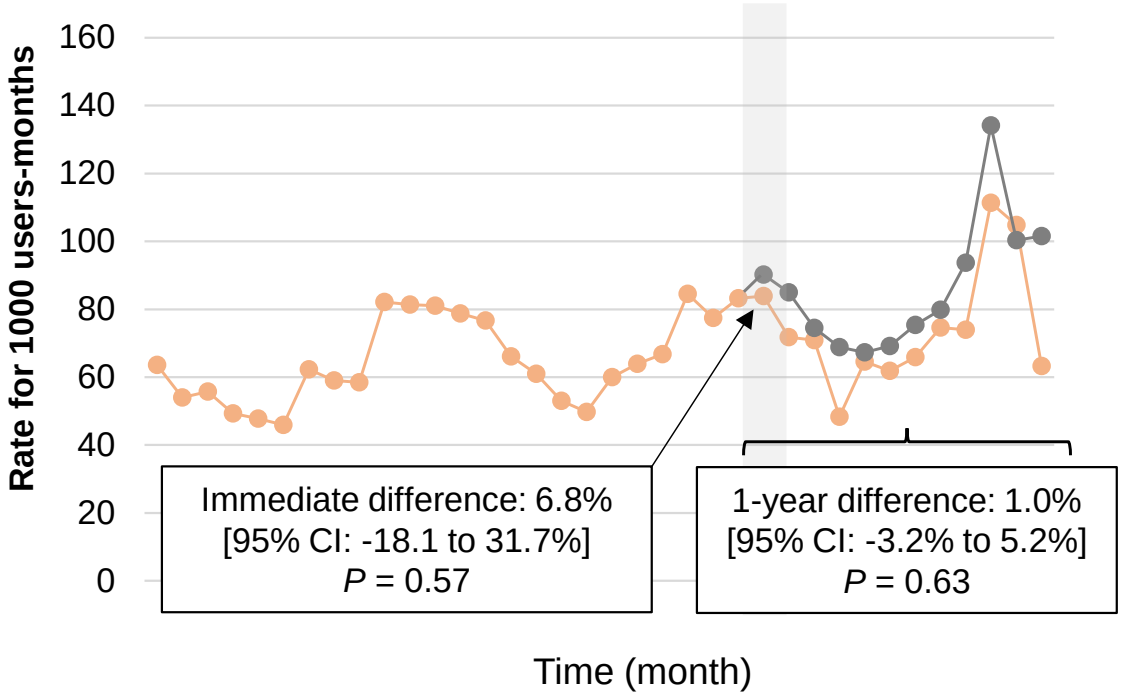
95% CI: 95% Confidence interval around the difference in proportions

P value: from contrast test: $e^{\text{coefficient (generics)-1}}$ vs. $e^{\text{coefficient (brand-name)-1}}$

Appendix Figure 7a. Crude rates of specific cardiovascular adverse events 24 months before and 12 months after generic clopidogrel commercialization



Appendix Figure 7b. Crude rates of non-specific cardiovascular adverse events 24 months before and 12 months after generic clopidogrel commercialization



Legend for Appendix Figure 7

Observed rates for brand-name users

Observed rates for generic users

Month of generics commercialisation

Difference: difference in proportions of change in adverse events between generic and brand-name users

95% CI: 95% Confidence interval around the difference in proportions

P value: from contrast test: $e^{\text{coefficient (generics)-1}}$ vs. $e^{\text{coefficient (brand-name)-1}}$

Appendix Table 1. Diagnosis codes used to stratify the population at high (≥4) vs. low (≤3) risk of adverse event

Prevalent cardiovascular comorbidity within 1 year of time series contribution	**ICD-9 coding**	**ICD-10-CA coding**
Hypertension	401-405	I10-I15
Heart failure	428-428	I50
Ischemic cardiomyopathy	410-414	I20-I25
Diabetes	250-250	E10-E14
Chronic obstructive pulmonary disease	4910-4929 4960-4969	J41-J44
Stroke	3623 4300-4319 4330-4369	G45 H340 H341 I60-I61 I63-I64
Acute pulmonary oedema	5184	J81
Arrhythmia	4260 42610 42612 42613 4267 4269 4270-4279 7850 99601 99604 V450 V453	I441-I443 I456 I459 I47-I49 R000 R001 R008 T821 Z450 Z950
Chronic renal failure	40301 40311 40391 40402 40403 40412 40413 40492 40493 5859-5869 5880 V420 V451 V56	I120 I131 N18 N19 N250 Z490-Z492 Z940 Z992
Cardiogenic shock	78551	R570 R579
Peripheral vascular disease	0930 4373 4400-4419 4431-4439 4471 5571 5579 V434	I70 I71 I731 I738 I739 I771 I790 I792 K551 K558 K559 Z958 Z959

Appendix Table 2. Specific and non-specific cardiovascular outcomes or adverse clopidogrel reactions

Adverse events categories	Specific outcomes	Codes	Non-specific outcomes	Codes
Hospitalizations (ICD-10-CA coding)	Coronary heart diseases	I20 to I25	Pneumonia	J12 to JI8
	Bleeding and haemorrhages, including stoke	K25 to K29; K92.2; K625, I60 to I64, R58	Bronchitis	J20 to J22
			Chronic obstructive pulmonary disease	J44 and J44
			Senility	R54
	Bleeding and haemorrhages, including stroke	K25 to K29; K92.2; K625, I60 to I64, R58	Dementia	F03
			Tumor (malignant)	C00 to C97
			Cataract	H25 to H26
Emergency room consultations (ICD-9 coding)	Myocardial infarction	410.9	Pneumonia	480 to 486
	Chest pain	786.5	Urinary tract infection	595.9 and 599.0
	Bleeding and haemorrhages, including stoke	430.9 to 432.9; 459, 564.3; 578.9	Chronic obstructive pulmonary disease	496.9
			Bronchitis	466.0; 490.9 to 491.9

ICD: International Classification of Diseases; CA: Canadian version.

Appendix Table 3. Emergency room diagnosis for generic and brand-name users, up to 12 months after generics commercialization

Diagnosis	Brand-name N=10,239 (%)	Generics N=12,093 (%)	Difference in proportions	*P*-value
Ischemic cardiovascular diseases	15.80	15.57	0.23	0.64
Bleeding and haemorrhages	2.71	2.56	0.15	0.50
Anemia	0.55	1.01	0.46	0.0001*
Miscellaneous (including hemodynamic problems)	69.34	69.12	0.22	0.73
Missing diagnosis (V999 coding)	11.60	11.74	n/a	n/a

P-value from Fisher's exact test. n/a: not applicable. *: statistically significant after Bonferroni correction for multiple comparisons (α = 5% divided by 5 comparisons). Binding to confidentiality rules of the Quebec Integrated Chronic Diseases Surveillance System, only diagnosis with 6 patients or more per group are presented.

Appendix Table 4a. Hospitalizations diagnosis for generic and brand-name users, up to 12 months after generics commercialization

Diagnosis	Brand-name N=4,566 (%)	Generics N=4,512 (%)	Difference in proportions	*P*-value
Ischemic cardiovascular diseases	27.14	25.93	1.21	0.20
Bleeding and haemorrhages	2.19	2.46	0.27	0.40
Anemia	0.72	0.60	0.12	0.52
Miscellaneous (including hemodynamic problems)	69.95	71.01	1.06	0.27

P-value from Fisher's exact test. *: statistically significant after Bonferroni correction for multiple comparisons (α = 5% divided by 5 comparisons). Binding to confidentiality rules of the Quebec Integrated Chronic Diseases Surveillance System, only diagnosis with 6 patients or more per group are presented.

Appendix Table 4b. Description of coronary interventions for generic and brand-name clopidogrel users, up to 12 months after generics commercialization

Procedures	CCI-10-CA coding	Before generics commercialization	After generics commercialization	
		Brand-name %	Brand-name %	Generics %
Percutaneous transluminal angioplasty				
stent installation	1IJ50GQ 1IJ50GU 1IJ50GT	73.69	74.77	72.22
no stent installation	1IJ50GQ 1IJ50GU	7.23	4.67	6.25
Coronary artery bypass graft	1IJ76	17.69	17.13	19.44

Binding to confidentiality rules of the Quebec Integrated Chronic Diseases Surveillance System, only procedures with 6 patients or more and aggregated proportions are presented.

Appendix Table 5. Post-hoc descriptive characteristics of brand-name and generic clopidogrel users during the 1st and 2nd month and the 11th month after generics commercialization

	1st and 2nd month		11th month	
Characteristics	Brand-name N = 36,306	Generics N = 15,414	Brand-name N = 4,183	Generics N = 30,106
Age ≥ 75 years old (%)	60	65§	52	59§
Women (%)	45	47†	45	46
Comorbidities (number)				
All comorbidities	4.2 ± 2.0	4.4 ± 2.1§	3.6 ± 1.8	4.0 ± 2.1§
Cardiovascular comorbidities	3.4 ± 1.7	3.5 ± 1.7§	3.0 ±1.5	3.2 ± 1.7§
Concomitant drugs (number)				
Non-proprietary name	12.7 ± 6.3	13.2 ± 6.6§	11.3 ± 6.0	12.1 ± 6.4§
Socioeconomic status (%) (lowest quintile is favoured)				
Social deprivation (lowest)	16.6	14.7	18.7	15.7*
Social deprivation (highest)	22.3	24.8*	20.2	23.6*
Material deprivation (lowest)	16.6	14.0†	23.0	15.7§
Material deprivation (highest)	23.0	25.8†	18.7	24.1‡
Region of residence (%)				
Urban (>1.5 million inhabitants)	44.3	38.0§	42.4	55.2§
Semi-urban (100,000 to 1.5 million inhabitants)	17.8	19.3	18.8	16.5
Semi-rural (10,000 to 100,000 inhabitants)	14.9	16.6	15.7	11.2†
Rural (< 10,000 inhabitants)	23.0	26.0‡	23.1	17.1§

Data are presented as proportions or mean ± standard deviation; * means $p < 0.05$; † means $p < 0.01$; ‡ means $p < 0.001$; § means $p < 0.0001$.

References

1. C. Blais, et al. Quebec Integrated Chronic Disease Surveillance System (QICDSS), an innovative approach. *Chronic diseases and injuries in Canada*. 2014;34:226-35.

2. Jacinthe Leclerc, et al. Impact of the commercialization of three generic angiotensin II receptor blockers on adverse events in Quebec, Canada: a population-based time series analysis. *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes*. 2017;10:1-9.

3. Régie De L'assurance Maladie Du Québec. Liste des médicaments. 2017. Accédé le 31 août 2016 au http://www.ramq.gouv.qc.ca/fr/regie/publications-legales/Pages/liste-medicaments.aspx.

4. Sanofi-Aventis Canada Inc. Monographie de produit : Plavix (clopidogrel). 2016. Accédé le 20 octobre 2016 au http://products.sanofi.ca/fr/plavix.pdf.

5. Z. A. Almsherqi, et al. Non-bleeding side effects of clopidogrel: have large multi-center clinical trials underestimated their incidence? *International journal of cardiology*. 2007;117:415-7.

6. R. Pampalon, et al. A comparison of individual and area-based socio-economic data for monitoring social inequalities in health. *Health reports*. 2009;20:85-94.

7. Eric Vittinghoff. *Regression methods in biostatistics: linear, logistic, survival, and repeated measures models*. New York: Springer; 2012.

8. J. Hellstrom and N. Rudholm. Side effects of generic competition? *Eur J Health Econ*. 2004;5:203-8.

9. A. K. Wagner, et al. Segmented regression analysis of interrupted time series studies in medication use research. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*. 2002;27:299-309.

Chapitre 10. Synthèse et discussion des résultats

Aux chapitres précédents, nous avons pu apprécier les variations temporelles des taux de consultations à l'urgence et d'hospitalisations chez les utilisateurs de l'un des trois antihypertenseurs de la classe des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA, Chapitre 8) ou d'un antiagrégant plaquettaire (Chapitre 9), dans les périodes entourant l'échéance du brevet du médicament original et de la commercialisation des versions génériques respectives.

10.1 Synthèse des principaux résultats

Le taux mensuel moyen d'événement indésirables s'élevait à environ 100 pour 1000 utilisateurs-mois de losartan, valsartan ou candésartan, similaire avant et après la commercialisation des génériques dans la population (N=136 177). Quant aux utilisateurs de clopidogrel, le taux mensuel moyen d'événements indésirables s'élevait à 158 pour 1000 utilisateurs-mois, également similaire avant et après la commercialisation des génériques dans la population (N=89 525). Ainsi, dans l'ensemble de la population utilisant le losartan, le valsartan, le candésartan ou le clopidogrel, la commercialisation des versions génériques n'a pas affecté les taux d'hospitalisations ou de consultations à l'urgence. Par contre, chez les utilisateurs des versions génériques seulement, une augmentation de 8,0% (losartan), 11,7 % (valsartan), 14,0 % (candésartan) et 20,0 % (clopidogrel) de ces taux a été observée dès le premier mois où les versions génériques de ces médicaments ont été commercialisées. Les tendances des taux jusqu'à un an suite à la commercialisation des versions génériques étaient différentes entre les utilisateurs de losartan et clopidogrel, alors qu'elles étaient similaires pour les utilisateurs de valsartan ou candésartan. Dans tous les cas, les taux de consultations à l'urgence ou d'hospitalisation demeuraient constamment plus élevés chez les utilisateurs des versions génériques par rapport aux taux chez les utilisateurs des versions originales. Les résultats étaient similaires en stratifiant les patients selon certaines caractéristiques, dont la prévalence des comorbidités cardiovasculaires et le

niveau de défavorisation matérielle et sociale. La stratification pour le sexe fournissait aussi des résultats similaires chez les utilisateurs de clopidogrel (non illustré au Chapitre 9). À notre connaissance, ces deux articles issus de la surveillance populationnelle sont des pionniers dans le domaine. Dans ce chapitre, nous approfondirons d'abord les forces et les limites du déterminant de santé identifié et des indicateurs que nous avons créés, puis nous pourrons juger adéquatement de l'implication qu'auront ces résultats par rapport à l'hypothèse initiale.

10.2 Forces et limites de l'étude

Qualité du déterminant de santé

Avec cette étude, nous avons probablement identifié un nouveau déterminant de santé dans la population québécoise diagnostiquée avec des maladies chroniques et traitée en cardiologie, soit la substitution aux médicaments génériques. Comme nous l'avons vu dans l'article 1 (Chapitre 5), ces médicaments ont exactement la même dénomination commune internationale (DCI). Le nom commercial de chacun de ces médicaments permettrait également de les départager et ce niveau d'information est disponible dans le fichier des services pharmaceutiques. Par contre, l'utilisation du nom commercial ne permettrait pas de connaître le dosage exact du médicament original ou générique. Par exemple, Atacand® fait référence au candésartan de marque originale avec un dosage de 4 mg, 8 mg, 16 mg et 32 mg.[162]

Nous croyons donc que notre déterminant de santé ait été précisément identifié pour cette étude. Par contre, bien que les DIN aient été utilisés, des erreurs de codage sont tout de même possibles dans le fichier des services pharmaceutiques. Ces erreurs seraient survenues au niveau du pharmacien communautaire, alors qu'il procédait à la demande de remboursement, à la RAMQ

(pouvant avoir introduit un biais d'information). Dans l'étude de validation conduite au Québec en 1990 par Robyn Tamblyn et al., on note d'ailleurs que l'information relative à l'identification du patient, le nom du médicament, la quantité reçue, la date dispensée et la durée de l'ordonnance étaient manquantes ou fausses (valeur improbable) dans 0 % à 4 % des réclamations validées (n= 1 917 214).[216] Basé sur une validation comparant l'ordonnance originale dans les dossiers médicaux des patients et les données du fichier pharmaceutique de la RAMQ, il a été démontré que la quantité de médicaments achetés par le patient et la durée de l'ordonnance étaient valides dans respectivement 69 % et 72 % des cas. Ces erreurs, si toujours présentes de nos jours, peuvent induire un biais d'information. Par contre, ce biais serait probablement à notre avis non-différentiel, c'est-à-dire, équitablement réparti entre les utilisateurs des versions génériques et originales.

Qualité des indicateurs de santé

Dans le cadre de notre projet, nous avons également créé un indicateur de santé pour mesurer les impacts du déterminant identifié : les taux d'hospitalisations et de consultations à l'urgence de toutes causes. Ces indicateurs nous ont permis d'identifier un signal de pharmacovigilance mais il présente des limites qui se doivent d'être discutées.

La mesure de l'utilisation des services de santé chez des Québécois ayant eu une substitution ou non à un médicament générique en comparant leur taux d'hospitalisations ou de consultations à l'urgence présente des avantages et des inconvénients. Ces derniers concernent d'abord le fait que ce sont des résultats de santé très généraux. Par exemple, les patients peuvent consulter à l'urgence pour toutes sortes de raisons, certaines urgentes (ex. : hémorragies) et d'autres non urgentes. Cet élément est moins problématique pour l'admission à l'hôpital, comme un problème de santé doit normalement être confirmé ou suffisamment

important pour être investigué sur place (ex. : douleur angineuse atypique). Les problèmes spécifiques associés aux médicaments étudiés, et à la substitution médicamenteuse potentiellement en cause, sont donc dilués parmi l'ensemble des causes d'hospitalisations ou de consultations à l'urgence observées. Dans certaines analyses présentées dans les articles des Chapitres 8 et 9, nous avons tenté de raffiner les issues de santé cardiovasculaires spécifiques et non spécifiques, en lien avec les classes médicamenteuses respectives étudiées. Malheureusement, nous avons fait face à des problèmes méthodologiques (dénominateurs variables, interdépendances des séries chronologiques, et manque de puissance statistique), ne nous permettant pas de tirer de conclusions claires avec un indicateur plus raffiné pour le moment. L'une des analyses conduites *a posteriori* pour l'article 3 (Chapitre 9) a permis de démontrer les proportions spécifiques de diagnostics associés aux consultations à l'urgence et aux hospitalisations chez les utilisateurs des médicaments originaux et génériques dans l'année suivant la commercialisation des génériques. Bien que ce soit une analyse très simple, les résultats ont permis de révéler qu'un seul diagnostic était plus associé à l'utilisation des versions génériques de clopidogrel (anémie). Une différence au niveau des événements ischémiques et des hémorragies aurait été plus révélatrice.

Nos indicateurs de santé, les hospitalisations et les consultations à l'urgence de toutes causes, comportent également de nombreux avantages. D'abord, aucun diagnostic n'est nécessaire pour les comptabiliser. Nous utilisons plutôt les dates (consultations à l'urgence et admissions à l'hôpital). Par cette technique, nous échappons aux problématiques de sensibilité et de spécificité associées à l'utilisation[214, 215] et même à l'absence de codes de diagnostics, tel que discuté dans l'article 3. Ceci diminue donc le risque de biais d'information dans notre étude.

Bien que critiqué, les études cliniques en cardiologie utilisent souvent comme résultat principal le *Major Adverse Cardiovascular Events* (MACE), combinant de façon variable selon les buts de l'étude,[315] les diagnostics suivants : 1) décès ou hospitalisations de causes cardiovasculaires ou non, 2) angine, 3) infarctus du myocarde, 4) accidents vasculaires cérébraux, 5) ischémies cérébrales transitoires, 6) hémorragies, 7) arythmies cardiaques, 8) maladies des valves cardiaques, etc. Certaines définitions incluent également parfois les interventions en cardiologie comme les pontages aorto-coronariens, l'angiographie, l'angioplastie coronarienne percutanée, l'implantation de défibrillateur cardiaque ou toute autre chirurgie du système cardiovasculaire. On y compte parfois même l'hospitalisation pour insuffisance cardiaque. Il serait d'ailleurs possible de bonifier nos indicateurs de santé en y ajoutant les interventions ci-haut mentionnées. Toutefois, les trois MACE généralement acceptés dans les études cliniques randomisées sont : 1) décès cardiovasculaires, 2) infarctus du myocarde non fatal et, 3) accident vasculaire non fatal.

Nous constatons donc que, bien que nos indicateurs aient permis de détecter un signal de pharmacovigilance, les diagnostics des taux d'hospitalisations ou de consultations à l'urgence excédentaires chez les utilisateurs de génériques comparativement aux utilisateurs d'originaux méritent d'être davantage étudiés. Nous pourrions également nous questionner sur la présence d'autres biais connus en pharmaco-épidémiologie, dont le retrait des individus sensibles dû à l'utilisation d'un nouveau médicament.[223] En d'autres mots, est-ce que les premiers utilisateurs des versions génériques sont de nouveaux utilisateurs du médicament, donc plus susceptibles d'éprouver des effets secondaires? Pour juger de l'importance de ce biais potentiel, nous avons mesuré la proportion de nouveaux utilisateurs le premier et deuxième mois suite à la commercialisation des versions génériques dans les deux études et les deux groupes (Chapitre 8 et 9). Cette proportion était inférieure à 1 %. Il est donc peu probable que les différences observées en terme d'événements indésirables entre les utilisateurs de

génériques et d'originaux soit uniquement dû à un effet chez les nouveaux utilisateurs. Toutefois, il est probable que des différences selon la durée d'utilisation (passée et actuelle) existe entre le groupe, pouvant ainsi affecter les résultats de santé observés.

Ensuite, bien que l'on ait détecté un signal de pharmacovigilance, plusieurs étapes sont nécessaires avant de s'assurer que le problème soit bel et bien réel. Les moyens disponibles pour arriver à identifier une causalité directe entre la substitution aux médicaments génériques et le résultat de santé observée doivent nécessairement inclure des données cliniques, c'est-à-dire la révision de plusieurs milliers de dossiers médicaux de patients exposés ou non à la substitution, jumelés aux dossiers de toutes les pharmacies où le patient est client ainsi qu'aux données médico-administratives, et idéalement, complétés par une entrevue avec chacun des patients. Ce genre d'étude peut être extrêmement coûteuse, de longue durée et difficilement réalisable, mais permettrait peut-être de mieux caractériser les impacts de la substitution sur la survenue d'événements indésirables. Avec le déploiement du Dossier Médical Électronique et du Dossier Santé Québec, ces nouvelles sources de données s'avéreront très intéressantes pour la recherche.

Qualité de la preuve scientifique

Évaluation de la causalité

En 1843, le philosophe John Stuart Mill a publié des indicateurs permettant de juger une preuve scientifique en l'absence de preuve absolue qu'une association existe entre un facteur d'exposition et une maladie.[316] Mis à jour depuis, les bases théoriques de ces facteurs sont maintenant grandement acceptées dans la communauté scientifique.[317] Nous les utiliserons pour évaluer la causalité entre la substitution aux médicaments génériques et la survenue d'événements

indésirables, en connaissant maintenant les grandes lignes de la littérature sur le sujet (Chapitre 6) et les résultats de notre étude (Chapitres 8 et 9).

Relation temporelle

Dans notre étude, l'exposition aux médicaments génériques ou originaux précédait nécessairement l'issue de santé mesurée, soit la consultation à l'urgence ou l'hospitalisation (Chapitre 8, Figure I du matériel supplémentaire). Seulement l'une des trois autres études écologiques ayant analysé la question des médicaments génériques semble avoir créé un devis permettant de respecter la relation temporelle entre l'exposition et la maladie,[318] par la création de cohortes mensuelles juxtaposées sur une période de temps donnée. Les autres études ont plutôt opté pour une estimation mensuelle transversale des taux d'événements sur une période de temps donnée, ne permettant de démontrer qu'une association entre l'utilisation du médicament et la survenue de l'événement indésirable.[303, 319]

Force d'association

La force d'association, ou en termes quantitatifs le risque relatif, n'a pas été mesurée dans notre étude puisque le devis ne s'y prêtait pas. Toutefois, si nous voulions l'estimer rapidement sans inférence statistique, nous pourrions comparer les taux brutes d'événements indésirables (consultations à l'urgence ou hospitalisations) chez les utilisateurs de génériques sur les taux d'événements indésirables simultanés chez les utilisateurs des versions originales.[317] Ainsi, en prenant comme exemple le premier mois de la commercialisation des médicaments génériques dans nos études (Figure I, Chapitre 8 et Figure 5 de l'appendice, Chapitre 9), nous pourrions faire l'exercice d'estimer le risque relatif brut d'événements indésirables chez les utilisateurs de génériques vs. original. Par exemple, si l'on rapporte les taux observés des événements indésirables chez les utilisateurs de losartan générique (115 pour 1000) sur les taux d'événements chez

les utilisateurs de losartan original (105 pour 1000), le risque relatif serait de 1,10. Pour les autres médicaments, il serait de 1,30 (valsartan), 1,53 (candésartan) et 1,25 (clopidogrel). La validité des calculs issus de cet exercice est limitée vue la nature des données dans les fenêtres de mois évalués : les groupes ne sont pas totalement indépendant (les substitutions sont survenues à n'importe quel moment dans chacun des mois étudiés). Tout de même, cela signifie que la population exposée aux versions génériques présentait de 10% à 53% plus de risque d'événements indésirables par rapport à celle demeurée sur l'original le premier mois où les substitutions vers le générique surviennent. Cette force d'association est qualifiée de faible à modérée.[317]

Intensité ou durée d'exposition

Il est difficile d'évaluer l'intensité de l'exposition, ou le gradient biologique (ou encore la dose-réponse), particulièrement lorsqu'il est question de la substitution aux médicaments génériques étudiée avec les bases de données médico-administratives. Tout de même, selon notre hypothèse de recherche (bioéquivalence) et selon les résultats présentés dans l'article au Chapitre 8, l'augmentation des taux d'événements indésirables est plus prononcée chez les utilisateurs des versions génériques de candésartan, le tout concordant avec de plus grands écarts de biodisponibilité des versions génériques par rapport à l'original dans les monographies respectives. Une autre étude écologique de séries chronologiques a également démontré une variation des taux d'événements indésirables dans la population traitée par le bupropion générique, un antidépresseur dont la biodisponibilité variait considérablement par rapport à l'original.[318] Ce médicament a d'ailleurs été retiré du marché américain pour cette raison en 2012.[320]

Spécificité de l'association

La spécificité de l'association dans notre contexte d'étude voudrait dire que lorsqu'un patient vit une substitution vers un médicament générique, ou entre médicaments génériques, il vivrait toujours l'issue de santé étudiée, soit la consultation à l'urgence ou l'hospitalisation. Ce n'est définitivement pas le cas dans notre étude, sachant que les événements indésirables affectent de 10% (losartan, valsartan et candésartan) à 16% (clopidogrel) de la population étudiée avant l'arrivée des génériques, et que les taux atteignent 12% (losartan), 13% (valsartan), 14% (candésartan) et 20% (clopiogrel) de la population le premier mois où les substitutions ont eu lieu (Figure I, Chapitre 8 et Figure 5 de l'appendice, Chapitre 9), laissant ainsi une proportion de 80% à 88% des gens récemment substitués sans événement indésirable. À notre connaissance, aucune étude n'a d'ailleurs révélé une association aussi spécifique entre la substitution aux génériques et la survenue systématique d'événement indésirable.

Fiabilité des résultats

Les résultats de notre étude suggèrent une association entre la substitution ou l'utilisation des médicaments génériques et la survenue d'événements indésirables comme les hospitalisations ou les consultations à l'urgence. Bien que cette association n'ait pas été observée dans toutes les études portant sur le sujet, on retrouve tout de même une somme notable d'éditoriaux,[299, 300, 302] de rapport de cas,[321] d'études de cohortes,[283-285, 291, 292, 295, 298] et de revues systématiques[282, 288, 290, 297] la détectant.

Fin de l'exposition

Dans un devis d'étude populationnelle, pour évaluer si l'événement indésirable s'arrête lorsque l'on retire le facteur causal, il faudrait « substituer à nouveau »

l'ensemble de la population au médicament original, ce qui est impossible. De plus, ce n'est pas quelque chose que nous pouvons évaluer dans les bases de données médico-administratives. Par contre, au niveau individuel, les données de dossiers de pharmacie seraient utiles pour évaluer cet aspect de la causalité, c'est-à-dire, l'effet de la substitution, puis l'effet du retour au médicament d'origine, par exemple.

Plausibilité ou la cohérence des résultats

Enfin, l'explication biologique de cette relation causale entre la substitution vers un médicament générique et la survenue d'une issue de santé réside dans l'hypothèse de notre étude, soit la bioéquivalence (ou la variabilité de cette bioéquivalence).[13] À notre connaissance, toutes les études ayant comparé les médicaments génériques vs. leurs originaux (Chapitre 6) avaient la même hypothèse biologique sous-tendant leurs recherches. Par contre, plusieurs autres éléments entourent la substitution aux médicaments génériques et ceux-ci sont piètrement documentés dans la littérature. Malgré qu'ils n'aient pas été évalués dans cette étude, ils pourraient expliquer, en partie du moins, nos résultats. (Figure 27).

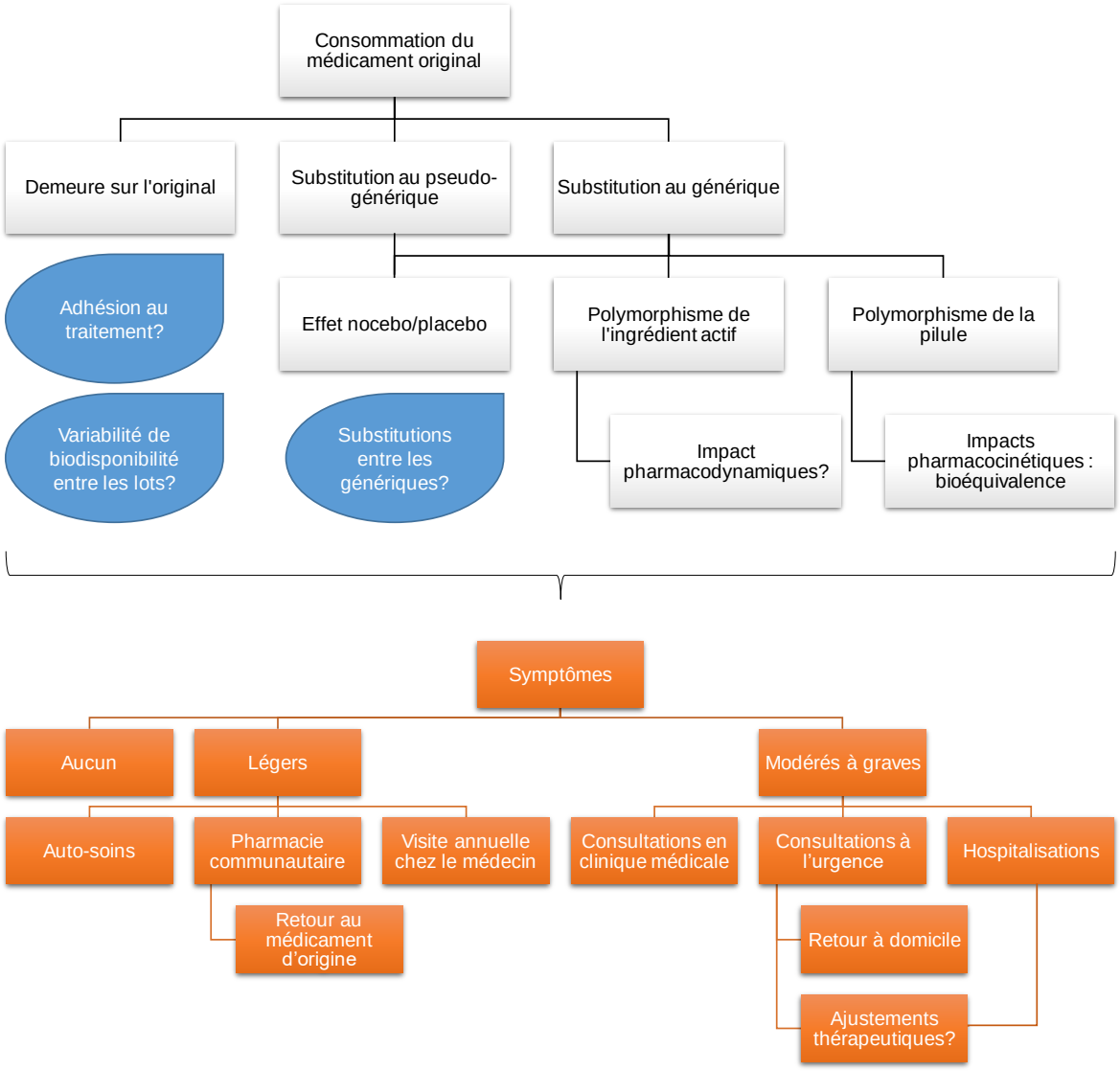


Figure 27. Éléments mesurés et non-mesurés dans le contexte de la substitution aux génériques

Éléments non-mesurés

Effet nocébo

Il est maintenant connu que les attentes des patients peuvent influencer l'issue d'un traitement, de façon positive ou négative.[322] L'effet nocébo se définit comme une augmentation des symptômes négatifs (ou indésirables) à la suite de l'administration d'un traitement inactif (ou inerte).[323] Il se distingue de l'effet placébo qui se définit plutôt comme une réaction positive (ou désirable) à la suite de l'administration d'un traitement inactif. Ces concepts ont majoritairement été étudiés dans le champ thérapeutique de la douleur. Par contre, lorsque cela est éthiquement possible de le faire, plusieurs essais cliniques randomisés conduits pendant les phases de pré-commercialisation des médicaments originaux incluent un groupe de traitement sur placébo, à l'aveugle des patients et des professionnels de la santé impliqués.

Appliqués au contexte de la substitution aux médicaments génériques, plusieurs facteurs entrent en ligne de compte au niveau du patient. Les idées préconçues du patient en lien avec les médicaments génériques en général pourraient affecter la façon dont il vivra sa substitution, et la façon dont il percevra les symptômes (de sa maladie ou de la substitution en tant que telle). Une revue systématique et méta-analyse incluant 52 articles scientifiques a révélé que parmi la population générale :[324]

- 35,6% [IC 95 % : 34,8 % à 36,4 %] percevait les médicaments génériques comme étant moins efficaces;
- 25,1% [24,2 % à 26,0 %] les percevait comme étant de qualité inférieure;
- 18,8% [17,8 % à 19,8 %] croyait qu'ils causent plus d'effets secondaires;
- 34,0% [33,2 % à 34,9 %] était préoccupée par la substitution vers le générique ou entre génériques.

Ces proportions étaient comparables parmi les médecins et les pharmaciens, à l'exception des perceptions qu'avaient ces derniers face à la substitution (seulement 11,0 % [IC 95 % : 9,6 % à 12,7 %] en étaient préoccupés). Il est important de mentionner qu'aucun patient, médecin ou pharmacien du Canada n'était représenté dans cette méta-analyse. Tout de même, nous pouvons nous questionner si ces résultats sont généralisables au Québec (cette étude a inclus des données de patients provenant d'Europe, d'Asie, d'Océanie et des Amériques, excluant le Canada), bien que les normes d'homologation des médicaments génériques sont somme toute similaires mondialement.[325] Donc, est-ce que l'augmentation des événements indésirables observée à la suite de la commercialisation des versions génériques dans nos recherches pourrait être expliquée par l'effet nocébo? Nous ne pouvons pas complètement exclure cette possibilité. L'effet nocébo pourrait entraîner potentiellement une légère surestimation des consultations à l'urgence qui, à moins d'une mort subite, soient initiées par une plainte du patient lui-même. Par contre, pour être admis à l'hôpital, un patient doit présenter un problème de santé plus sévère, ou des symptômes suffisamment importants pour nécessiter une investigation pendant l'hospitalisation (Tableau 3 et 4a de l'appendice, Chapitre 9). Nous jugeons donc peu probable que l'effet de la substitution aux médicaments génériques (sur les hospitalisations et les consultations à l'urgence) soit entièrement attribuable à l'effet nocébo.

Le message du pharmacien

Lorsque le médicament générique devient disponible en pharmacie, les pharmaciens s'empressent généralement de proposer la substitution aux patients. Au Québec comme au Canada, le mot d'ordre aux pharmaciens est que cette substitution est sécuritaire et que les médicaments génériques, quels qu'ils soient, sont aussi efficaces que les versions originales.[326-328] Il faut se rappeler que les pharmaciens propriétaires ont un incitatif financier à ce que leurs patients reçoivent

des médicaments génériques,[274] bien qu'ils mentionnent ne jamais faire prévaloir leurs intérêts personnels à celui du patient (le tout également réglementé par leur code de déontologie).[329] Par exemple, certaines bannières mentionnent aux patients : « *Votre pharmacien prend soin de vous, et de votre portefeuille grâce aux médicaments génériques* ».[330] Le patient ne saura donc pas qu'au-delà du prix, de la couleur, de la forme de la pilule et de l'emballage du médicament, que d'autres différences sont aussi possibles.[236] Il faut aussi se rappeler que les assurances remboursent parfois uniquement la version générique, et que le pharmacien doit nécessairement aviser le patient en cas de substitution.

Dans le même ordre d'idées, lorsque le patient revient consulter son pharmacien car il ressent des effets secondaires à la suite d'une substitution, cela ne devrait pas être banalisé ou balayé du revers de la main, comme c'est parfois le cas dans les pharmacies canadiennes (information provenant de plus d'une vingtaine de sources [pharmaciens] anonymes rencontrées au cours des dernières années). La façon dont le pharmacien présente la substitution vers le médicament générique au patient mériterait d'être investiguée, tout comme la façon dont les événements indésirables associés à la substitution est traitée. Dans les deux cas, on ne peut exclure que le message du pharmacien pourrait avoir entraîné une sous-estimation des consultations à l'urgence.

Polymorphisme de l'ingrédient actif

Quelques études ont rapporté des différences subtiles entre l'ingrédient actif d'un médicament générique par rapport à son équivalent original.[331-335] Sans entrer dans les détails de pharmacologie chimique, ces différences concernaient généralement la forme finale de l'ingrédient actif (forme cristalline vs. amorphe) ou les sels de l'ingrédient actif (ex. : clopidogrel bésylate vs. clopidogrel hydrogénosulfate). Ces nuances chimiques n'affectant pas, ou peu, la formule

chimique de l'ingrédient actif (Figure 28), elles passent sous le radar des normes d'homologation des médicaments génériques.[13] Au-delà des études *in vitro*, une étude de type revue de littérature a rapporté que la version générique de l'amlodipine (maléate d'amlodipine) contenait des impuretés induisant des effets indésirables potentiels, comparativement à l'original (amlodipine bésylate).[333] On mentionnait également qu'un polymorphisme de l'ingrédient actif pourrait affecter la stabilité du produit une fois sur les tablettes, en entrepôt ou à la pharmacie.[333, 335] En contrepartie, une étude incluant 1 557 patients suivis pendant 12 mois à la suite d'une intervention coronarienne a démontré l'équivalence clinique des deux polymorphismes de clopidogrel (original : hydrogénosulfate; générique : bésylate).[331] La substitution entre les polymorphismes n'y était par contre pas étudiée.

Dans tous les cas, un polymorphisme du sel de l'ingrédient actif de losartan, valsartan, candésartan ou clopidogrel ne devrait pas, théoriquement, être impliqué dans les différences cliniques que nous observons dans notre étude. Les monographies de chacun des produits ont été scrutées et il semble que chacun des médicaments génériques et originaux inclus dans notre étude contiennent le même sel d'ingrédient actif (losartan potassique, valsartan [pas de précision supplémentaire], candésartan cilexétil et clopidogrel bisulfate). Il n'était par contre pas possible de connaître la forme cristalline ou amorphe de l'ingrédient actif des médicaments inclus dans notre étude, malgré de nombreuses recherches et consultations auprès d'experts dans le domaine.

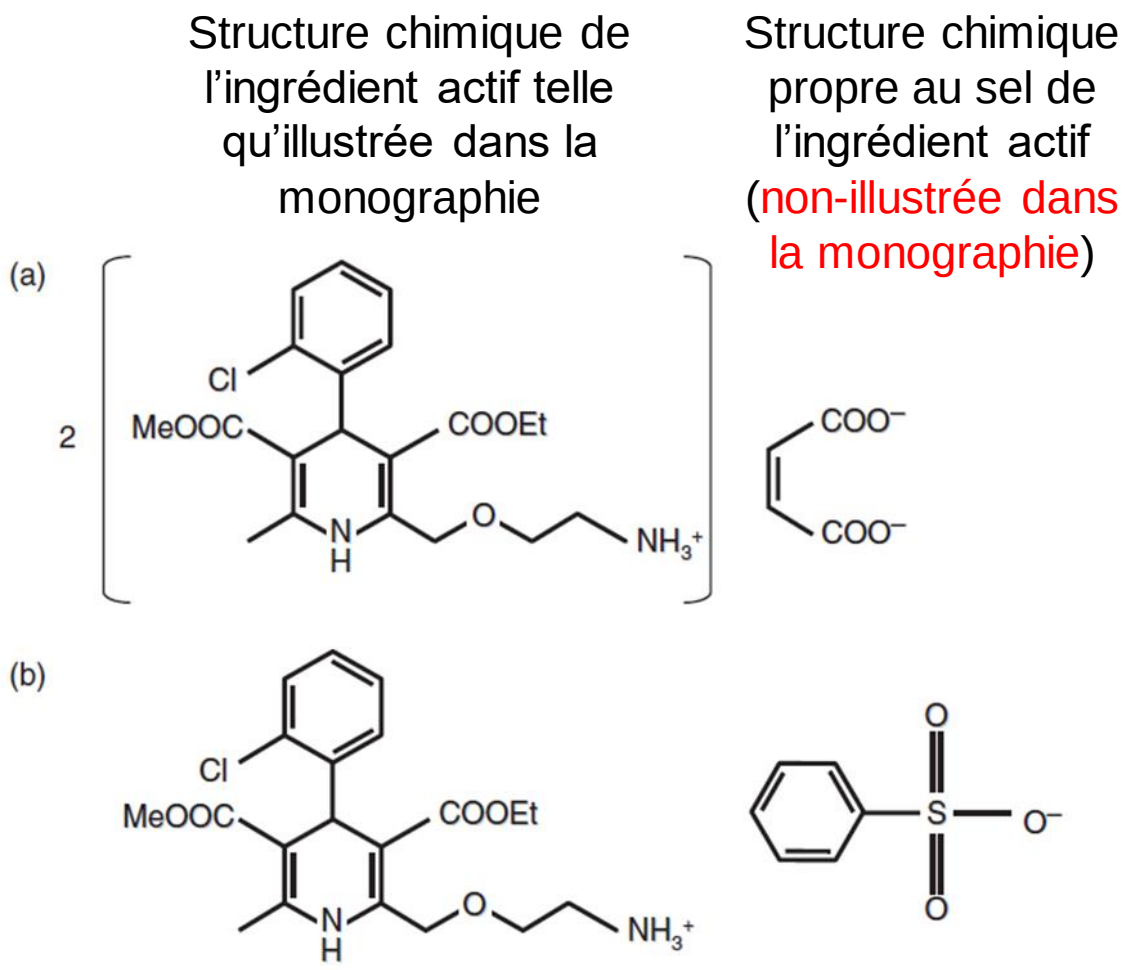


Figure 28. Structure chimique de l'amlodipine : a) maléate et b) bésylate

Référence : Adapté de Meredith P.A., 2009[333]

Substitutions entre les génériques

Lorsque le patient change de pharmacie, que la pharmacie change de distributeur à cause de variations entre les ententes commerciales ou de ruptures de stock, le patient peut vivre des substitutions entre divers génériques. Rappelons-nous que les différentes versions de génériques ne sont pas comparées en termes de biodisponibilité avant de recevoir leur autorisation de mise en marché de Santé Canada (ou autre autorité ailleurs dans le monde).[325] Comme pour la plupart des

médicaments génériques de synthèse, les paramètres pharmacocinétiques peuvent théoriquement varier de ± 20% par rapport au médicament original de référence, une différence théorique de biodisponibilité allant jusqu'à 40% est donc possible entre les divers génériques. Prenons par exemple le losartan, l'une des versions commercialisées depuis 2012 présente une concentration maximale et une aire sous la courbe d'exposition respectivement de 12,1% et 3,1% moins élevées comparativement à la version originale.[336] Une autre version également commercialisée depuis 2012 présente une concentration maximale et une aire sous la courbe d'exposition respectivement de 21,0% et 5,9% plus élevées par rapport à la version originale. Cela se traduit donc par des écarts pharmacocinétiques de 33,1% et 9,0% entre ces deux versions génériques. Bien que l'interprétation de cette comparaison soit limitée par le faible nombre de sujets ayant participé à ces deux études de biodisponibilité comparative, cela pourrait tout même soulever un doute sur la sécurité associée à l'utilisation interchangeable de médicaments aussi différents en termes de biodisponibilité. Une seule étude répertoriée a étudié l'impact clinique des substitutions entre divers génériques et a démontré une association avec des issues de santé défavorables (présentée au Chapitre 6).[283]

Notre devis d'étude ne permettait pas de mesurer les substitutions individuelles des patients constituant notre population. Des substitutions entre divers génériques sont possibles dans l'année suivant la commercialisation de ceux-ci et pourraient expliquer une part de l'excès d'événements indésirables chez les utilisateurs de génériques. Nous ne pensons par contre pas que cela ait confondu les résultats puisque l'hypothèse de base demeure la même, soit les écarts permis de biodisponibilité entre les types de médicaments.

Variation de biodisponibilité entre les lots de médicaments

Avant qu'un lot de médicaments originaux ou génériques soit distribué aux pharmacies, les fabricants conduisent des tests sur un échantillon de pilules de ce lot pour s'assurer qu'il remplisse les normes acceptables de qualité du produit.[337, 338] Les spécifications d'un lot de produit sont définies lors de la production des tout premiers lots de médicaments, avec des écarts acceptables pour chacun des critères. Parmi les critères retenus, se retrouvent notamment la couleur des pilules, l'identification de l'ingrédient actif par spectroscopie à l'infrarouge, l'évaluation des impuretés, l'évaluation des propriétés physicochimiques comme le pH, la mesure de l'ingrédient actif (taille), les formes polymorphiques, le contenu en eau, les quantités microbiennes et la dissolution. Ce dernier élément réfère à la vitesse de désintégration du comprimé, par exemple, dans une solution *in vitro* mimant le pH de l'estomac ou du duodénum.[339] Considérée comme un proxy de la bioéquivalence *in vivo*, cette mesure assure qu'un échantillon minimal de 12 comprimés du lot X se désintègre aussi rapidement que les comprimés des lots de référence. Ces normes sont exactement les mêmes pour les fabricants de médicaments originaux et génériques. Plusieurs méthodes de calculs sont utilisées en pratique mais de façon générale, si plus de 85% des comprimés du lot X et du lot de référence se dissolvent en 15 minutes, les profils de dissolution sont considérés comme similaires.[340] La corrélation entre la bioéquivalence (*in vivo*) et la « bioéquivalence » *in vitro* a été contestée dans les dernières années,[341, 342] particulièrement depuis les années 1990, dans le contexte où les médicaments génériques peuvent désormais être homologués sur la base de données de bioéquivalences extrapolées à partir des tests comparatifs de dissolution, au Canada, aux États-Unis et ailleurs dans le monde.[325, 343, 344]

Comme les normes de dissolution *in vitro* entre les différents lots de médicaments sont précisément les mêmes pour les médicaments génériques et originaux, l'impact sur la biodisponibilité (s'il y en a un) devrait être également réparti entre

les types de médicaments. Nous ne pensons donc pas que l'association observée entre la substitution aux génériques et les taux d'événements indésirables dans notre étude soit affectée par cet aspect.

Adhésion au traitement

L'association entre l'utilisation des médicaments génériques et l'adhésion au traitement est variablement rapportée dans les études. Alors qu'une étude révèle une meilleure adhésion avec l'utilisation des versions originales de statines[345] ou de biphosphonates,[346] une revue systématique révèle une meilleure adhésion au traitement générique moins dispendieux.[347] Les auteurs des différentes études rapportaient que si un patient vivait une substitution vers un générique qu'il tolère mal, il sera tenté de cesser son médicament puis possiblement retourner sur le médicament d'origine. En contrepartie, s'il tolère bien la version générique, ou si les symptômes sont légers, l'incitatif financier à conserver ce traitement est clairement un facteur décisionnel important.

Notre devis d'étude ne permettait pas d'évaluer l'adhésion au traitement sur une période allant au-delà de 30 jours. Tel n'était pas l'objectif de l'étude non plus. Par contre, comme chaque patient inclus dans les séries chronologiques a contribué uniquement pendant les périodes où il possédait des médicaments (ex. : Figure IA de l'appendice, Chapitre 8), les événements indésirables étaient comptabilisés uniquement pendant les périodes où le patient était possiblement adhérent au traitement. Ainsi, même si l'adhésion au médicament générique était différente par rapport à celle associée au traitement original, nous pouvons émettre l'hypothèse que ceci n'aurait possiblement pas affecté les différences observées sur les taux d'événements indésirables entre les groupes.

10.3 Implications des résultats

Les résultats présentés dans cette thèse pourraient être associés à des implications importantes au niveau provincial, national et mondial. Des suggestions de solutions et d'actions concrètes en lien avec ces implications seront présentées au Chapitre 11.

Au niveau national et mondial

Toujours sur la base de l'hypothèse de la bioéquivalence des médicaments génériques comparativement à l'original,[13] si le signal de pharmacovigilance que nous avons observé dans notre étude est validé et confirmé, cela pourrait entraîner la révision des normes d'homologation des médicaments génériques. Les retombées possibles de ce projet sont donc non seulement canadiennes, mais également internationales puisque les normes d'homologation sont similaires mondialement.[325]

Au niveau québécois

Le patient est au cœur de tous traitements et soins fournis par le système de santé québécois. Comme cette étude a été conduite avec les données de patients de la population québécoise, ayant un accès universel aux soins et aux traitements dans notre système de santé universel, il en va de l'éthique populationnelle de redonner aux patients l'information issue de cette thèse.

Le système de santé est responsable d'assurer les soins de santé à la population via une assurance maladie universelle. Une bonne partie de la population est également couverte par le régime public d'assurance médicaments. S'il s'avérait que les hospitalisations ou les consultations à l'urgence soient effectivement plus

élevées chez les patients récemment substitués à une version générique moins dispendieuse, les économies encourues pourraient être contrecarrées par l'augmentation des coûts associés à l'utilisation des services de santé.[2] Il faut néanmoins rappeler que, jusqu'à preuve du contraire, les médicaments génériques sont importants pour permettre l'accès aux médicaments au Québec, et partout dans le monde, à des coûts raisonnables et ainsi promouvoir l'usage optimal des médicaments comme le recommande l'OMS.[348]

Les pharmaciens communautaires auront probablement plusieurs questionnements par rapport aux résultats de cette thèse, puisque la culture de l'utilisation des médicaments génériques est bien ancrée dans leur pratique quotidienne en plus de l'enseignement prodigué dans les facultés de pharmacie au Québec. Les pharmacies sont évidemment l'endroit précis où ont lieu la majorité des substitutions entre médicaments génériques et originaux dans la population. Peut-être que les pharmaciens seront-ils plus attentifs avant de substituer leurs prochains patients vers un médicament générique ou entre médicaments génériques, ou tout simplement en sélectionnant leur distributeur de génériques, comme il est possible d'identifier les génériques qui ressemblent le plus à la version originale en termes de biodisponibilité dans la monographie de chacun des produits.

Par expérience, les médecins, les infirmières, et les autres professionnels de la santé ne sont généralement pas au courant de la nature du traitement médicamenteux reçu par leur patient (original ou générique), et c'est d'autant plus le cas pour les substitutions entre les marques. Par le passé, les médecins québécois pouvaient utiliser la mention « *Ne pas substituer* » sur les ordonnances données aux patients pour prévenir les substitutions en pharmacie. Les raisons derrière l'utilisation de cette mention étaient peut-être discutables étant donné que certains représentants pharmaceutiques de médicaments originaux en faisaient la

promotion à l'approche de l'échéance du brevet de leur produit (sources anonymes rencontrées dans les dernières années). L'utilisation de cette mention est de nos jours restreinte par le ministère de la Santé et des Services Sociaux,[272] dans le but de favoriser les substitutions vers les médicaments génériques et les économies qui en découlent.

Conclusion du Chapitre 10

Malgré ces limites et ces nombreux éléments non mesurés, les résultats de notre étude soulèvent une problématique ayant des implications potentielles touchant autant des aspects réglementaires, politiques, économiques, scientifiques et surtout, populationnels, puisque de nombreux Québécois consomment divers médicaments génériques ou originaux. Dans son éditorial accompagnant la publication de l'article 2 (Chapitre 8), Dr David Alter concluait en mentionnant que nos résultats étaient un appel à l'action pour les instances réglementaires, les chercheurs, les concepteurs de lignes directrices cliniques et les leaders de pensées.[2] Maintenant qu'un problème potentiel a été identifié, il s'agit de travailler sur des solutions.

Chapitre 11. Solutions proposées et perspectives

Suite à nos résultats, il se pourrait que les médicaments génériques utilisés pour traiter certaines maladies chroniques en cardiologie ne présentent pas le même effet sur la santé que leurs équivalents de marque originale.[349] Cela pourrait être explicable par des différences entre la biodisponibilité de l'un par rapport à l'autre, tel qu'encadré par les normes de Santé Canada.[13] Ce dernier chapitre de thèse présente de façon bien idéaliste, des pistes de solutions et des perspectives de recherches en lien avec les implications de ces résultats.

11.1 Au niveau national et mondial

Si la causalité se confirmait entre la substitution aux médicaments génériques et la survenue d'événements indésirables, la révision des normes d'homologation des médicaments génériques serait possiblement nécessaire. Le Canada se distingue déjà de plusieurs pays car l'écart de biodisponibilité permis y est plus strict pour neuf médicaments à index thérapeutique étroit (cyclosporine, digoxine, flecaïnide, lithium, phénytoïne, sirolimus, tacrolimus, théophylline et warfarine).[13] Tout de même, les normes d'homologation des médicaments génériques devraient peut-être exiger les éléments suivants :

1. Inclure non seulement plus de personnes mais également les patients ciblés par la thérapie dans les études de biodisponibilité comparative (ex. : des patients hypertendus pour un générique antihypertenseur);
2. Comparer les impacts pharmacodynamiques sur une certaine période de temps d'exposition plutôt qu'uniquement comparer les paramètres pharmacocinétiques à la suite de l'administration d'une seule dose de chacun des types de médicaments;
3. Évaluer la présence de possibles polymorphismes fréquents associés aux génériques et en apprécier l'impact pharmacodynamique.

Le renforcement par l'éducation, quant à l'importance de rapporter à Santé Canada[224] les événements indésirables associés aux médicaments génériques ou à leurs originaux contribuerait à mieux caractériser la problématique en temps réel.

11.2 Au niveau des patients et des professionnels de la santé

Dans une optique d'éthique populationnelle, un programme indépendant (non biaisé) d'éducation en santé publique portant sur les différences et similarités entre les médicaments génériques et originaux pourrait être utile pour améliorer les connaissances de la population et des professionnels de la santé. Incluant des trucs et astuces pour reconnaître les différents types de médicaments,[236] particulièrement lors de la substitution, un tel programme permettrait à la population de mieux gérer ses idées préconçues par rapport aux médicaments génériques (ou originaux) et de mieux juger de l'impact qu'aurait l'utilisation de l'une ou l'autre des versions sur soi ou chez ses patients.

11.3 Au niveau du système de santé

Une étude pharmacoéconomique est requise pour bien quantifier si les économies engendrées par l'utilisation des médicaments génériques sont contrecarrées par l'augmentation des coûts associés à l'utilisation des soins de santé. Le devis de séries chronologiques est approprié pour comparer les coûts directs des médicaments et des soins de santé entre les groupes exposés ou non à la substitution aux médicaments génériques. Une évaluation coûts-conséquences (descriptive) pourrait d'abord être conduite et suivie d'une analyse de minimisation des coûts (explicative).[223, 350] Le jumelage de ces données aux résultats d'une enquête populationnelle bien orientée où l'on aurait évalué les coûts indirects (ex. : qualité de vie) serait également riche en information et pertinent pour le système de santé et la population québécoise.

11.4 Au niveau des pharmacies communautaires

Un programme systématique de surveillance clinique entourant la période de la substitution vers les génériques, ou entre les divers génériques pourrait être créé et implanté dans les pharmacies communautaires du Québec. Intégré au système informatisé des pharmaciens, un champ pourrait être complété lorsque le patient vient d'être substitué. La programmation d'un rappel permettrait au pharmacien d'effectuer un suivi téléphonique auprès du patient dans les jours suivant la substitution. Ainsi, si le patient avait des questionnements ou de nouveaux symptômes, il pourrait trouver réponse à ses questions et les symptômes pourraient être gérés par le pharmacien avant qu'ils ne conduisent le patient à l'urgence ou à une hospitalisation. Les événements indésirables ainsi collectés devraient également être rapportés à Santé Canada par le pharmacien.[351] Toutefois, cette façon de rapporter les évènements devrait être grandement facilitée d'un point de vue administratif.

11.5 Retombées pour le mandat ministériel de surveillance des maladies chroniques du Québec

En utilisant un devis de séries chronologiques, nous avons pu dresser un portrait global de la population québécoise utilisant le losartan, le valsartan, le candésartan et le clopidogrel, ce qui est une étape novatrice avec les données québécoises de surveillance. Ensuite, l'étude a permis d'observer les tendances et les variations temporelles des taux d'hospitalisations ou de consultations à l'urgence chez les utilisateurs de ces médicaments ciblés, dans les périodes ciblées, et ainsi, de détecter un problème potentiellement nouveau de santé, via le signal de pharmacovigilance associé à la possible inéquivalence des médicaments génériques par rapport à leurs médicaments originaux correspondant. Les décideurs devront juger de la pertinence apportée par cette étude pour identifier

si ce déterminant de santé doit faire l'objet d'une surveillance prioritaire ou d'autres études subséquentes.

Par l'identification d'un nouveau déterminant de santé, nous proposons une vision et une méthode supplémentaires et différentes d'effectuer la surveillance populationnelle au Québec et éventuellement dans le monde entier.

Conclusion du Chapitre 11

De nombreux brevets de médicaments originaux utilisés pour traiter les maladies chroniques (cardiovasculaires et autres) viendront à échéance dans les prochaines années,[179, 184, 185] incluant l'arrivée des médicaments biosimilaires.[98, 352] La population québécoise vivra nécessairement de nombreuses substitutions médicamenteuses. Élaborer des scénarios prospectifs ou en temps réel de l'état de santé de la population qui vivra ces substitutions pourrait être une méthode élégante pour prévoir certaines actions de santé publique. Tel que mentionné au Chapitre 3 et à la lumière des résultats issus de cette thèse, l'inclusion d'une thématique de surveillance spécifique de l'usage et de la substitution médicamenteuse s'harmoniserait parfaitement avec la thématique actuelle de multimorbidité et de polypharmacie, et bonifierait ainsi le mandat ministériel de surveillance des maladies chroniques du Québec. La *Sentinel Initiative*,[353] de la FDA, surveillant en temps quasi réel les événements indésirables associés à l'utilisation des médicaments génériques et originaux chez les patients assurés par plusieurs dizaines de compagnies d'assurance privées américaines, pourrait servir de modèle pour le Québec.

Chapitre 12. Conclusion

Il était déjà connu que les médicaments génériques différaient de leurs équivalents originaux en termes de coûts. Nous reconnaissons également qu'ils peuvent différer en termes d'apparence, de goût, de forme, d'emballage, et de plus grande importance, en termes de disponibilité dans le sang comparativement à la version originale. C'est sur cette base que le programme de recherche de cette thèse a été développé. À la lumière des résultats, il été observé que les issues de santé associées à l'utilisation des médicaments génériques pourraient ne pas être tout à fait identiques aux issues de santé des patients utilisant le médicament original. Cela pourrait être explicable par la variation de biodisponibilité entre les versions de médicaments, mais aussi, du moins en partie, à d'autres facteurs qui n'ont pas été mesurés dans nos études.

Évaluer le risque d'événements indésirables suite à la substitution au générique par une étude de cohorte rétrospective serait une façon classique de valider ce signal de pharmacovigilance. Toutefois, la rapidité à laquelle les substitutions surviennent dans la population, additionné aux interruptions de traitement et aux retours à la médication d'origine suite à la substitution, complexifient grandement l'étude de ce déterminant sur la survie à un événement indésirable dans les bases de données médico-administratives. Néanmoins, le signal de pharmacovigilance que nous avons détecté se retrouve avec plusieurs sortes de médicaments : trois ARA, un antiplaquettaire, et même un anticoagulant (données non publiées). Il n'y a pas de doute que ces résultats viendront alimenter les données québécoises et canadiennes de pharmacovigilance actuellement peu nombreuses sur les effets cliniques de la substitution aux médicaments génériques. Très peu de données d'innocuité post-commercialisation sont disponibles quant aux produits génériques sur le marché et ce projet répond, du moins en partie, à cette lacune. De plus, de nombreux brevets de médicaments originaux utilisés pour traiter les maladies chroniques (cardiovasculaires et autres) viendront à échéance dans les

prochaines années,[179, 184, 185] incluant l'arrivée des médicaments biosimilaires.[98, 352] La population québécoise vivra nécessairement de nombreuses substitutions médicamenteuses. Élaborer les scénarios prospectifs ou en temps réel de l'état de santé de la population qui vivra ces substitutions pourrait être une méthode adéquate pour prévoir certaines actions de santé publique.

Annexe A. Article « *If not dieting, how to lose weight? Tips and tricks for a better global and cardiovascular health* »

Publié dans *Postgraduate Medicine*, 2015; 127 (2); p. 173-185.

If not dieting, how to lose weight? Tips and tricks for a better global and cardiovascular health

Jacinthe Leclerc RN MSc [1,2], Nadine Bonneville MSc[1,2], Audrey Auclair MSc[1,2], Marjorie Bastien MSc[1,2], Marie-Eve Leblanc RN MSc[1,2], Paul Poirier MD PhD, FAHA, FACC, FRCPC[1,2]

[1] Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec, Québec, Canada
[2] Faculty of pharmacy, Laval University, Québec, Canada

Key words: weight loss, cardiovascular health, lifestyle, diet

Corresponding author:
Paul Poirier MD, PhD, FRCPC, FACC, FAHA
Professor/Laval University Faculty of Pharmacy
Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec
2725 Chemin Sainte-Foy
Québec City, QC, Canada, G1V 4G5
Phone: 418-656-4767 Fax: 418-656-4581
E-mail: paul.poirier@criucpq.ulaval.ca

Abstract

Weight loss is a popular topic and may be of serious concern for many patients. Even with the abundant literature on obesity and cardiometabolic risk, it is always challenging to demystify and reinforce the determinants of safe approaches to lose weight. Measures of central obesity are essential to characterize the patient's adiposity distribution and should be part of the routine medical examination. Beyond this, screening for fasting lipids and glucose are important for the assessment of the cardiometabolic risk which may lead to increased cardiovascular morbidity and mortality. Differences in adiposity as well as in weight loss exist between sexes and should be taken into consideration. Rather than avoiding some food or following certain type of diet, any planned weight loss interventions should promote lifestyle and environmental modifications with healthy eating and appropriate physical activity. With clear objectives, this appears to be the best way in order to achieve weight loss goals permanently.

Introduction

We are just starting 2015 and most of us probably heard of weight loss' New Year's resolutions. Body weight loss is known to improve metabolic profile, as well as reducing the risk of type 2 diabetes, hypertension, dyslipidemia and cardiovascular diseases.[1-3] Following a recent systematic review conducted by an NHLBI Expert Panel, obesity guidelines were updated and published. [4] We will take a look at Mr. Obe and Ms. Sity's stories, a couple in their late 50s, who both want to lose weight, but for different reasons.

Case number 1: Mr. Obe is retired from the military after 30 years of service. He enjoys his free time by either cutting grass or shoveling snow, as well as taking a 2-hour nap every afternoon. He claims that he trained so much in his career that he has got some credits for the remaining years of his life. He is used to being told by his wife to pay attention to what he eats; otherwise, he would get bigger year after year. He had not been paying much attention to his eating habits until he realized that he was not able to button his old shirt up anymore. As he is booked for his annual check-up with his family doctor next week, he will have the opportunity to discuss with him if he had better listen to his wife and lose some weight or buy a new shirt.

Case number 2: Ms Sity works full time as a nursing assistant in a long-term care facility. In her mid-fifties, she feels very good. She manages to assist elderly people in their daily activities 40 hours a week. Of course, she is not as slim as she would like to be. She is the mother of three. This is the way she explains to herself her little "pot belly" that barely disappeared after the last pregnancy. Despite numerous diets, it even got bigger in the last few years. She plans to see her family doctor to discuss if, regarding her age and postmenopausal status, it is worth investing the effort in this brand new hypocaloric diet she read in her favorite magazine.

Through this paper, we will present an overview of the "in medical office" literature useful issues regarding obesity: adiposity measures, risks and benefits of weight loss as well as potential successful interventions to get out of the spiral loops of dieting and achieve long term weight loss success. Finally, we will integrate this knowledge to the above cases, highlighting differences among sexes on a background of a cardiovascular risk assessment note.

Is my patient really overweight/obese?

Different adiposity indexes can be used to assess a patient's obesity (Table I). Depending on the index chosen, the information regarding cardiovascular risk associated to the patient's excess weight can be different.

Body mass index (BMI)

BMI measurement assesses total body adiposity including fat mass and fat free mass without distinction between each other. BMI is the most popular indicator used to evaluate an individual obesity profile.[5] BMI is calculated using weight in kilograms divided by height in meter squared (kg/m^2). Important to know: it is more accurate for the clinician to measure height and weight at the visit during medical consultation in order to avoid possible height overestimation and weight underestimation if the values are self-reported.[6] ***Overweight*** is defined as a BMI ≥ 25,0 kg/m^2 and ***obesity*** with a BMI ≥ 30,0 kg/m^2.[7]

Waist circumference (WC)

WC is a good clinical assessment of abdominal adiposity,[5] and is indicated as a complementary measurement of obesity.[2], [5] Many protocols may be used to measure WC (midpoint, umbilicus, iliac crest and minimal waist); they all provide similar cardiovascular risk estimate.[8] However, it is important to use the same technique for a given individual's follow-up.[9] The iliac crest is the recommended landmark for WC because bony structures are not affected by weight changes.[5] Acceptable cut points for WC are debated and they are ethnic specific.[10, 11] However, obesity guidelines states that WC thresholds for Caucasians, considered as a risk factor, should be > 35 inches (> 88 cm) for women and > 40 inches (> 102 cm) for men for identification of elevated cardiometabolic risk and potential complications.[4]

Waist-to-hip ratio

Waist-to-hip ratio is a division of the WC by the hip circumference, which can be measured at the level of the widest circumference over the buttocks.[5] This ratio helps the clinician to assess fat distribution, and distinguish between the android (more visceral fat accumulation) vs. the gynoid shape/fat distribution (more gluteo-femoral fat accumulation). The waist-to-hip ratio limits for Caucasians are ≤ 0,85 for women and ≤ 0,9 for men.[10]

Waist-to-height ratio

Waist-to-height ratio is a division of the WC by height (cm). This ratio helps the clinician to quantify adiposity distribution depending on the individual height, without consideration of weight, age, sex or ethnicity. There is no published official threshold reference value for the weight-to-height ratio. Nevertheless, using WC and height mean values of different countries, a waist-to-height ratio below 0,51-0,58 for women and below 0,47-0,54 for men has been suggested to be a good parameter of central obesity and increased cardiovascular risk.[12]

Is my patient at increased cardiovascular risk?

Obesity is generally defined as an excess of adipose tissue and is most often estimated by BMI.[7] According to the Centers for Disease Control and Prevention, a BMI between 25,0 and 29,9 kg/m^2 and over 30,0 kg/m^2 are defined as overweight and obesity respectively.[7] From a clinical perspective, evidence has shown positive association between obesity defined with BMI and cardiometabolic dysregulations including elevated blood pressure, insulin resistance, type 2 diabetes mellitus, dyslipidemia and cardiovascular disease.[13-15] However, evaluation of the cardiometabolic risk profile should go beyond BMI.[5] The distribution of adipose tissue should also be considered.

In men and women with normal adiposity in the presence of a positive energy balance, that is to say when caloric intake is greater than energy expenditure, energy surplus are stored in the subcutaneous adipose tissue where it acts as a sink.[16] At first, this accumulation is associated with normal cardiometabolic risk profile.[16] On the other hand, when the subcutaneous storage capacity becomes saturated or when there is a dysfunction in the storage process, energy surplus is stored as visceral adipose tissue. This process contributes to cardiometabolic alterations where the following deleterious adaptations could develop: insulin resistance, elevated blood pressure, low HDL-cholesterol, high small and dense LDL-cholesterol levels, inflammatory and prothrombotic states.[16, 17] Also, excessive accumulation of visceral adipose tissue is associated with deposition of adipose tissue at undesirables sites such as liver, pancreas, heart and skeletal muscles which result in lipotoxicity and may lead to organs dysfunction as well as the development of cardiometabolic health problems.[16] Therefore, the addition of WC measurement to BMI is important to assess adipose tissue distribution and the cardiometabolic risk. [5] For any BMI value, patient with a larger WC has more abdominal fat than a patient with a lower WC.[18] This is a predictive parameter of an increased risk of hypertension, dyslipidemia, cardiovascular diseases and type 2 diabetes mellitus.[19] Waist circumference measurement is an index of abdominal adiposity but it does not differentiate subcutaneous from visceral adiposity. To determine if one's body composition and fat distribution is related to an increase in cardiometabolic risk, screening for lipids and glucose using fasting blood samples may be clinically useful and should be performed.[3] Excess cardiovascular risk as well as need to lose weight for those with BMI ≥ 30,0 kg/m^2 or ≥ 27 kg/m^2 with at least one obesity-related risk factor, including WC, are identified by the obesity guidelines.[4] In the latest guidelines for the Diagnosis and Treatment of Dyslipidemia of the Canadian Cardiovascular Society[3], algorithms clearly present "who and how to screen" for patients "at higher cardiovascular risk". The final step of risk assessment would then be to stratify the assessed patients with the Framingham Risk Score or other risk engine.[4]

A hypertriglycerides state is known to be linked to elevated WC as well as visceral and ectopic fat deposition.[20] This " hypertriglyceridemic waist" phenotype is

associated with altered cardiometabolic risk profile and with poor clinical outcomes such as type 2 diabetes mellitus, cardiovascular diseases and increased mortality.[21-24] Moreover, elevated circulating levels of triglycerides may be better predictors of cardiovascular disease (CVD) in women than in men.[25]

Age and sex differences related to adiposity

Before menopause, there are major sex differences in visceral adiposity. Premenopausal women have, on average, 50% less visceral adipose tissue than men. This is clinically significant as subcutaneous fat tissue could be metabolically protective.[26, 27] This sex difference in visceral adiposity has been shown to mainly, but not completely, explain the gap between men and premenopausal women in terms of cardiometabolic risk profile.[28] Regarding age, there is also a selective deposition of visceral adipose tissue that is predictive of the age-related deterioration in the cardiometabolic risk profile,[27, 29-32] particularly among those who have a family history of visceral obesity.[33]

My patient looks healthy, would there be any benefits to weight loss?

Any intentional weight loss intervention aims to induce a negative energy balance. Even though methods employed may differ from one intervention to another, the goals should be to modify food intake, energy expenditure or both through healthy lifestyle and behavior modifications.[34] Weight loss may induce several health benefits to an obese individual. Even more, it is known that a loss of only 5 to 10% of initial body weight is enough and is associated with health improvements.[2, 3] However, caution needs to be taken when planning weight loss; there could be potential negative effects that need to be addressed.[34] Indeed, patients have a tendency to set difficult/impossible to reach goals in terms of weight loss.[35] An objective of losing 30 to 40% of total body weight through non pharmacological/invasive approaches is quite unrealistic and unsafe. A safe weight loss rhythm should be between 0.5 to 1 kg per week for 6 months.[2] This way, someone who weighs 100 kg should aim at an initial weight loss of 10 kg, which would normally take 4 to 8 months (16 to 32 weeks) to reach. Besides, it is the second major recommendation of the obesity guidelines to support modest weight loss goals. Evidences showed that as little as 3-5% of weight loss benefits to glycemic and triglycerides parameters, while 5-10% produces additional improvements in of the lipid profile (HDL and LDL-cholesterol), and both systolic and diastolic blood pressures.[4] A reasonable weight loss could lead to metabolic profile improvements and then, prevention of chronic diseases.[2] Metabolic profile will be enhanced by improving lipids profile as well as glucose tolerance. Blood pressure may also get lower with weight loss.[36] It is important to note that all these beneficial effects will be seen in overweight individuals losing weight intentionally.[4] An intentional weight loss should be, of course, voluntarily driven and should not

be characterized by any health problem. Regarding psychological profile, improvements of self-esteem and satisfaction as well as quality of life could be observed after weight loss.[37, 38] These outcomes seem to be proportional to the weight loss itself. Positive effects are summarized in Table II.

Potential downsides could also be encountered after weight loss, even if it is intentional.[38] These could affect muscular mass as well as bone density.[39] In fact, both could diminish, leading to an increased risk of falls and fractures. This would translate into a poorer quality of life as well as an increased risk of mortality (Table II).[37, 38] Finally, weight loss objective should not be to end looking like the "ideal" thin body shape image as seen in magazines. A slow, but safe and individualized objective should be promoted. Weight loss intervention should always be considered to have positive and negative potentials effects and be personalized to each individual's own physical and psychological health.

How many diets have you been on?

Diets overview

Many studies clearly demonstrate that popular diets do not work long term.[40-43] Based upon caloric restriction, carbohydrate calculations or other "revolutionary methods", most popular diets work for a short period of time but converge to weight regain after a while. Evidence reviewed in the obesity guidelines concluded that no one diet was superior in terms of weight loss.[4] Of high importance, the fewest diets an individual has been on, the best are her/his chances to succeed with permanent weight loss. The message transmitted by health care professionals in this respect must be clear. Confusion occurs when legitimate experts disagree on important principles, such as the benefits of reducing dietary carbohydrates or in the case when well-founded recommendations appear to shift over time as new researches become available.[44] As healthcare professional, one must remember that high levels of health literacy, media savvy and critical thinking skills are always required to distinguish information based on strong evidence from personal testimonials and biased communications and advertisements.[44] Diets attract consumers. These consumers rely on a lot of non-scientific data to justify their weight loss method's choice.[45] Some beliefs are strongly rooted in traditional culture without being supported by scientific evidences.[45] According to Thomas and al., the choice of a particular diet is frequently in response to family and/or friends recommendations.[46] People tend to believe in information shouldered by celebrities they respect.[45] A competitive range of celebrities, physical activity, psychology and pseudo-experts enjoy a nutrition specialist reputation without legitimate credit. These so-called experts are frequent sources for interviews regarding nutrition,[47] and write the majority of popular books on food and diets,[45] and so contributing to maintain food fads. Furthermore, slimness is frequently perceived as a synonymous of good health and well-being and becomes an ideal that individuals try to reach by any means.[48, 49] This perfectly characterizes the

modern society which has the tendency to identify well-being by external circumstances instead of internal ones.[50] According to Pelletier and al., individuals with controlled motivation (at the antipode of self-determined motivation based upon integrated reasons such as the importance of being healthy and the pleasure of eating healthily) will be very interested by popular diets promising a rapid change instead of a real call into the question of factors influencing weight regulation.[51] The frame offered by popular diets is particularly attractive and reassuring for individuals showing a controlled motivation.

According to the Academy of Nutrition and Dietetics, the categorization of foods as « good or bad » promotes dichotomous thinking (judgment as either/or, black/white, all/none) and does not incorporate abstract or complex options into decision strategies.[44] So, as long as one stays on a given diet (target behavior), the person feels a sense of perceived control (self-efficacy) and accomplishment. However, when encountering a tempting food, loss of control can occur, depending on the individual's emotional state, inter-personal conflict and social pressure.[52] The subject believes that there is not much that can be done once loss of control occurs.[53] Consequently, it is not to the patient's advantage to list in mid-air a few foods to banish from his alimentation. As explained with the total diet approach below and stated by the obesity guidelines, a supervised calorie restriction should be individualized for the patient's health status (such as the DASH diet[54]) and food-choices preferences.[4, 44] Diets with healthy food choices suiting patient's tastes could be successful in inducing weight loss by negative energy balance.[4]

Energy balance

Mathematically, weight loss is simple: the question is whether to create a negative energy balance, i.e. calories ingestion vs. energy spent. However, metabolic rate slows down with weight loss; this phenomenon is even more pronounced if the individual loses muscular mass. Thus, an individual who lost a few kilos could easily take them back if he/she goes back to bad habits.[43] Between 2000 and 2006, federal recommendations stated that a reduction of energy intake by 478 calories, which equals to one hamburger, a regular beer with a bowl of 30 chips or a regular bacon, lettuce and tomato sandwich per day would result in a slow but steady weight loss of 0.5 kg per week.[55] However, this recommendation was static and did not consider personalized dynamic changes in thermogenesis once the weight loss had started.[56] Research on this topic is underway to investigate energy expenditure adaptation after weight loss and become even more precise with recommendations.[55, 57] Instead of maintaining obsessions towards caloric restriction and energy deficit, it is important to aim at a daily integration of healthy habits and to offer necessary support for those who progress towards caloric deficit, and weight/waist loss.

Lifestyle and environmental modifications

Promising nutritional interventions

Eating behaviors are determined by several factors.[58-61] Among them, there are intrinsic biology and genetic, experiences with food, intra-personal (beliefs, attitudes, knowledge, aptitudes and social norms) and inter-personal factors (family, social network), so do environmental factors (food availability and accessibility, social environment, customs, material responsibilities, marketing practices, etc.).[59] A real nutritional approach bound to success must lean on a global feeding model taking care of all these variables,[44, 59-61] instead of looking at a checklist of things to be done or to be eaten. A growing body of evidence supports recommendations to design behavior-oriented food and nutrition programs that are sustainable because they fit individual needs and preferences.[44] Depending on the audience and situation, a variety of nutrition information, communication, promotion and educational strategies can be appropriate for efficient nutrition interventions. Nutrition information must be presented to provide consumers with a broader understanding of issues and to determine whether it applies to their unique needs.[62] It is very important to avoid giving too much emphasis to a single food or food component, which can promote confusion and controversy rather than facilitate healthy dietary patterns for consumers to adopt.[44] There is some controversy over many functional foods related to certain diseases or certain targeted objectives. Such is the case of trans fat (trans because of the hydrogenation of vegetable oils vs. the conjugated linoleic acid forms during bacterial biohydrogenation in the rumen of cows), white eggs or soybeans.

As presented by the Academy of Nutrition and Dietetics: Total Diet Approach to Healthy Eating, a balanced variety of nutrient-dense food and beverages should be consumed in moderation with adequate physical activity as the foundation of a health-promoting lifestyle. This is called “The total diet approach”. Based on overall eating patterns associated with important benefits, this total diet approach is also consistent with the fundamental principles of the 2010 Dietary Guidelines for Americans.[44] A variety of non-federal organizations also support this approach, including the American Heart Association, the American Cancer Society and the American Diabetes Association. As such, the Mediterranean diet is a commonly accepted and healthful dietary pattern. A recent publication provides an update on the Mediterranean diet pyramid, which still includes at least 2 vegetables, 1 fruit, olive oil and breads or cereals at every main meal.[63] It is important to emphasize that the Predimed trial have shown that the Mediterranean diet is associated with decreased cardiovascular events without substantial weight loss.[64] These approaches promote pleasure of eating with specific food choices restricted only when based on scientific evidence.[64, 65] The concepts of moderation and proportionality are necessary components of a practical, action-oriented understanding of the total diet approach.[44] The total diet approach, with its emphasis on long term eating habits and a contextual approach that incorporates nutrient-rich foods, provides more useful information to guide long term food choices. This approach recommends to limit intakes of foods that are high in

saturated and trans fat so that the overall pattern of food and beverage intake meets needs without exceeding energy limits.[66] Labeling specific foods in an overly simplistic manner as “good food” and “bad food” is not only inconsistent with the total diet approach, but it can cause many people to abandon efforts to make dietary improvements.[44] Encouraged by many programs, Americans and Canadians should focus on sensible food choices instead of nutrient-dense foods and beverages, saturated and trans fat (solid fats), added sugars, sodium and alcohol food choices.[3, 44] Several indicators of nutrient quality have been summarized by the Academy[66]: the Nutrient Rich Food Index,[67] the profiling system proposed by the European Union,[68] the Overall Nutrient Quality Index,[69] and the “front-of–package rating system and symbols”.[70] All of these are to help the public understand how to make food and beverage choices within a global nutritional context avoiding an exaggerated focus on a single kind of food as being good or bad.[44]

According to the Academy of Nutrition and Dietetics, nutrition messages should focus on positive ways to make healthy food choices over time rather than strictly avoid individual foods. Energy density, defined as the amount of energy per unit of weight of a food or beverage should be considered.[71] However, studies suggest that increasing awareness and providing nutrition education would not be enough to change eating patterns.[72] Environmental factors modulation would be an interesting asset to include in a lifestyle program aiming at weight loss.

Environmental interventions

Even though lifestyle interventions are the most popular way to induce weight loss, it has also been shown that moderate environmental modifications can promote considerable weight loss.[43] In a literature review, Brian Wansink demonstrates that environmental factors are as important as food choices, if not more, when one’s goal is to lose weight or only to stop overeating.[72] In other words, someone would overeat, in part, because of the super-sized portions. We were taught to “clean our plate”,[73-75] then ignoring satiety signals. In a two-arm interventional study where soup bowls were designed to be automatically refilled, it has been shown that the group with specifically-designed bowls ate 73% more than the group with regular bowls.[76] Satiety is regulated in both, the short and long terms (within minutes to days later), either by sensorial, digestive or metabolic (hormonal) factors that are summarized in Table III.[77, 78] It is a long process to regain our capacity to accurately listen to inners cues, such as satiety.[79] In addition, it is somehow difficult to short-circuit habits by education. For these reasons, a potential solution by encouraging people to intervene on different environmental factors related to food consumption has been proposed.[72] For example, large serving containers can increase how much a person will eat by 15-45%.[80] These super-sized portions seem to suggest the “reasonable and appropriate” quantity to eat, out of conscious awareness of inner cues of satiety.[72] Tricks cited in Table IV could easily promote decreased food consumption, contributing to steadily reduced energy intake and weight loss.

Role of physical activity in weight loss

As discussed earlier, weight control may be simply explained by the tight balance between energy expenditure and energy intake. A positive energy balance will result in weight gain while an increase in energy expenditure (as increment amount of physical activity) will lead to weight lost. Then, general recommendations for weight reduction should focus on both hypo-caloric diet and exercise.[81] Keeping the imbalance theory in mind, an increase in energy expenditure without any change in regards to diet should result in a negative energy balance and thus induce weight loss. Unfortunately, this equation is more complicated in real life: many other factors influencing weight loss intervene. Interventions focusing only on energy expenditure with a training program showed only small or no effect on weight reduction.[82, 83] There are three major hypothesis to explain this paradox in a healthy but sedentary population: 1) weight loss might be compensated be an increase in energy intake following exercise; 2) a sustained decrease in resting metabolic rate may occur following weight loss; and 3) an overall reduction in spontaneous activity can happen during resting time of the day, while not exercising.[81]

Compensatory increase in energy intake is an important mechanism by which the actual weight loss may differ from the predicted weight loss. This phenomenon seems to be more related to women than men.[82] Following an extensive training program of 40 weeks, women were more likely to compensate energy expenditure by increased energy intake. On the contrary, men had a tendency to decrease their energy intake following an exercise program. Consequently, men experimented significant weight loss, but not women.[82] This compensatory pattern is also influenced by the amount of physical activity. In women, more calories spent per week were associated to higher compensatory energy intakes when compared to lower doses of exercise.[84] Thus, women who had practiced higher amount of physical activity lost half of the predicted weight.[84] Also, lean women are more affected by this compensatory increment in energy intake following exercise. They have a tendency to closely keep energy balance to zero.[85] Fortunately, obese women are more likely to achieve a negative energy balance following long term moderate exercise training when compared to lean women.[86]

The second hypothesis, involving a possible decrease in resting metabolic rate after exercise-induced weight loss, has been addressed in several studies and conclusions are still controversial. It has been reported that as long as body weight is maintained, there is no change in resting metabolic rate secondary to exercise.[81] However, the twin-study of Bouchard et al. highlighted the possible existence of exercise-induced metabolic adaptation.[81, 87] In this study, metabolic rate at rest measured following exercise intervention was generally lower than the one calculated from fat free mass.[87] Another study confirmed this data, suggesting that the body responds to a negative energy balance or weight loss by “energy preservation”.[88] This compensatory mechanism in energy expenditure occurs in

opposite ways regarding both weight gain or weight loss in order to maintain energy balance.[89] Apart from weight loss, physical activity induces other health benefits,[90] and moreover helps long-term maintenance of body weight loss.[91, 92] Even without any changes in body weight, significant changes in body composition arise with exercise. A significant reduction in body fat mass, mobilisation of adipose tissue and decrease in visceral adipose tissue is observed.[93-95] Even if physical activity is not the most efficient tool in weight reduction, exercise plays a major role in weight management. Regular physical activity shows greater impacts preventing weight gain and maintaining weight loss. On the other hand, it might be feasible to lose weight with exercise alone, but a huge amount of physical activity would be required.[4, 96] In the 2008 American College of Sport Medicine Position Stand, it was mentioned that an amount of >150 minutes/week of moderate physical activity is only associated with a modest weight loss (2-3kg). However, a higher amount of physical activity (>225-420 minutes/week) leads to greater weight loss (5-7.5 kg); clearly a dose-response exists. Additional benefits may be proportionally observed with additional amount of exercise.[96] Specific recommendations for physical activity in a context of weight management are described in Table V. For more concrete goal in terms of physical activity, pedometer may be used for a better motivation and adherence to a walking program (Table VI).[97] It has been reported that walking at least 7500 steps daily is associated with waist loss in patients with coronary artery disease.[98] Of importance, weight loss intervention should include diet management and behavioral modification in addition to physical activity intervention for a better efficacy.[4] According to the 2013 AHA/ACC/TOS Guideline for the Management of Overweight and Obesity in Adults, any short-term weight loss intervention should include diet modification, physical activity, and behavior therapy.[4] This would induce a weight loss up to 8 kg in 6 months if weekly onsite interventions are conducted by trained interventionists.[4] After the first year, a continuous bimonthly (or more frequent) intervention is associated with a larger weight loss than any other usual care or intervention.[4]

Behavior determinants of success

Most people are conscious of the importance of healthy diets and physical activity. As reported by the National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, most Americans do not meet the 2012 Dietary Guidelines for Americans (DGA): more than two third of adults reported not eating fruits or vegetables more than twice a day (67.5% and 73.7% respectively) and more than one third (36.2%) indicated no leisure-time physical activity.[99] Regardless of the theoretical basis, messages are more likely to result in healthy dietary and lifestyle changes when they are consistent with a globally balanced and moderate dietary pattern.[62] Information about behavior must be presented with sufficient details to provide patients with a broader understanding of issues and to determine whether it applies to their unique needs.[62] Simply providing information can sometimes be effective in promoting healthy behavior, but communications are often more

efficient when guided by healthy behavior-related theories and models. There is no best theory or models but analyses of dietary and physical activity data concluded that certain theoretical constructs (i.e. self-monitoring, prompting intervention formation, prompting goal setting, giving feedback and prompting review of behavioral goals) contribute to program effectiveness.[100] In order to optimize communications and educational programs, appropriate theories and models of factors related to human behavior such as the "Knowledge-Attitude-Beliefs", the Health Belief Model, the Transtheoretical Model, the Social Marketing, the Social Cognitive Theory, and the Socio-Ecological dimension, should be mastered and used.[44] The Institute of Medicine as well as the Center for Disease Control and Prevention recommend the SMART approach (Table VII), which is characterized by setting clear and precise objectives in order to be able to demonstrate a given achievement.[101, 102] With this approach, treatment objectives must be Specific, Measurable, Attainable, Relevant and Time Bound (SMART).

A cognitive strategy that people might use to find a balance between filling their immediate desires and adhering to their long-term goals is proposed. It is called the activation of compensatory beliefs (CBs). CBs are convictions that the negative impacts of a behavior can be compensated by the positive effects of another behavior (e.g. "I may eat this piece of cake; I'm going to the gym tonight, anyway").[103] Clinicians treating obesity should be sensitive to fluctuations in both motivational dimensions as they are likely to play a central role in determining long-term behavior and weight change.[104]

Comprehensive Lifestyle Intervention Programs

Put together, physical activity, diet and behavior modification should become a comprehensive lifestyle intervention program. Notably, one of the main recommendation from the obesity guidelines refers to patients entering into skills training to success with sustained lifestyle changes compatible with weight loss.[4] As it takes hard work to create and sustain new behaviors, the guidelines recommend a treatment plan of at least a year. Concretely, they suggest to start intensively for the first half of the year, by a minimum of 14 face to face sessions (group or individual) with a trained interventionist.[4] Obviously, access to such programs could be problematic for some patients and obesity guidelines also endorsed off-site programs using telephone or internet interaction.[4]

Current medical therapies for weight loss

When weight loss is not successfully achieved, it may become necessary to add alternative treatments. Individuals with a BMI ≥ 30 kg/m^2 or ≥ 27 kg/m^2 with at least one obesity-related comorbidity may be considered potential candidates for pharmacotherapy.[4] Available pharmacotherapies act either in the short term or the

long term while influencing the brain or the gut.[105, 106] Short-term therapies are all sympathomimetic agents that should not be used more than 12 consecutive weeks as they may produce insomnia, dry mouth, asthenia, constipation, and increase blood pressure and heart rate.[105] Available pharmacological agents are: Diethylpropion, Phentermine HCl, Benzphetamine and Phendimetrazine.[107] There are only three approved long-term therapies on the market in the United States: Orlistat, Lorcaserin and phentermine/topiramate combination.[107] Orlistat acts on the gut by inhibiting the intestinal digestion of fat. Lorcaserin works by activating serotonin 5-HT_{2C} receptors in the brain, then reducing fat and caloric intake.[105, 106] The last one is a combination of two molecules, phentermine and topiramate. The former is known to suppress appetite (sympathomimetic) while the latter is usually indicated to treat epilepsy and migraines.[105, 107] So far, these therapies seem to be relatively safe.[105-107]

Bariatric surgery is indicated when lifestyle and pharmaceutical interventions have failed inducing weight loss. Individuals presenting a BMI ≥ 40 kg/m^2 or ≥ 35 kg/m^2, with at least one obesity-related comorbidity, would be potential candidates for bariatric surgery.[4] Different techniques of bariatric surgery are currently available.[108, 109]

Differences between men and women

Obesity has a higher prevalence in women than in men in several countries.[25, 110] The gap is not so wide in USA: 36.8% of women over 20 years old are obese vs. 35.5% of men. Canadians population is less obese, with percentages of 23.5% and 27.6% respectively. Mexico has the greatest gap between both sexes as women are 34.5% obese and men, 24.2%. European countries tend to be less obese than North Americans, rarely exceeding 25% of obese individuals per sex. Also, it is well established that differences exist between men and women in terms of fat distribution.[25, 26] However, it is not obvious that same weight loss intervention would provide the same results for both sexes. Right from the start of adult years, men and women depicted different fat distribution.[26, 27] As men tend to gain weight around the waist (so-called android shape), women accumulate fat tissues around the thighs and buttocks, known as the gynoid shape.[25] Even if popular thoughts aim to get rid of those saddlebags, this subcutaneous fat tissue depot has not been linked with increased cardiovascular risks or diseases.[16] This way, one may assume that obese women depicting a gynoid shape would be protected on the long term vs. men regarding cardiovascular events. Unfortunately, it is not that simple. Menopause, which occurs around 50 years of age in most women,[111] has a deleterious impact on fat distribution as body shape of postmenopausal obese women will change to an android shape.[25] Men and postmenopausal women then become equal regarding cardiovascular disease risk.[25, 112] Indeed, this is one of the reasons explaining sex differences in targeted patients screening for lipids abnormalities.[3] Percentage of total body fat would be higher in obese postmenopausal women compared to same age obese men. Lean body mass

would be inversely correlated to change in total body fat mass and decrease significantly after menopause, which would contribute to a decreased basal metabolism rate as well as a declined in resting energy expenditure.[25] This decline would also gradually be encountered in aging men. Drastic hormonal changes that occur with menopause may lead to increased appetite and decreased intention or willingness to be physically active which would certainly contribute to a positive energy balance (more energy ingested than spent) and weight gain. Exercise is of paramount importance to improve energy expenditure and promote a negative energy balance to lose weight. A drawback could characterize postmenopausal women who exercise: they tend to compensate more, from a diet viewpoint, than men after exercising.[25] This may explain why women would not lose as much fat or weight as men for a given expense of energy. Differences between men and women are summarized in Table VIII. Suggestions discussed above (promising nutritional interventions and behaviors) are good for both sexes, regardless of age or hormonal status. Nevertheless, it is important to keep in mind that postmenopausal women are particularly at risk regarding their health if they are overweight, and they are also more limited in terms of weight loss than men.

Conclusion

Case number 1: Mr. Obe finally went to see his family doctor. His waist circumference was 102 cm and BMI was 32 kg/m^2. His doctor informed him that he now classified as “obese”. This sounded weird to the ears of this solid military man who trained all his life… before retirement, but now he had to admit it. That is what he needed to hear to trigger his willingness to really lose some weight. Keeping in mind the new guidelines for the prevention of cardiovascular disease, his doctor decides to order fasting lipid screening profile as well as fasting glycaemia and estimated glomerular filtration rate. His doctor encouraged him to start modifying his lifestyle and environment one step at a time and plan follow-ups regarding risk factor management.

Case number 2: Ms. Sity, who is willing to lose weight, knew that none of the diets she tried in the past worked permanently. At one point, she has always gotten the weight back, and sometimes more than she weighed before. Her doctor discouraged her to start another drastic hypocaloric diet, even if Ms Sity’s favorite actress succeeded in doing so, as testified in her fashion magazine. Another diet would just increase her long term risk of gaining weight. She was surprised to hear that diets are not the only part of the solution for a sustainable weight loss. Even more, her doctor told her that there are no “good or bad” foods, only healthy lifestyle. Actually, she realized she was pretty scared to discard any dietary plans she had ever known. On the other hand, she was ready and excited to open her mind to sensible food choice including her taste and preferences. To be ready to kick off her new lifestyle, they set a SMART objective together (Specific, Measurable, Attainable, Relevant and Time Bound) and organized follow ups for physical activity goals, and of course, progresses and encouragements.

An approach considering all the determinants of eating behavior and environmental factors seems to be the most promising intervention for sustainable weight loss. Even if postmenopausal women could reach their weight loss limits sooner than men of the same age, benefits on psychological and physical health are significant for both sexes. It is worth the efforts!

Acknowledgments

Jacinthe Leclerc is recipient of a studentship from the Fonds d'enseignement et de recherche – Laval University, Faculty of Pharmacy. Nadine Bonneville is recipient of a studentship from the Fonds de Recherche du Québec - Santé (FRQS). Audrey Auclair is recipient of a studentship from the Canadian Institute of Health Research. Marjorie Bastien is recipient of a studentship from the Société Québécoise d'Hypertension Artérielle. Marie-Eve Leblanc is supported by a grant from the Fondation de la Recherche en Sciences Infirmières du Québec and the Ministère de l'Éducation, des Loisirs et du Sports (MELS).

References

1. NIH/NHLBI. Clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults: executive summary. Expert Panel on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight in Adults. *The American journal of clinical nutrition*. 1998;68:899-917.

2. D.C. Lau, et al. Canadian clinical practice guidelines on the management and prevention of obesity in adultss and children. *CMJA*. 2007;176:S1-S13.

3. T. J. Anderson, et al. 2012 update of the canadian cardiovascular society guidelines for the diagnosis and treatment of dyslipidemia for the prevention of cardiovascular disease in the adult. *The Canadian journal of cardiology*. 2013;29:151-67.

4. M. D. Jensen, et al. 2013 AHA/ACC/TOS Guideline for the Management of Overweight and Obesity in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society. *Obesity*. 2013.

5. Marc-Andre Cornier, et al. Assessing Adiposity. *Circulation*. 2011.

6. Margot Schields, et al. Question de méthodologie en anthropométrie: taille et poids déclarés versus mesurés. 2008 Produit no 11-522-x au catalogue.

7. Centers for Disease Control And Prevention. About BMI for Adults. Accédé le February 18, 2013 au http://www.cdc.gov/healthyweight/assessing/bmi/adult_bmi/index.html.

8. R. Ross, et al. Does the relationship between waist circumference, morbidity and mortality depend on measurement protocol for waist circumference? *Obesity Reviews*. 2008;9:312-325.

9. L. Cloutier, et al. Le tour de taille: une mesure qui en dit long. *Perspective infirmière*. 2010;7:32-34.

10. Lawrence A. Leiter, et al. Cardiometabolic Risk in Canada: A Detailed Analysis and Position Paper by the Cardiometabolic Risk Working Group. *Canadian Journal of Cardiology*. 2011;27:e1-e33.

11. K. Alberti, et al. Metabolic syndrome-a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. *Diabetic Medicine: A Journal Of The British Diabetic Association*. 2006;23:469-480.

12. Rakesh M. Parikh, et al. Index of central obesity - A novel parameter. *Medical Hypotheses*. 2007;68:1272-1275.

13. Cora E. Lewis, et al. Mortality, health outcomes, and body mass index in the overweight range: a science advisory from the American Heart Association. *Circulation*. 2009;119:3263-3271.

14. P. Poirier, et al. Obesity and cardiovascular disease: pathophysiology, evaluation, and effect of weight loss: an update of the 1997 American Heart Association Scientific Statement on Obesity and Heart Disease from the Obesity Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. *Circulation*. 2006;113:898-918.

15. Shiriki K. Kumanyika, et al. Population-based prevention of obesity: the need for comprehensive promotion of healthful eating, physical activity, and energy balance: a scientific statement from American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention, Interdisciplinary Committee for Prevention (formerly the expert panel on population and prevention science). *Circulation*. 2008;118:428-464.

16. Jean-Pierre Després. Body fat distribution and risk of cardiovascular disease: an update. *Circulation*. 2012;126:1301-1313.

17. André Tchernof and Jean-Pierre Després. Pathophysiology of human visceral obesity: an update. *Physiological Reviews*. 2013;93:359-404.

18. Marie-Christine Pouliot, et al. Waist circumference and abdominal sagittal diameter: Best simple anthropometric indexes of abdominal visceral adipose tissue accumulation and related cardiovascular risk in men and women. *The American journal of cardiology*. 1994;73:460-468.

19. Lawrence De Koning, et al. Waist circumference and waist-to-hip ratio as predictors of cardiovascular events: meta-regression analysis of prospective studies. *European Heart Journal*. 2007;28:850-856.

20. I. Lemieux, et al. Hypertriglyceridemic waist: A marker of the atherogenic metabolic triad (hyperinsulinemia; hyperapolipoprotein B; small, dense LDL) in men? *Circulation*. 2000;102:179-184.

21. S. Czernichow, et al. Hypertriglyceridemic waist and 7.5-year prospective risk of cardiovascular disease in asymptomatic middle-aged men. *International Journal Of Obesity (2005)*. 2007;31:791-796.

22. László B. Tankó, et al. Enlarged waist combined with elevated triglycerides is a strong predictor of accelerated atherogenesis and related cardiovascular mortality in postmenopausal women. *Circulation*. 2005;111:1883-1890.

23. Benoit J. Arsenault, et al. The hypertriglyceridemic-waist phenotype and the risk of coronary artery disease: results from the EPIC-Norfolk prospective population study. *CMAJ: Canadian Medical Association Journal = Journal De L'association Medicale Canadienne*. 2010;182:1427-1432.

24. Fleur R. De Graaf, et al. Usefulness of hypertriglyceridemic waist phenotype in type 2 diabetes mellitus to predict the presence of coronary artery disease as assessed by computed tomographic coronary angiography. *The American journal of cardiology*. 2010;106:1747-1753.

25. J. C. Lovejoy and A. Sainsbury. Sex differences in obesity and the regulation of energy homeostasis. *Obes Rev*. 2009;10:154-67.

26. H. Kvist, et al. Total and visceral adipose-tissue volumes derived from measurements with computed tomography in adult men and women: predictive equations. *The American journal of clinical nutrition*. 1988;48:1351-1361.

27. K. Kotani, et al. Sexual dimorphism of age-related changes in whole-body fat distribution in the obese. *International Journal Of Obesity And Related Metabolic Disorders: Journal Of The International Association For The Study Of Obesity*. 1994;18:207-202.

28. S. Lemieux, et al. Are gender differences in cardiovascular disease risk factors explained by the level of visceral adipose tissue? *Diabetologia*. 1994;37:757-764.

29. A. Pascot, et al. Age-related increase in visceral adipose tissue and body fat and the metabolic risk profile of premenopausal women. *Diabetes care*. 1999;22:1471-1478.

30. S. Lemieux, et al. Anthropometric correlates to changes in visceral adipose tissue over 7 years in women. *International Journal Of Obesity And Related Metabolic Disorders: Journal Of The International Association For The Study Of Obesity*. 1996;20:618-624.

31. S. Lemieux, et al. Seven-year changes in body fat and visceral adipose tissue in women. Association with indexes of plasma glucose-insulin homeostasis. *Diabetes care*. 1996;19:983-991.

32. G. Enzi, et al. Subcutaneous and visceral fat distribution according to sex, age, and overweight, evaluated by computed tomography. *The American journal of clinical nutrition*. 1986;44:739-746.

33. C. Bouchard, et al. The response to long-term overfeeding in identical twins. *The New England journal of medicine*. 1990;322:1477-1482.

34. Us Department of Health and Human Services. Us Department of Agriculture. Dietary Guidelines for Americans. . 2010. Accédé le February 21, 2013 au http://health.gov/dietaryguidelines/dga2010/dietaryguidelines2010.pdf.

35. G. D. Foster, et al. What is a reasonable weight loss? Patients' expectations and evaluations of obesity treatment outcomes. *J Consult Clin Psychol*. 1997;65:79-85.

36. Us Department of Health and Human Services/Nih. Your Guide to Lowering Blood Pressure. 2003. Accédé le February 21, 2013 au http://www.nhlbi.nih.gov/health/public/heart/hbp/hbp_low/hbp_low.pdf.

37. R. Kausman and T. Bruere. If not dieting, now what? *Aust Fam Physician*. 2006;35:572-5.

38. N.J. Bosomworth. The downside of weight loss. *Canadian Family Physician*. 2012;58:571-523.

39. S.A. Shapses and D. Sukumar. Bone Metabolism in Obesity and Weight Loss. *The annual review of Nutrition*. 2012;32:287-309.

40. T. Mann, et al. Medicare's search for effective obesity treatments: diets are not the answer. *The American psychologist*. 2007;62:220-33.

41. H. Truby, et al. Randomised controlled trial of four commercial weight loss programmes in the UK: initial findings from the BBC "diet trials". *Bmj*. 2006;332:1309-14.

42. M Applebaum. Why diets fail-Expert Diet Advice as a Cause of Diet Failure. *American Psychologist*. 2008:200-202.

43. K. Casazza, et al. Myths, presumptions, and facts about obesity. *The New England journal of medicine*. 2013;368:2236-7.

44. J. H. Freeland-Graves and S. Nitzke. Position of the academy of nutrition and dietetics: total diet approach to healthy eating. *J Acad Nutr Diet*. 2013;113:307-17.

45. B. Wansink. Position of the American Dietetic Association: food and nutrition misinformation. *J Am Diet Assoc*. 2006;106:601-7.

46. S. L. Thomas, et al. "They all work...when you stick to them": a qualitative investigation of dieting, weight loss, and physical exercise, in obese individuals. *Nutr J*. 2008;7:1475-2891.

47. T. Maclaren. *Messages for the masses: food and nutrition issues on television*: J Am Diet Assoc. 1997 Jul;97(7):733-4.

48. M. J. Devlin, et al. Obesity: what mental health professionals need to know. *Am J Psychiatry*. 2000;157:854-66.

49. S. Gilman. *Some weighty thoughts on dieting and epidemics*: Lancet. 2008 May 3;371(9623):1498-9.

50. U. Gorman. Some ethical issues raised by personalized nutrition. *Genes Nutr*. 2007;2:55-8.

51. L.G. Pelletier, et al. Can self-determination help protect women againts sociocultural influences about body image and reduce their risk of experiencing bulimic symptoms? . *Journal of Social and Clinical Psychology*. 2004;23:66-88.

52. H. J. Alberts, et al. Dealing with problematic eating behaviour. The effects of a mindfulness-based intervention on eating behaviour, food cravings, dichotomous thinking and body image concern. *Appetite*. 2012;58:847-51.

53. W. H. Zywiak, et al. Relapse research and the Reasons for Drinking Questionnaire: a factor analysis of Marlatt's relapse taxonomy. *Addiction*. 1996;91:S121-30.

54. Lawrence J. Appel, et al. Dietary Approaches to Prevent and Treat Hypertension: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Hypertension*. 2006;47:296-308.

55. K. D. Hall, et al. Quantification of the effect of energy imbalance on bodyweight. *Lancet*. 2011;378:826-37.

56. A. Tremblay, et al. Adaptive thermogenesis can make a difference in the ability of obese individuals to lose body weight. *Int J Obes (Lond)*. 2013;37:759-64.

57. A. Tremblay, et al. Adaptive thermogenesis can make a difference in the ability of obese individuals to lose body weight. *Int J Obes*. 2012;31:124.

58. B. Van Ommen. Personalized nutrition from a health perspective: luxury or necessity? *Genes Nutr*. 2007;2:3-4.

59. I. R. Contento. Nutrition education: linking research, theory, and practice. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2008;1:176-9.

60. R. Shepherd. Social determinants of food choice. *Proc Nutr Soc*. 1999;58:807-12.

61. J. Sobal and C. A. Bisogni. Constructing food choice decisions. *Ann Behav Med*. 2009;38:009-9124.

62. Academy of Nutrition And Dietetics. Practice Paper of the Academy of Nutrition and Dietetics: Communicating accurate food and nutrition information. . *J Acad Nutr Diet*. 2012:759-767.

63. A. Bach-Faig, et al. Mediterranean diet pyramid today. Science and cultural updates. *Public Health Nutr*. 2011;14:2274-84.

64. R. Estruch, et al. Primary Prevention of Cardiovascular Disease with a Mediterranean Diet. *N Engl J Med*. 2013.

65. American Diabetes Association. Nutrition Recommendations and Interventions for Diabetes: a position statement of the American Diabetes Association. *Diabetes care*. 2007;30:S48-65.

66. J. Pennington, et al. Practice paper of the American dietetic association: nutrient density: meeting nutrient goals within calorie needs. *J Am Diet Assoc*. 2007;107:860-9.

67. A. Drewnowski. Defining nutrient density: development and validation of the nutrient rich foods index. *J Am Coll Nutr*. 2009;28:421S-426S.

68. J. Trichterborn, et al. Nutrient profiling and food label claims: evaluation of dairy products in three major European countries. *Eur J Clin Nutr*. 2011;65:1032-8.

69. D. L. Katz, et al. The stratification of foods on the basis of overall nutritional quality: the overall nutritional quality index. *Am J Health Promot*. 2009;24:133-43.

70. Institute Of Medecine. Front-of-package nutrition rating system and symbols. . Accédé le September 17, 2012 au http://www.iom.edu/Reports/2011/Front-of-Package-Nutrition-Rating-Systems-and-Symbols-Promoting-Healthier-Choices.aspx.

71. R. Perez-Escamilla, et al. Dietary energy density and body weight in adults and children: a systematic review. *J Acad Nutr Diet*. 2012;112:671-84.

72. B. Wansink. From mindless eating to mindlessly eating better. *Physiol Behav*. 2010;100:454-63.

73. Siegel Ps. The repetitive element in the diet. *The American journal of clinical nutrition*. 1957;5:162-4.

74. Leann Lipps Birch, et al. “Clean up your plate”: Effects of child feeding practices on the conditioning of meal size. *Learning and Motivation*. 1987;18:301-317.

75. B. Wansink, et al. Consequences of belonging to the “clean plate club”. *Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine*. 2008;162:994-995.

76. B. Wansink, et al. Bottomless bowls: why visual cues of portion size may influence intake. *Obes Res*. 2005;13:93-100.

77. J. E. Blundell and R. J. Stubbs. High and low carbohydrate and fat intakes: limits imposed by appetite and palatability and their implications for energy balance. *Eur J Clin Nutr*. 1999;53 Suppl 1:S148-65.

78. F Daddoun and M. Romon. Régulation physiologique du comportement alimentaire. *Cah Nutr Diét*. 2004;39:422-428.

79. S. L. Johnson. Improving Preschoolers' self-regulation of energy intake. *Pediatrics*. 2000;106:1429-35.

80. B. Wansink. *Mindless eating - why we eat more than we think*. New York; 2006.

81. D. M. Thomas, et al. Why do individuals not lose more weight from an exercise intervention at a defined dose? An energy balance analysis. *Obes Rev*. 2012;13:835-47.

82. K. R. Westerterp, et al. Long-term effect of physical activity on energy balance and body composition. *Br J Nutr*. 1992;68:21-30.

83. C. A. Slentz, et al. Effects of the amount of exercise on body weight, body composition, and measures of central obesity: STRRIDE--a randomized controlled study. *Archives of internal medicine*. 2004;164:31-9.

84. T. S. Church, et al. Changes in weight, waist circumference and compensatory responses with different doses of exercise among sedentary, overweight postmenopausal women. *PLoS One*. 2009;4:e4515.

85. R. Woo and F. X. Pi-Sunyer. Effect of increased physical activity on voluntary intake in lean women. *Metabolism*. 1985;34:836-41.

86. R. Woo, et al. Voluntary food intake during prolonged exercise in obese women. *The American journal of clinical nutrition*. 1982;36:478-84.

87. C. Bouchard, et al. The response to exercise with constant energy intake in identical twins. *Obes Res*. 1994;2:400-10.

88. E. Doucet, et al. Evidence for the existence of adaptive thermogenesis during weight loss. *Br J Nutr*. 2001;85:715-23.

89. R. L. Leibel, et al. Changes in energy expenditure resulting from altered body weight. *The New England journal of medicine*. 1995;332:621-8.

90. P. D. Thompson, et al. Exercise and physical activity in the prevention and treatment of atherosclerotic cardiovascular disease: a statement from the Council on Clinical Cardiology (Subcommittee on Exercise, Rehabilitation, and Prevention) and the Council on Nutrition, Physical Activity, and

Metabolism (Subcommittee on Physical Activity). *Circulation*. 2003;107:3109-3116.

91. S. Kayman, et al. Maintenance and relapse after weight loss in women: behavioral aspects. *The American journal of clinical nutrition*. 1990;52:800-7.

92. R. R. Wing and J. O. Hill. Successful weight loss maintenance. *Annu Rev Nutr*. 2001;21:323-41.

93. L. M. Redman, et al. Effect of calorie restriction with or without exercise on body composition and fat distribution. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2007;92:865-72.

94. J. P. Despres, et al. Loss of abdominal fat and metabolic response to exercise training in obese women. *Am J Physiol*. 1991;261:E159-67.

95. S. Lee, et al. Exercise without weight loss is an effective strategy for obesity reduction in obese individuals with and without Type 2 diabetes. *J Appl Physiol*. 2005;99:1220-5.

96. J. E. Donnelly, et al. American College of Sports Medicine Position Stand. Appropriate physical activity intervention strategies for weight loss and prevention of weight regain for adults. *Medicine and science in sports and exercise*. 2009;41:459-71.

97. American College of Sports Medicine (Acsm). Selecting and Effectively Using a Walking Program. 2011. Accédé le 14-Nov-2013 au http://www.acsm.org/docs/brochures/selecting-and-effectively-using-a-walking-program.pdf.

98. J. Houle, et al. Daily steps threshold to improve cardiovascular disease risk factors during the year after an acute coronary syndrome. *Journal of cardiopulmonary rehabilitation and prevention*. 2013;33:406-10.

99. National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion. Nutrition and physical activity: helping people choose healthy eating and active living. Accédé le September 17, 2012 au http://www.cdc.gov/chronicdisease/resources/publications/aag/pdf/2011/Nutrition-and-Phys-Activity-AAG_WEB_PDF.pdf.

100. S. Michie, et al. Effective techniques in healthy eating and physical activity interventions: a meta-regression. *Health psychology : official journal of the Division of Health Psychology, American Psychological Association*. 2009;28:690-701.

101. Institute of Medecine (Iom). SMART Objectives. Accédé le January 11, 2013 au http://www.iom.edu/About-IOM/Making-a-Difference/Community-

Outreach/~/media/Files/About%20the%20IOM/SmartBites/Planning/P1%20SMART%20Objectives.ashx.

102. Center for Disease Control And Prevention. Develop SMART Objectives. 2012. Accédé le 14-Nov-2013 au http://www.cdc.gov/phcommunities/resourcekit/evaluate/smart_objectives.html.

103. P. Miquelon, et al. Motivation and goal attainment. The role of compensatory beliefs. *Appetite*. 2012;58:608-15.

104. S. Stotland, et al. Positive and negative dimensions of weight control motivation. *Eat Behav*. 2012;13:20-6.

105. G. A. Bray and D. H. Ryan. Medical therapy for the patient with obesity. *Circulation*. 2012;125:1695-703.

106. Paul Poirier. Weight Loss Drugs and Cardiovascular Risks. *Current Cardiovascular Risk Reports*. 2010;5:138-44.

107. Food and Drug Administration. FDA Approved Drug Products. 2013. Accédé le 08-Nov-2013 au http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm.

108. Me. Leblanc, et al. La chirurgie bariatrique. *Perspective infirmière*. 2013;10:32-5.

109. Paul Poirier, et al. Bariatric Surgery and Cardiovascular Risk Factors: A Scientific Statement From The American Heart Association. *Circulation*. 2011:1-19.

110. International Obesity Task Force. Obesity prevalence worlwide. Accédé le February 19, 2013 au http://www.iaso.org/iotf/obesity/.

111. K. Rodstrom, et al. Evidence for a secular trend in menopausal age: a population study of women in Gothenburg. *Menopause*. 2003;10:538-43.

112. J. R. Guthrie, et al. Central abdominal fat and endogenous hormones during the menopausal transition. *Fertil Steril*. 2003;79:1335-40.

113. K. S. Weston, et al. High-intensity interval training in patients with lifestyle-induced cardiometabolic disease: a systematic review and meta-analysis. *Br J Sports Med*. 2013.

114. American College of Sports Medicine. *ACSM's Guildelines for Exercise Testing and Prescription, 9th edition*. Baltimore, MD; 2014.

115. D. M. Thomas, et al. Why do individuals not lose more weight from an exercise intervention at a defined dose? An energy balance analysis. *Obes Rev*. 2012;13:835-47.

116. C. Tudor-Locke and D. R. Bassett, Jr. How many steps/day are enough? Preliminary pedometer indices for public health. *Sports Med*. 2004;34:1-8.

Table I. Normal values of adiposity measures

Measures	**Normal values**
Body mass index (BMI)	Underweight: < 18,5kg/m^2 Normal weight: 18,5 to 24,9kg/m^2 Overweight: 25,0 to 29,9 kg/m^2 Obesity: ≥ 30,0 kg/m^2
Waist circumference (WC)	Women: < 88 cm Men: < 102 cm
Waist-to-hip ratio	Women: < 0,85 Men: < 0,90
Waist-to-height ratio	Women: < 0,51 to 0,58 Men: < 0,47 to 0,54

BMI : Body mass index; WC : Waist circumference

Source: American Heart Association[5] and Center for Disease Control and Prevention.[7]

Table II. Impacts of intentional weight loss

Weight loss	Results	Effects
Positives outcomes	↓ Blood pressure ↑ Lipid profile ↑ Glucose tolerance ↑ Mobility ↑ Exercise tolerance	↓ Coronary diseases ↓ Stroke and type 2 diabetes ↓ Invalidity ↑ Quality of life ↓ Mortality
Negatives outcomes	↓ Muscular mass ↓ Bone density ↑ Biliary stones	↑ Falls and fractures ↑ Mortality and quality of life if too many falls and fractures

↑: increase; ↓: decrease

Table III. Factors signaling satiety

Signals	**Factors**	**Impact on food intake** ↑ = delays satiety ↓ = promotes early satiety	
		Short term (minutes to 5 hours)	Long term (days)
Sensitive	Aspect, taste, smell and texture of food	↑ : if food is good, determined by previous food experiences	N/A
Digestive	Gastric distension	↓ : when food enters the stomach by stimulation of mechanoreceptors and then signaling through vagus nerve	N/A
	Oxydation of nutrients	↑ : when glucose utilisation and lipid oxidation are reduced, then promoting ATP production	N/A
Hormonal	Cholecystokinin (CCK)	↓ : when lipids and proteins enter intestinal lumen and then signaling through vagus nerve	N/A
	Insulin	↓ : when glucose enters portal circulation	↓ : as levels correlate with adiposity
	Peptide YY	↓ : when food enters gastrointestinal tract and then signaling to hypothalamus	N/A
	Leptin	N/A	↓ : as levels correlate with adiposity and then signaling to hypothalamus
	Ghrelin	N/A	↑ : as levels inversely correlate with adiposity, and acting against leptin in hypothalamus

Peptide YY (or PYY 3-36); ↑ : delays satiety; ↓: promotes early satiety

Source: Adapted from Daddoun F et al.[78]

Table IV. Simple environnemental interventions

Environmental factors	Rationality
1. Use smaller plates (9.5-inch instead of 12.5-inch for example)	
2. Use tall and narrow glasses instead of short and wide ones	To reduce serving sizes, but still creating the illusion of quantity
3. Replace large spoons by smaller ones	
4. Place healthier food in front of the refrigerator	"Out of sight, out of mind!" To reduce the hunger for less healthy food (hidden in the back of the refrigerator)

Source : Adapted from Wansink B. [72]

Table V: Recommendations for physical activity

Strategies	Advantages	Disadvantages	Recommendation
Continuous moderate exercise training - CMET (i.e. walking, cycling, or other cardiovascular activity involving large muscle groups)	Cardiovascular gain Easy access Low cost Cycling: Low impact on joints	High amount is necessary for weight management Walking: Pedometer: limited validity with increased BMI High impact on joints	**Cardiovascular benefit** Minimum 30 min of moderate intensity most days of the week - 5 to 7 days per week (i.e. 150 min/week) -40-60% of maximal capacity (or at an intensity were patients can talk) -10 000 steps/day -Exercise can be fractionated in bout of 10 min **Weight maintenance** Progressively increase the amount of physical activity to 60 min of moderate intensity most days of the week - 5 to 7 days per week (i.e. 300 min/week) -40-60% of maximal capacity (or at an intensity were patients can talk) -15 000 steps/day **Higher intensity are associated with increased benefits
	Almost double cardiorespiratory	Supervisor may be needed to improve	**Cardiovascular benefit** Frequency : 3 times/week

Strategies	Advantages	Disadvantages	Recommendation
High intensity interval training	fitness gain compared to CMET Time efficient More cardiometabolic risk factors benefits compared to CMET Increase enjoyment of physical activity participation	accuracy of the intensity No evidence of increased injuries or cardiac events Impact on weight management unknown	Duration : 40 min Modality : Treadmill/hill, cycle ergometer (increasing watts, speed or incline) Intensity Interval : 4 x 4 min intervals at 85–95% of maximal capacity Split by 3 x 3 min active recovery at 70% of maximal capacity Warm-up 10 min at 60% of maximal capacity Cool-down 5 min at 50% of maximal capacity
Resistance training	Increases fat-free mass when used alone or in combination with weight loss from diet restrictions. Improvement in cardiovascular, diabetes mellitus and other chronic disease risk factors	Do not seem to be effective for weight reduction Not associated with increase in resting metabolic rate No evidence currently exists for prevention of weight regain after weight loss	• Frequency: 2 to 3 times/week (separated by at least 48 hrs for the same group of muscles) • Volume: 2 to 4 sets of 8 to 12 repetitions with rest of 2 to 3 min between sets. • Intensity: 60 to 70% of maximal intensity for novice and intermediate, >80% for experimented Multi joint exercises involving more than one group of muscles and agonist/antagonist muscle groups are recommended

CMET: Continuous moderate exercise training

Source : BMJ Publishing Group Ltd[113], ACSM's Guidelines for Exercise testing and prescription[114], John Wiley and Sons[115], BioMed Central Ltd (adapted).[116]

Table VI. Start using a pedometer

1. Calculate your baseline	Wear a pedometer for 1 day (A. choosing a day that represents your weekly routine or B. wearing it for 2 week days and 1 weekend day, sum up the amount of steps for the three days and divide by 3 for the daily average) Ex. A.: **4,500** steps Ex. B.: 3,000 + 5,000 + 4200 = 12200; 12200/3 = **4067** steps daily.	Number of steps vs. activity level 0-5000……Sedentary 5000-7499……....Low active 7500-9999..Somewhat active 10000-12500…….Active ≥ 12500…….Highly active
2. Increase by 1000 steps daily every two weeks until 10000 is reached	Wear the pedometer every day, and keep a log of daily steps on a calendar.	Every step count: working, cleaning the house, or enjoying the outdoor. *Parking your car farther in the grocery or workplace parking lot could be an easy but effective way to quantify and increase your daily steps!
3. Make and keep walking interesting	Try different routes Walk with a dog (yours or your neighbor's) Vary the walking pace Listen to your favorite music Invite friends Track progresses in a daily log (and compare with your friends for some challenge!)	

Source : Adapted from BioMed Central[116]

Table VII. SMART approach

SMART	Examples	Patients' perspective
Specific	"What am I going to do/get?"	"I need to lose 5% of my actual weight (5 kg)." "I will include physical activity in daily routine (pedometer)."
Measurable	"Can I measure it?"	"My weight is 100 kg at the moment. My first targeted weight is 95 kg." "I will take a 30 minutes' walk daily, 5 days a week in order to reach 10 000 steps daily."
Attainable	"Can I reach my objective with the resources available?"	"My doctor is ready to help me, as well as the clinic's nurse. They also referred me to a nutrition counselling. I feel supported."
Relevant	"Will this objective help me?"	"My doctor told me I am classified as "obese" and my cholesterol is high. To lose extra kilograms would reduce my cardiovascular risk." "Physical activity will help me feeling better, I wish I could play with my 2 years old grandchildren!"
Time Bound	"When will I accomplish this objective?"	"As a safe weight loss should not exceed 0.5-1 kg per week so my target is to lose 7.5 kg in 10-20 weeks. My target date is the 31st of August." "I am starting doing exercise to accomplish my objective."

Source: Adapted from the Center for Disease Control and Prevention[102]

Table VIII. Differences between men and women

Differences	Men	Women	
		Before menopause	After menopause
Fat mass distribution	Visceral/abdominal (android)	Mostly sub-cutaneous gluteo-femoral (gynoid)	Increased Visceral/Abdominal
CVD risk with fat mass distribution	↑	↓	↑
Prevalence of obesity	↓	↑	↑
Appetite			↑
Intention to be physically active			↓
Resting Energy expenditure	↑	↓	↓
Decline with age of resting Energy expenditure	↓	↑	
Effect of physical training on weight	↑	↓	↓
Dietary compensation after exercise	↓	↑	↑

CVD: Cardiovascular disease

Source: Adapted from Lovejoy JC et al.[25]

Annexe B. Article « *Determinants of improvement in left ventricular diastolic function following a 1-year lifestyle modification program in abdominally obese men with features of the metabolic syndrome* »

Article publié dans *Metabolic Syndrome and Related Disorders*, 2016; 14 (10); 483-491.

Determinants of improvement in left ventricular diastolic function following a 1-year lifestyle modification program in abdominally obese men with features of the metabolic syndrome

Leclerc J, RN, MSc[1,2], Arsenault M, MD[1,4], Després JP, PhD, FAHA[1,3], Brassard P, PhD[1,3], Gaudreault V, MD, PhD, FRCPC[1,2], Bergeron J, MD, MSc, FRCPC, FAHA[4,5], Alméras N, PhD[1,4], Tremblay A, PhD[3], Auclair A, PhD[1,2], Ross MK, MD[1,4,6], Denault-Bissonnette S, MD[1,4,5], and Poirier P, MD, PhD, FRCPC, FACC, FAHA[1,2]

[1] Centre de recherche, Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec, Québec, Canada
[2] Faculté de Pharmacie, Université Laval, Québec, Canada
[3] Département de kinésiologie, Faculté de médecine, Université Laval, Québec, Canada
[4] Faculté de médecine, Université Laval, Québec, Canada
[5] Centre Hospitalier Universitaire de Québec - Université Laval, Québec, Canada
[6] Centre Hospitalier de Lévis, Québec, Québec, Canada

Short title: Diastolic dysfunction and exercise in metabolic syndrome

Words count: abstract 246, manuscript, 2840 words

Keywords: Lifestyle intervention, exercise, metabolic syndrome, left ventricular diastolic dysfunction

List of abbreviations: MetS (Metabolic syndrome); LVDD (left ventricular diastolic dysfunction); DEXA (dual energy X-ray absorptiometry); HRV (heart rate variability); WC (waist circumference); BMI (body mass index); BP (blood pressure); OGTT (oral glucose tolerance test); AUC (Area under the curve); HOMA-IR (Homeostasis model assessment of insulin resistance); CT (computed tomography); pNN50 (daytime proportion of mean successive RR interval differences greater than 50 ms);

Corresponding author:
Paul Poirier MD, PhD, FRCPC, FACC, FAHA
Professor/Laval University Faculty of Pharmacy
Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec
2725 Chemin Sainte-Foy, Quebec, QC, Canada, G1V 4G5
Phone: 418-656-4767, Fax: 418-656-4581
E-mail: paul.poirier@criucpq.ulaval.ca

Abstract

Background: Abdominal obesity and presence of the metabolic syndrome (MetS) are associated with cardiac abnormalities. Among those, left ventricular diastolic dysfunction (LVDD) is the most frequently encountered in clinical practice. Few studies evaluated the reversibility of LVDD by an approach promoting lifestyle modifications in abdominally obese subjects with MetS.

Methods: We assessed the impact of a 1-year lifestyle modification program combining nutritional and physical activity counseling on LVDD and metabolic profile of abdominally obese men with MetS. Echocardiograms, oral glucose tolerance test, lipids profile, dual energy X-ray absorptiometry (DEXA), computed tomography scans (visceral obesity assessment), heart rate variability (HRV) as well as maximal and submaximal exercise tests were performed in participants before and after a 1-year program combining healthy eating and a physical activity/exercise program.

Results: Fifty-one abdominally obese men participated in this study. At baseline, 86% of the participants had LVDD ($n = 44$). After the 1-year program, LVDD improved in 57% of participants ($n = 29$, $p < 0.0001$). All metabolic, adiposity and exercise tolerance measures improved from baseline ($p < 0.0001$) but were not associated with improvement in LVDD. Participants who improved LVDD had better exercise performance at baseline. Exercise tolerance during the submaximal exercise test, parasympathetic cardiac autonomic activity and fasting insulin predicted 50% of LVDD improvements.

Conclusions: There was a significant improvement in LVDD after a 1-year lifestyle intervention program in abdominally obese men with MetS, such an improvement being associated with increased exercise tolerance, enhanced HRV and reduced insulin levels.

Introduction

It is well known that lifestyle modifications can have positive impacts on many cardiovascular risk factors.[354] Visceral obesity, characterized by an excess accumulation of fat tissue in the abdominal cavity, exposes patients to a higher risk of cardiovascular diseases[88, 355] and is also a key feature of the metabolic syndrome (MetS).[88] Obesity is associated with cardiac dysfunctions and cardiac remodeling[47, 356, 357] as well as with decreased heart rate variability (HRV).[358] Left ventricular diastolic dysfunction (LVDD) represents an early sign of cardiac dysfunction in obesity[47] and could be the precursor of congestive heart failure, arrhythmias, poorer quality of life and eventually death[359] as it is a predictor of fatal cardiovascular events.[360]

Studies have suggested that LVDD could be reversible following pharmacological or surgical interventions.[357, 361-364] However, few data are available regarding the reversibility of LVDD following a lifestyle modification program, including healthier nutritional habits and increased physical activity among subjects with features of the MetS, as well as assessing body composition, HRV and different stages of LVDD. Although it has been reported that LVDD may limit exercise capacity in well-controlled patients with type 2 diabetes[365] and that an aerobic exercise training program may reverse LVDD in these patients,[364] the links between LVDD and exercise capacity and the determinants of LVDD reversibility after a comprehensive non pharmacological approach consisting of a healthy eating, physical activity/exercise program in MetS are unknown. The present study aims to evaluate the impact of a lifestyle modification program on the reversibility of LVDD in participants with the MetS and explore the factors potentially associated with improved LVDD. We tested the hypothesis that the participants' LVDD would improve after the 1-year program and that changes in some of the metabolic risk variables and HRV would be associated with the improvement in LVDD.

Methods

Study design

A subgroup of 51 men, aged between 30 and 65 years, presenting abdominal obesity [waist circumference (WC) ≥ 90 cm], triglyceride levels ≥ 1.7 mmol/l and/or HDL-cholesterol < 1.03 mmol/l, who participated in a 1-year lifestyle modification program (the "SYNERGIE" study[366]) underwent echocardiography and 24-h Holter monitoring. Participants with type 2 diabetes, body mass index (BMI) values < 25 or > 40 kg/m^2, or taking medication targeting glucose, lipid metabolism, or blood pressure (BP) were excluded. Written informed consent was obtained from all participants before their inclusion in the study. Participants were individually counseled once every 2 weeks during the first 4 months of management with subsequent monthly visits to improve their nutritional and physical activity/exercise habits. Details regarding the intervention have been published elsewhere.[366-370] The

study was approved by both the Medical Ethics Committee of *Université Laval* and the *Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec*.

Echocardiography and 24-h Holter monitoring

Echocardiograms were performed according to the recommendations of the American Heart Association and the American Society of Echocardiography[371] using a commercial ultrasound system (Sonos 5500; Hewlet Packard, Andover, Massachusetts). Transmitral and pulmonary Doppler measurements with and without the Valsalva manoeuver were performed to diagnose LVDD at baseline and after 1-year follow-up, as previously published.[372] LVDD was graded as follows based on pulsed E and A wave mitral flow. Specifically, Grade 1 LVDD was based on: E/A ratio < 1, Grade 2: E/A ratio ≥1 but < 2 at rest and < 1 after Valsalva manoeuver, and Grade 3: resting E/A ratio > 2. After the 1-year intervention, participants were classified as "Improved" or "Not Improved" LVDD vs. baseline values. Improvements at 1-year compared to baseline were considered as follows: 1) from abnormal to normal left ventricular diastolic function, 2) improvements in inter LVDD grades (ex.: from grade 2 to grade 1), or 3) maintenance of normal left ventricular diastolic function throughout the study. Sizes of the left atrium and left ventricle were also measured, but reported as unindexed because of limited validity in obesity.[373] HRV was calculated from a 24-h Holter monitoring system (Del Mar Medical Systems, Irvine, California, USA) as previously described.[374]

Oral glucose tolerance test and lipid profile

Participants underwent an oral glucose tolerance test (OGTT) and lipid profile after a 12-hour fast.[366-370] Plasma glucose and insulin were respectively analyzed enzymatically and by a radioimmunoassay.[375, 376] Areas under the curve (AUC) for glucose and insulin were calculated by the trapezoid method between 0 and 180 minutes. Homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR) was calculated from fasting glucose and insulin values.[377]

Bruce treadmill protocol

All participants underwent a maximal treadmill exercise test using the Bruce protocol (Q65 treadmill, Quinton Instrument Co., Bothel, Washington).[378, 379] Participation was terminated at the point of exhaustion. During exercise testing, BP was measured noninvasively with an automated sphygmomanometer equipped with a headphone circuit option (Model 412. Quinton Instrument Co., Bothell, WA). During the test, participants were regularly shown a validated Borg perceived effort scale to assess their exertion level.[380] The same cardiologist supervised all test at baseline and after 1-year follow-up.

Submaximal exercise test

Participants also underwent a submaximal exercise test using a treadmill with gas exchange analyses on a breath-by-breath basis (TMX 425 treadmill, Trackmaster, Newton, KS; QuarkB2 monitor, Cosmed, Rome, Italy). The protocol of this test was conducted as previously described[367] and participants were regularly shown a validated Borg perceived effort scale to assess their exertion level.[380]

Computed tomography, dual energy X-ray absorptiometry and anthropometric measurements

Computed tomography (CT) scans were performed on a HiSpeed CT/i (General Electric, Milwaukee, USA) as previously described.[381, 382] With their arms stretched above their head, participants were examined in the supine position. Cross-sectional areas of visceral adipose tissue (VAT) were measured between L2-L3 and L4-L5. Data expressed in cm^3 are means of L2-L3 and L4-L5 measurements multiplied by the distance separating the 2 slices.[369] Body weight in kg was assessed by dual energy X-ray absorptiometry (DEXA) (LUNAR Protigy; General Electric, Madison, WI). Height and WC were measured according to standardized procedures.[383, 384]

Statistical analyses

Data are presented as means ± standard deviations (SD) unless specified otherwise. Unpaired t-tests were performed to compare groups of men at baseline and after the 1-year intervention. Groups were defined according to their improvement or non-improvement in LVDD after the 1-year lifestyle intervention. Paired t-tests were then performed within each group and the whole sample to determine if changes in targeted variables were significant. Finally, unpaired t-test was performed to assess changes (deltas) of each targeted variables between groups. Pearson correlations evaluated relationship between changes in targeted variables and improvements in LVDD and E/A ratio. Univariate and multivariate analyses were adjusted for the age of participants at baseline. Stepwise multiple linear regression models were used to assess predictors of E/A ratio improvement. The final model included the following variables (deltas): exertion assessment at the 2nd stage of the submaximal test, fasting insulin, total abdominal adipose tissue volume and the daytime proportion of mean successive RR interval differences greater than 50 ms (pNN50). The significance level was set at $p < 0.05$. All analyses were performed with the software SAS version 9.4 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA).

Results

Baseline characteristics and echocardiograms measures of the 51 participants classified on the basis of improvement of LVDD after the intervention are presented in Table 1 and Table 2. Eighty-six percent of participants (n = 44) had LVDD before the lifestyle intervention: 2 with undetermined grade, 18 with grade 1 and 24 with grade 2 LVDD. E/A ratio was significantly higher for normal vs. abnormal LVDD at baseline (respectively 1.76 ± 0.46 and 1.19 ± 0.37, p = 0.0005). Left atrial size, LV diastolic diameter and LV ejection fraction were normal in all groups, without any statistically significant differences. Tissue Doppler measurements were normal but highly variable between subjects, therefore there was no statistical difference between groups (data not shown). After the program, 57% of patients showed an improvement in left ventricular diastolic function (n = 29/51; $p < 0.0001$; Figure 1a, 1b, and 2). Five participants showed a deterioration of their left ventricular diastolic function through the study i.e. 4 went from grade 1 to grade 2 LVDD, and 1 went from normal left ventricular diastolic function to undetermined grade LVDD. Both undetermined grade LVDD at baseline normalized their left ventricular diastolic function after 1 year.

Characteristics differentiating the groups at baseline are presented in Table 1. Age, oxygen consumption (VO_2) at the 2nd and 3rd stage of the submaximal exercise test, exertion assessment at the 1st and 2nd stage of the submaximal exercise test and rate pressure product (RPP) at maximal exercise were significantly different at baseline for participants who improved LVDD vs. participants who did not ($p < 0.05$). At baseline, participants who improved their LVDD were younger and had a better exercise capacity but worst perceived exertion during the submaximal test (higher VO_2 and Borg scale, respectively) than participants who did not improve LVDD. RPP at maximal exercise was higher in the improved group (40 339 vs. 37 036 mmHg.bpm, $p = 0.036$). Fasting glycemia and insulin as well as respective areas under the curve after 180-minutes post OGTT were similar in both groups.

After the intervention, the only difference between groups was fasting glucose, which was lower in the improved group (p = 0.0253). Visceral adipose tissue volume tended also to be lower in this group ($p = 0.0711$). Both groups improved similarly all adiposity measures ($p < 0.0001$), submaximal exercise performance ($p < 0.05$), insulin resistance variables ($p < 0.05$) and some features of the lipid profile (HDL, TG, and Apo A-1, $p < 0.0001$). Univariate correlations showed associations between improvements in E/A ratio and exercise tolerance ($r = -0.67$, $p < 0.0001$) as well as with adiposity indices, particularly WC, BMI, body weight ($r = -0.35$ to -0.40, $p < 0.01$) and HRV variables (r from 0.20 to 0.40, $p < 0.05$). Stepwise multiple linear regression model revealed that deltas in exertion assessment at the 2nd stage of submaximal test, pNN50 and fasting insulin predicts 50% of the E/A ratio improvements ($p = 0.0001$). RPP did not correlate with LVDD or E/A ratio improvements.

Discussion

We assessed the determinants of improved LVDD in men with features of the MetS following a 1-year lifestyle intervention program and documented that LVDD is reversible in a substantial proportion of participants. Determinants of LVDD reversibility have not been clearly characterized previously[364, 385-389] with conflicting results.[390, 391] While many pharmacological approaches have been undertaken to positively impact LVDD, data suggest that in the presence of obesity, weight loss improves some features of LVDD.[385] We used refined evaluation of LVDD as per recommendations.[371] As expected, LVDD at baseline was age-related.[392] Even though participants significantly improved several adiposity indices, performance on the treadmill test as well as glucose metabolism, only some of these changes were associated with improvements in LVDD. Insulin resistance has been reported to be associated with LVDD and its reversibility.[388] In our study, fasting glucose was similar in participants with not improved vs. improved LVDD after the intervention. No difference was observed in other glucose/insulin parameters between the "improved LVDD" vs. the "not improved LVDD" groups. Looking at the two groups separately, there was a significant difference in VO_2 and the Borg scale at the 2nd stage of the submaximal test between the groups at baseline, as well as the RPP at maximal exercise. Participants who improved LVDD had a worst exercise tolerance (higher score on Borg scale assessment), a better maximal exercise capacity (higher VO_{2peak}), and higher RPP. The improved group tended to perceive more discomfort during the first two stages of the submaximal exercise test at baseline, as expressed with the Borg scale which could be a reflection of LVDD-induced subtle pulmonary congestion during exercise.[393] Cardiac parasympathetic modulation has been associated with LVDD in men with type 2 diabetes.[372] We documented a relationship of the same magnitude between pNN50 and E/A ratio reversibility (r = 0.47, p = 0.0006). In addition to body fat distribution and glucose tolerance, LVDD is also associated to HRV.[358, 394] With a shorter intervention, sicker and more heterogeneous participants, Kosmala et al. reported that improved HbA1c was an independent predictor of LVDD improvement defined by E wave velocity.[388] Similarly, we observed that fasting insulin improvements may be related to E/A ratio improvements (r = -0.28, p = 0.07).

This association is coherent with the literature asserting that insulin is modulated by adiposity[395, 396] and that there is a link between LVDD and MetS.[359] The association between LVDD reversibility and improvements in adiposity, insulin resistance and exercise capacity have previously been published.[385-388] Other studies found that some indices of weight loss were associated with improved E wave, E/A ratio or isovolumetric relaxation time (IVRT) after lifestyle modifications.[385, 386, 397, 398] The association between weight loss following a lifestyle intervention and LVDD improvement (E wave velocity) was demonstrated in a study including 48 patients who lost 4.5% of body weight in 12 weeks. However, body composition was not reported.[399] The magnitude of weight loss was greater in our study (7.1% over 52 weeks) and correlated with improvements in E/A ratio. However, unlike some features of glucose metabolism, it was not a predictor of LVDD reversibility. To the best of our knowledge, this is the only study reporting correlations between E/A ratio improvements and visceral adipose tissue reduction after lifestyle modifications (r = -0.42; p = 0.0033) as well as body composition changes (% fat-free mass and % fat

mass, $r = 0.41$ and -0.42 respectively; $p = 0.0048$). However, when included into the regression model, only fasting insulin was found to be a significant, but weak, predictor of E/A ratio improvements ($r^2 = 0.07$, $p = 0.0226$). This may be explained by the fact that insulin levels and visceral obesity are intrinsically linked together. Along with exercise tolerance assessed by Borg scale, HRV was found to be a predictor of LVDD improvement. This is innovative as exercise tolerance, in terms of maximal exercise capacity (VO_{2peak}), has never been clearly associated with LVDD reversibility.[364, 390, 391] Lipotoxicity is known to mechanistically alter the active transport of ions during early LV relaxation and filling,[18, 400] and to chemically alter endothelial function.[401] For those reasons, improvements in adiposity modulation may have had a positive impact on LVDD. Finally, improvement in adiposity measures could generate a less oxidative environment [402] , which could contribute to enhanced endothelial function.

Study limitations

This study has no control group and this may limit internal validity. As well, only men without diabetes were included. A selection bias could also be present because participants were volunteers. These may limit generalization of results to the general population or to highly LVDD prevalent diabetic population. However, the aim of this study was to assess the determinants of LVDD reversibility after a lifestyle intervention. Along with the small sample size of this study and obviously, the lack of power, the association between improvements of MetS features and LVDD may have been underestimated. Therefore, this study should be considered exploratory.

Conclusion

We found in viscerally obese men with features of the MetS that predictors of LVDD reversibility were exercise tolerance, fasting insulin and heart rate variability improvements. Further interventional studies including more participants as well as including women, randomized with a control group, are required to better characterize the reversibility of LVDD.

Acknowledgments

This study was supported by the Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Quebec (IUCPQ) research foundation and the Canadian Diabetes Association granted to Dr Paul Poirier, and the Canadian Institute of Health Research granted to Dr Jean-Pierre Després. Jacinthe Leclerc is recipient of a studentship from the Fonds d'enseignement et de recherche – Laval University, Faculty of Pharmacy. Dr Patrice Brassard is a Junior 1 research scholar from the Fonds de Recherche du Québec - Santé (FRQS). Audrey Auclair is recipient of a

studentship from the Fonds de Recherche du Québec - Santé (FRQS). Dr Jean-Pierre Després is the scientific director of the International Chair on Cardiometabolic Risk. Dr. Paul Poirier is a senior clinical researcher of the Fonds de recherche en santé du Québec (FRSQ). We would like to express our gratitude to the study participants for their contribution to the present study and to the staff for their dedicated work.

Author Disclosure Statement

No competing financial interests exist.

References

1. Larry B. Goldstein, et al. Guidelines for the Primary Prevention of Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2011;42:517-584.

2. J.-P. Despres and Isabelle Lemieux. Abdominal obesity and metabolic syndrome. *Nature*. 2006;444:881-887.

3. Paul Poirier. Targeting abdominal obesity in cardiology: Can we be effective? *The Canadian journal of cardiology*. 2008;24 (Suppl D):13D-17D.

4. E. D. Abel, et al. Cardiac remodeling in Obesity. *Physiological Reviews*. 2008;88:389-419.

5. P. Poirier, et al. Obesity and cardiovascular disease: pathophysiology, evaluation, and effect of weight loss: an update of the 1997 American Heart Association Scientific Statement on Obesity and Heart Disease from the Obesity Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. *Circulation*. 2006;113:898-918.

6. J. Martin, et al. Impact of bariatric surgery on N-terminal fragment of the prohormone brain natriuretic Peptide and left ventricular diastolic function. *The Canadian journal of cardiology*. 2013;29:969-75.

7. N. Poliakova, et al. Influence of obesity indices, metabolic parameters and age on cardiac autonomic function in abdominally obese men. *Metabolism: clinical and experimental*. 2012;61:1270-9.

8. Margaret M Redfield, et al. Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: Appreciating the scope of the heart failure epidemic. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2003;289:194-202.

9. T. Kuznetsova, et al. Prognostic value of left ventricular diastolic dysfunction in a general population. *Journal of the American Heart Association*. 2014;3:e000789.

10. Julie Martin, et al. Impact of Orlistat-Induced Weight Loss on Diastolic Function and Heart Rate Variability in Severely Obese Subjects with Diabetes. *Journal of Obesity*. 2011.

11. M.F. Algahim, et al. Progressive regression of left ventricular hypertrophy two years after bariatric surgery: an unexpected dissociation with the body mass index. . *The American journal of medicine*. 2010;123:549-555.

12. J.G. Leichman and D.A. Aguilar. Improvements in systemic metabolism, anthropometrics and left ventricular geometry three months after bariatric surgery. *Surg Obes Relat Dis*. 2006;2:592-299.

13. P. Brassard, et al. Normalization of diastolic dysfunction in type 2 diabetics after exercise training. *Medicine and science in sports and exercise*. 2007;39:1896-901.

14. P. Poirier, et al. Impact of left ventricular diastolic dysfunction on maximal treadmill performance in normotensive subjects with well-controlled type 2 diabetes mellitus. *The American journal of cardiology*. 2000;85:473-7.

15. A. L. Borel, et al. Sleep apnea attenuates the effects of a lifestyle intervention programme in men with visceral obesity. *Thorax*. 2012;67:735-41.

16. Anne-Laure Borel, et al. Improvement in insulin sensitivity following a 1-year lifestyle intervention program in viscerally obese men: contribution of abdominal adiposity. *Metabolism: clinical and experimental*. 2012;61:262-272.

17. A. L. Borel, et al. Visceral and not subcutaneous abdominal adiposity reduction drives the benefits of a 1-year lifestyle modification program. *Obesity (Silver Spring, Md)*. 2012;20:1223-33.

18. E. Pelletier-Beaumont, et al. Normalization of visceral adiposity is required to normalize plasma apolipoprotein B levels in response to a healthy eating/physical activity lifestyle modification program in viscerally obese men. *Atherosclerosis*. 2012;221:577-82.

19. V. Gaudreault, et al. Exercise-induced hypertension in men with metabolic syndrome: anthropometric, metabolic, and hemodynamic features. *Metabolic syndrome and related disorders*. 2013;11:7-14.

20. S. F. Nagueh, et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography*. 2016;29:277-314.

21. P. Poirier, et al. Preclinical diabetic cardiomyopathy: relation of left ventricular diastolic dysfunction to cardiac autonomic neuropathy in men with uncomplicated well-controlled type 2 diabetes. *Metabolism: clinical and experimental*. 2003;52:1056-61.

22. D. A. Patel, et al. Clinical implications of left atrial enlargement: a review. *The Ochsner journal*. 2009;9:191-6.

23. V. Gaudreault, et al. Exercise-induced exaggerated blood pressure response in men with the metabolic syndrome: the role of the autonomous nervous system. *Blood Press Monit*. 2013;18:252-8.

24. R. Richterich and H. Dauwalder. [Determination of plasma glucose by hexokinase-glucose-6-phosphate dehydrogenase method]. *Schweiz Med Wochenschr*. 1971;101:615-8.

25. B. Desbuquois and G. D. Aurbach. Use of polyethylene glycol to separate free and antibody-bound peptide hormones in radioimmunoassays. *J Clin Endocrinol Metab*. 1971;33:732-8.

26. D. R. Matthews, et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*. 1985;28:412-9.

27. R. A. Bruce. Evaluation of functional capacity and exercise tolerance of cardiac patients. *Mod Concepts Cardiovasc Dis*. 1956;25:321-6.

28. R. A. Bruce, et al. Maximal oxygen intake and nomographic assessment of functional aerobic impairment in cardiovascular disease. *American heart journal*. 1973;85:546-62.

29. G. A. Borg. Psychophysical bases of perceived exertion. *Medicine and science in sports and exercise*. 1982;14:377-81.

30. Jp Després, et al. Estimation of deep abdominal fat accumulation from simple antropometric measurements in men. . *The American journal of clinical nutrition*. 1991;54:471-477.

31. M Ferland, et al. Assessment of adipose tissue distribution by computed axial tomography in obese women: association with body density and anthropometric measurements. *The British journal of nutrition*. 1989;61:139-48.

32. T Lohman, et al. The Airlie (VA) Consensus Conference: Standardization of Anthropometric Measurements. . *Human Kinetics Publishers, Champaign, Champaign, IL*. 1988:39-80.

33. K. Van Der Kooy and J.C. Seidell. Techniques for the measurement of visceral fat: a practical guide. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1993;17:187-96.

34. Lisa De Las Fuentes, et al. Effect of moderate diet-induced weight loss and weight regain on cardiovascular structure and function. *Journal of the American College of Cardiology*. 2009;54:2376-2381.

35. A Wirth and H Kröger. Improvement of left ventricular morphology and function in obese subjects following a diet and exercise program. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1995;19:61-66.

36. S. Hammer, et al. Prolonged caloric restriction in obese patients with type 2 diabetes mellitus decreases myocardial triglyceride content and improves myocardial function. *Journal of the American College of Cardiology*. 2008;52:1006-12.

37. W. Kosmala, et al. Improvement of left ventricular function by lifestyle intervention in obesity: contributions of weight loss and reduced insulin resistance. *Diabetologia*. 2009;52:2306-16.

38. Z. Sido, et al. The effect of moderate weight loss on echocardiographic parameters in obese female patients. *Acta Physiol Hung*. 2000;87:241-51.

39. S. Lalande, et al. Effect of exercise training on diastolic function in metabolic syndrome. *Appl Physiol Nutr Metab*. 2013;38:545-50.

40. N. A. Smart, et al. Exercise training in heart failure with preserved systolic function: a randomized controlled trial of the effects on cardiac function and functional capacity. *Congestive heart failure (Greenwich, Conn)*. 2012;18:295-301.

41. S. F. Nagueh, et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *Eur J Echocardiogr*. 2009;10:165-93.

42. P. Brassard and P. Poirier. Is elevated PCWP during exercise sufficient to reduce exercise capacity in diabetics? *Medicine and science in sports and exercise*. 2009;41:1972-3; author reply 1974.

43. P. Poirier. Exercise, heart rate variability, and longevity: the cocoon mystery? *Circulation*. 2014;129:2085-7.

44. M. C. Amato, et al. Visceral Adiposity Index: a reliable indicator of visceral fat function associated with cardiometabolic risk. *Diabetes care*. 2010;33:920-2.

45. W. F. Denino, et al. Contribution of abdominal adiposity to age-related differences in insulin sensitivity and plasma lipids in healthy nonobese women. *Diabetes care*. 2001;24:925-32.

46. R. Marfella, et al. Effect of weight loss on cardiac synchronization and proinflammatory cytokines in premenopausal obese women. *Diabetes care*. 2004;27:47-52.

47. S. Ghanem, et al. Early echocardiography abnormalities in obese children and adolescent and reversibility of these abnormalities after significant weight reduction. *Journal of the Saudi Heart Association*. 2010;22:13-8.

48. C. Y. Wong, et al. Effect of weight loss due to lifestyle intervention on subclinical cardiovascular dysfunction in obesity (body mass index >30 kg/m2). *The American journal of cardiology*. 2006;98:1593-8.

49. M. R. Zile and D. L. Brutsaert. New concepts in diastolic dysfunction and diastolic heart failure: Part I: diagnosis, prognosis, and measurements of diastolic function. *Circulation*. 2002;105:1387-93.

50. Juan Carlos Plana, et al. Chapter 11, Assessment of diastolic function by echocardiography In: E. Saunders., ed. *The practice of clinical echocardiography, 4th edition* Philadelphia E. Saunders. ; 2012: 960.

51. H. Imrie, et al. Insulin resistance, lipotoxicity and endothelial dysfunction. *Biochimica et biophysica acta*. 2010;1801:320-6.

52. N. Kostic, et al. Exercise-induced oxidative stress and antioxidant enzyme activity in type 2 diabetic patients with and without diastolic dysfunction and hypertension. *Srpski arhiv za celokupno lekarstvo*. 2009;137:146-51.

Table 1A. Baseline and 1-year characteristics of participants: anthropometric and metabolic measurements

	Improved LVDD (n=29)			Not improved LVDD (n=22)		
Variables	**Baseline**	**1 year**	**Delta**	**Baseline**	**1 year**	**Delta**
Age (year)	47.5 ± 7.7 *	48.6 ± 7.7 †	1.1 ± 0.5	52.5 ± 6.4 *	53.7 ± 6.4 †	1.1 ± 0.5
Waist circumference (cm)	108 ± 10	100 ± 12	-8.6 ± 4.6	110 ± 9	101 ± 8	-8.3 ± 4.0
Waist-to-height ratio	1.01 ± 0.05	0.97 ± 0.06	-0.04 ± 0.04	1.03 ± 0.05	0.99 ± 0.05	-0.04 ± 0.03
Body mass index (kg/m^2)	31.2 ± 3.4	28.9 ± 3.7	-2.3 ± 1.4	31.1 ± 3.2	29.1 ± 2.8	-2.1 ± 1.2
Weight (kg)	95.0 ± 11.8	88.0 ± 13.0	-7.0 ± 4.2	92.6 ± 12.8	86.4 ± 10.6	-6.3 ± 4.0
Fat mass (%)	30.2 ± 4.5	25.2 ± 6.3	-5.0 ± 3.8	31.4 ± 4.6	27.6 ± 5.1	-3.8 ± 2.4
Fat-free mass (%)	69.8 ± 4.5	74.8 ± 6.5	5.0 ± 3.8	68.6 ± 4.6	72.4 ± 5.1	3.8 ± 2.3
Subcutaneous adipose tissue volume (cm^3)	1833 ± 697	1496 ± 720	-337 ± 231	1618 ± 552	1380 ± 462	-247 ± 172
Visceral adipose tissue volume (cm^3)	1922 ± 470	1401 ± 579	-521 ± 313	2155 ± 496	1700 ± 545	-427 ± 294
Total abdominal adipose tissue volume (cm^3)	3755 ± 948	2897 ± 1139	-859 ± 503	3757 ± 895	3080 ± 851	-650 ± 395
Total cholesterol (mmol/l)	5.1 ± 0.5	5.0 ± 0.8	-0.1 ± 0.7	4.9 ± 0.7	5.0 ± 0.8	0.1 ± 0.8
LDL cholesterol (mmol/l)	3.1 ± 0.6	3.2 ± 0.8	0.1 ± 0.5	2.9 ± 0.7	3.2 ± 0.7	0.3 ± 0.7
HDL cholesterol (mmol/l)	1.0 ± 0.2	1.1 ± 0.2	0.1 ± 0.2	0.9 ± 0.2	1.0 ± 0.1	0.1 ± 0.1
Triglycerides (mmol/l)	2.4 ± 0.5	1.9 ± 0.6	-0.5 ± 0.7	2.6 ± 1.4	1.8 ± 0.9	-0.8 ± 0.9
Cholesterol/HDL ratio	5.5 ± 0.9	4.8 ± 0.9	-0.8 ± 0.8	5.6 ± 1.1	4.9 ± 0.9	-0.7 ± 0.9
LDL/HDL ratio	3.4 ± 0.8	3.0 ± 0.8	-0.4 ± 0.6	3.3 ± 0.7	3.2 ± 0.8	-0.1 ± 0.8
Apolipoprotein B (g/l)	1.1 ± 0.2	1.0 ± 0.2	-0.1 ± 0.2	1.0 ± 0.2	1.0 ± 0.2	0 ± 0.2
Apolipoprotein A-1 (g/l)	1.1 ± 0.1	1.3 ± 0.2	0.2 ± 0.1	1.1 ± 0.1	1.3 ± 0.1	0.2 ± 0.1
Fasting glucose (mmol/l)	6.0 ± 0.6	5.8 ± 0.4 †	-0.2 ± 0.4	6.1 ± 0.6	6.1 ± 0.6 †	-0.1 ± 0.5
180-min OGTT glucose (mmol/l)	5.5 ± 1.9	5.0 ± 1.4	-0.5 ± 2.1	4.9 ± 1.1	4.6 ± 0.9	-0.4 ± 1.4
Fasting insulin (pmol/l)	186 ± 74	118 ± 41.3	-68 ± 76	171 ± 76.3	104 ± 31	-67 ± 71
180-min OGTT insulin (pmol/l)	466 ± 310	300 ± 357	-156 ± 427	438 ± 317	207 ± 122	-230 ± 276
Glucose, area under the curve (mmol/L.min^{-3})	1485 ± 234	1332 ± 278	-170 ± 221	1497 ± 229	1408 ± 237	-78 ± 228
Insulin, area under the curve (pmol/L.min^{-3})	188980 ± 72120	112235 ± 51996	-74769 ± 66827	191845 ± 17406	115212 ± 55546	-72287 ± 65625
HOMA-IR	7.2 ± 3.1	6.9 ± 2.7	-0.3 ± 0.4	6.8 ± 3.3	6.6 ± 2.8	-0.2 ± 0.4

Data are presented as means ± SD. LVDD: left ventricular diastolic dysfunction, OGTT: oral glucose tolerance test, HOMA-IR: Homeostasis model assessment of insulin resistance. * indicates $p < 0.05$ vs not improved at baseline and † indicates $p < 0.05$ vs. not improved at 1 year.

Table 1B. Baseline and 1-year characteristics of participants: hemodynamic, maximal and submaximal exercise tests measurements

	Improved LVDD (n=29)			Not improved LVDD (n=22)		
Variables	**Baseline**	**1 year**	**Delta**	**Baseline**	**1 year**	**Delta**
Submaximal test						
Duration (minutes)	19 ± 2	17 ± 3	2 ± 9	18 ± 5	17 ± 5	1 ± 5
VO_{2peak} 1st stage ($mL.kg^{-1}.min^{-1}$)	17.2 ± 1.2	17.2 ± 1.3	0.0 ± 2.5	16.7 ± 1.3	17.2 ± 1.1	0.5 ± 1.8
VO_{2peak}, 2nd stage ($mL.kg^{-1}.min^{-1}$)	20.9 ± 2.8 *	23.8 ± 2.3	3.0 ± 2.9	19.0 ± 2.8 *	23.0 ± 2.5	3.7 ± 3.1
VO_{2peak}, 3rd stage ($mL.kg^{-1}.min^{-1}$)	26.5 ± 3.3 *	30.8 ± 4.7	4.1 ± 4.7	24.5 ± 3.0 *	28.5 ± 3.9	3.4 ± 10.1
Borg scale, 1st stage	11.1 ± 1.4 *	9.3 ± 2.0	-1.7 ± 2.4	10.2 ± 1.6 *	9.8 ± 2.3	-0.8 ± 2.1
Borg scale, 2nd stage	12.4 ± 1.5 *	11.3 ± 1.4	-0.9 ± 1.8	11.5 ± 1.5 *	11.2 ± 2.3	-0.6 ± 2.1
Borg scale, 3rd stage	14.3 ± 1.9	13.4 ± 1.9	-0.7 ± 2.2	13.6 ± 1.8	13.2 ± 2.1	-2.2 ± 6.0
Rate pressure product (mmHg.bpm)	30818 ± 5248	29785 ± 4537	-1040 ± 4282	30432 ± 4536	29788 ± 3005	-1433 ± 3707
Maximal test						
Duration (minutes)	10 ± 1	12 ± 1	2 ± 1	11 ± 2	12 ± 2	1 ± 1
Peak heart rate (bpm)	173 ± 11	177 ± 13	4 ± 7	177 ± 14	174 ± 12	-3 ± 11
METS	12.9 ± 0.7	13.4 ± 0.2	0.8 ±7.4	13.1 ± 0.7	12.5 ± 3.1	1.9 ± 8.3
Rate pressure product (mmHg.bpm)	40339 ± 4531*	37838 ± 5970	-549 ± 4215	37036 ± 4359 *	39785 ± 3266	1476 ± 2768

Data are presented as means ± SD. LVDD: left ventricular diastolic dysfunction, VO_{2peak}: maximal exercise capacity, METS: metabolic equivalents. * indicates $p < 0.05$ vs not improved at baseline and † indicates $p < 0.05$ vs. not improved at 1 year.

Table 1C. Baseline and 1-year characteristics of participants: heart rate variability measurements

	Improved LVDD (n=29)			Not improved LVDD (n=22)		
Variables	**Baseline**	**1 year**	**Delta**	**Baseline**	**1 year**	**Delta**
HRV 24h						
SDNN (ms)	148 ± 35	158 ± 46	10.4 ± 87.3	143 ± 42.5	144 ± 42.6	0.5 ± 87.0
pNN50 (%)	10.2 ± 8.8	13.7 ± 11.7 †	3.5 ± 10.8	6.5 ± 4.8	8.0 ± 6.7 †	1.5 ± 6.5
rMSSD (ms)	31.5 ± 13.3	36.5 ± 16.0	4.0 ± 20.4	26.5 ± 8.1	28.5 ± 10.9	2.0 ± 16.1
Ln HF	5.1 ± 0.9	5.3 ± 0.9	0.2 ± 1.4	4.7 ± 0.8	4.8 ± 0.9	0.1 ± 0.8
Ln LF	6.5 ± 0.6	6.6 ± 0.8	0.1 ± 2.8	6.1 ± 0.9	6.2 ± 0.9	0.1 ±1.2
LF/HF	4.5 ± 2.1	4.1 ± 1.9	-0.4 ± 1.2	4.5 ± 2.1	4.4 ± 1.5	-0.1 ± 0.9
HRV DAY						
SDNN (ms)	93.6 ± 21.7	107.7 ± 36.7	14.1 ± 51.8	90.6 ± 31.2	95.4 ± 29.1	4.8 ± 54.2
pNN50 (%)	5.3 ± 5.7	9.0 ± 10.5	3.7 ± 8.9	3.5 ± 3.8	4.7 ± 4.7	1.2 ± 3.9
rMSSD (ms)	24.0 ± 9.0	29.2 ± 14.6	5.2 ±16.0	20.7 ± 7.5	23.3 ± 9.4	2.6 ± 11.8
Ln HF	4.6 ± 0.8	4.9 ± 1.0	0.3 ± 1.6	4.1 ± 0.9	4.4 ± 1.0	0.3 ± 1.5
Ln LF	6.2 ± 0.6	6.4 ± 0.8	0.2 ± 1.5	5.9 ± 0.9	5.9 ± 1.1	0.0 ± 1.5
LF/HF	6.2 ± 3.0	5.0 ± 2.7	-1.2 ± 1.1	6.4 ± 3.1	5.2 ± 2.5	-1.2 ± 0.9
HRV NIGHT						
SDNN (ms)	109.8 ± 39.1	115.9 ± 33.5	6.1 ± 71.1	93.4 ± 24.7	99.5 ± 33.5	6.1 ± 52.1
pNN50 (%)	22.1 ± 17.9 *	25.3 ± 17.6 †	3.2 ± -0.3	12.6 ± 10.2 *	15.3 ± 12.4 †	2.7 ± 12.9
rMSSD (ms)	44.0 ± 21.7	49.9 ± 22.2 †	5.9 ± 28.8	34.7 ± 12.3	37.2 ± 16.1 †	2.5 ± 23.0
Ln HF	5.8 ± 1.1	6.0 ± 1.0 †	2.0 ± 1.7	5.4 ± 0.8	5.3 ± 1.1 †	0.1 ± 1.4
Ln LF	6.9 ± 0.7 *	7.1 ± 0.8	0.2 ± 1.5	6.4 ± 0.9 *	6.5 ± 1.3	0.1 ± 1.3
LF/HF	3.4 ± 1.9	3.3 ± 1.7	0.1 ± 1.4	3.3 ± 1.9	3.5 ± 1.5	0.2 ± 1.0

Data are presented as means ± SD. LVDD: left ventricular diastolic dysfunction, SDNN: the standard deviation of the RR intervals, pNN50: the proportion of interval differences of successive NN intervals >50 ms, rMSSD: the square root of the mean squared differences of successive RR intervals, Ln: natural logarithm, HF: high frequency, LF: low frequency, LF/HF: the power in LF divided by the power in HF.
* indicates $p < 0.05$ vs not improved at baseline and † indicates $p < 0.05$ vs. not improved at 1 year.

Table 2. Mitral Doppler echocardiographic measures at baseline

	Normal LVDD		Undetermined grade		Grade 1		Grade 2		Total Abnormal LVDD		*t* test
Variables	**Mean**	**SD**	**Mean**	**SD**	**Mean**	**SD**	**Mean**	**SD**	**Mean**	**SD**	***p***
Vmax, E wave (cm/s)	77.51	20.08	72.63	12.43	59.51	10.23	79.62	11.42	71.07	14.55	0.3072
Vmax, A wave (cm/s)	45.22	9.03	52.95	4.29	72.31	11.83	56.32	8.93	62.71	12.81	0.0011
E/A ratio	1.76	0.46	1.37	0.13	0.83	0.08	1.44	0.27	1.19	0.37	0.0005
Duration, A wave (s)	0.15	0.03	0.18	0.06	0.12	0.01	0.12	0.02	0.12	0.02	0.0072
Deceleration time (s)	0.19	0.04	0.23	0.09	0.19	0.04	0.18	0.03	0.19	0.04	0.6354

Data are presented as means ± standard deviations (SD). Vmax indicates maximal velocity; LVDD: left ventricular diastolic dysfunction. *T* test compares normal vs. abnormal LVDD parameters.

Table 3. E/A reversibility determinants

	Partial r^2	**Model r^2**	**F value**	***p***
Borg scale, 2nd step of submaximal test	0.3395	0.3395	19.53	< 0.0001
pNN50	0.1275	0.4671	8.85	0.0051
Fasting insulin	0.0726	0.5396*	5.68	0.0226

*Adjusted model r^2 = 0.5013

Figure 1a. Left ventricular diastolic function at baseline and after 1 year

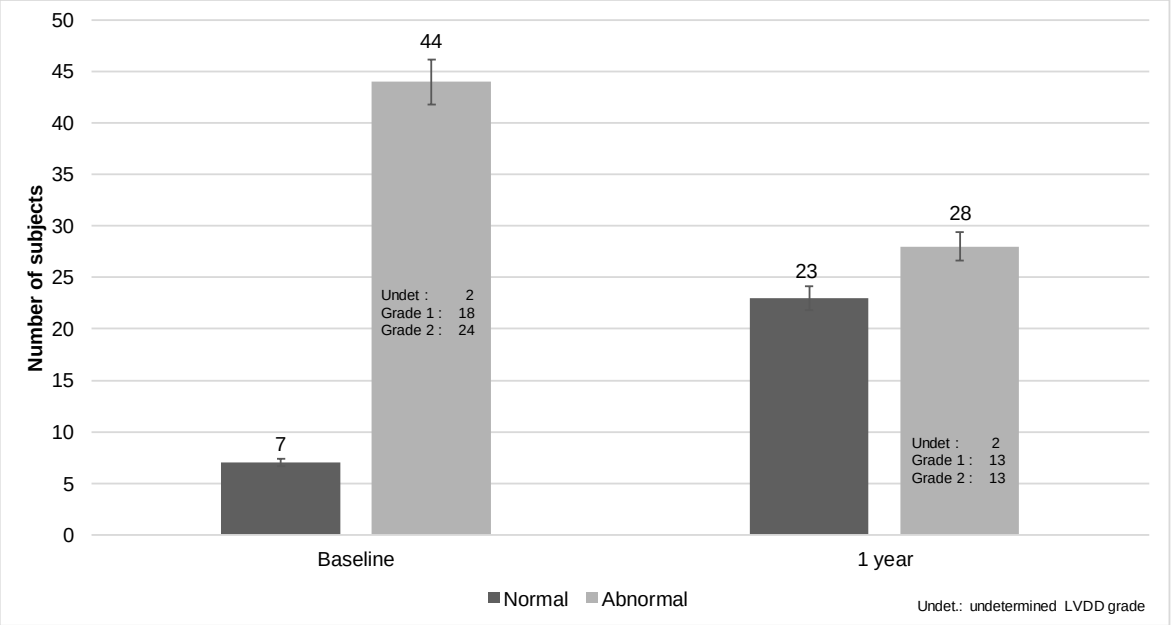
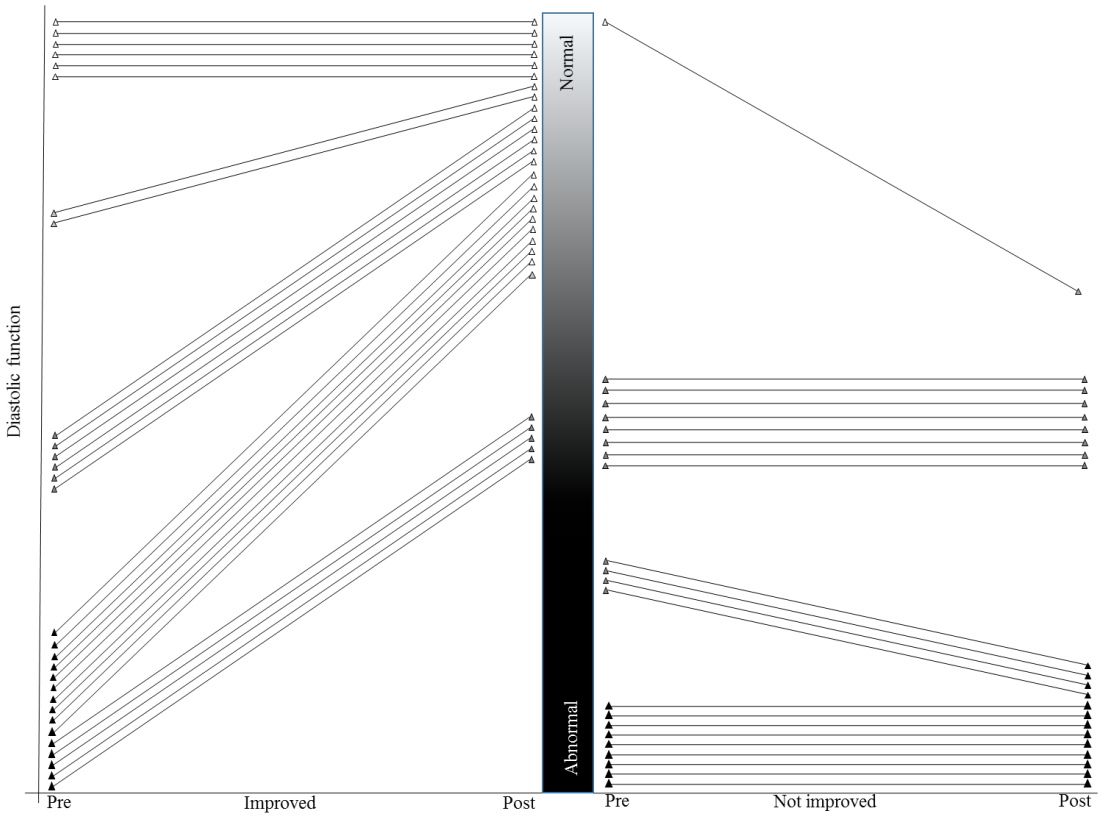
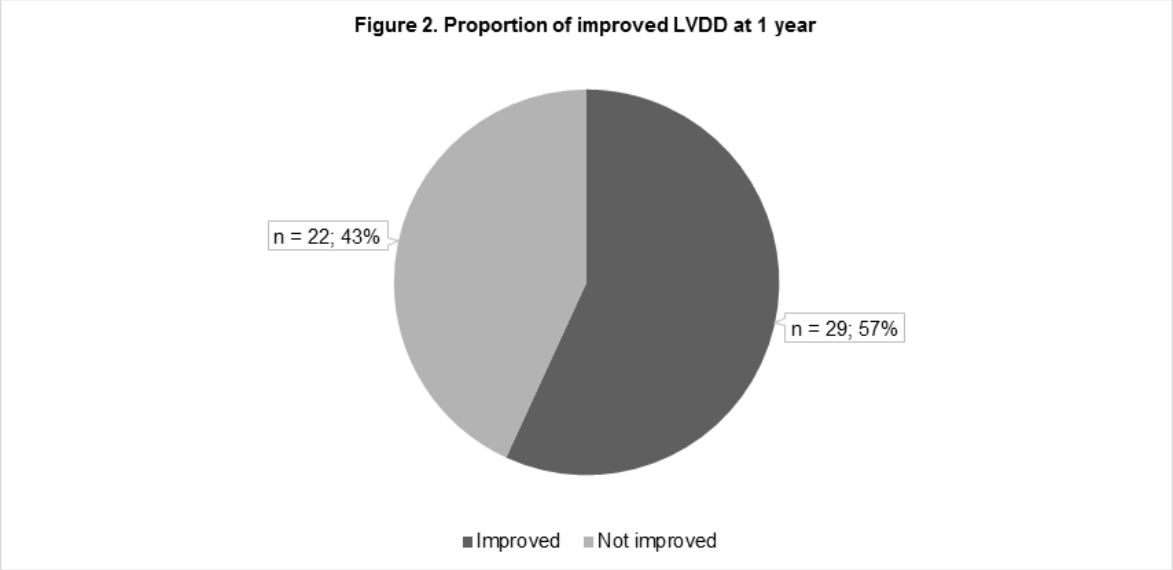


Figure 1b. Normal to abnormal left ventricular diastolic function at baseline and after 1 year



Diastolic function: normal =△; abnormal relaxation (undetermined grade) = ▲; Abnormal relaxation (grade 1) = ▲; and abnormal relaxation (grade 2) =▲ .

Figure 2. Proportion of improved LVDD at 1 year



Références

1. CLAUDIA BLAIS, et al. Le Système intégré de surveillance des maladies chroniques du Québec (SISMACQ), une approche novatrice. *Maladies chroniques et blessures au Canada*. 2014;34:247-256.

2. DAVID ALTER. When Do We Decide That Generic and Brand-Name Drugs Are Clinically Equivalent? Perfecting Decisions With Imperfect Evidence. *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes*. 2017;10.

3. AMERICAN HEART ASSOCIATION. Adverse events spike after blood pressure meds go generic in Canada. 2017. Accédé le 25 octobre 2017 au https://newsroom.heart.org/news/adverse-events-spike-after-blood-pressure-meds-go-generic-in-canada.

4. WORLD HEALTH ORGANIZATION. Cancer. 2017. Accédé le 12 septembre 2017 au http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/fr/.

5. WORLD HEALTH ORGANIZATION. Maladies cardiovasculaires. 2015. Accédé le 12 septembre 2017 au http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/fr/.

6. WORLD HEALTH ORGANIZATION. Panorama mondial de l'hypertension; Un "tueur silencieux" responsable d'une crise de santé publique mondiale. 2013. Accédé le 12 septembre 2017 au http://www.who.int/cardiovascular_diseases/publications/global_brief_hypertension/fr/.

7. ANDREW P AMBROSY, et al. The global health and economic burden of hospitalizations for heart failure: lessons learned from hospitalized heart failure registries. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014;63:1123-33.

8. FONDATION DES MALADIES DU COEUR ET DE L'AVC. Insuffisance cardiaque. 2017. Accédé le 27 octobre 2017 au https://www.coeuretavc.ca/coeur/conditions/insuffisance-cardiaque.

9. ASSOCIATION CANADIENNE DU MÉDICAMENT GÉNÉRIQUE. Le marché canadien. 2017. Accédé le 27 octobre 2017 au http://generiquescanadiens.ca/les-faits/le-marche-canadien/.

10. SANTÉ CANADA. Bonnes pratiques de fabrication. 2013. Accédé le 17 juillet 2014 au http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/compli-conform/gmp-bpf/index-fra.php.

11. SANTÉ CANADA. Conduite et analyse des études de biodisponibilité comparatives. 2012. Accédé le 31 mars 2016 au http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/applic-demande/guide-ld/bio/gd_cbs_ebc_ld-fra.php.

12. SANTÉ CANADA. Ligne directrice - Normes en matière d'études de biodisponibilité comparatives : Formes pharmaceutiques de médicaments à effets systémiques. 25 mai 2012. Accédé le 10 décembre 2014 au http://hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/applic-demande/guide-ld/bio/gd_standards_ld_normes-fra.php.

13. SANTÉ CANADA. Ligne directrice - Normes en matière d'études de biodisponibilités comparatives : Formes pharmaceutiques de médicaments à effets systémiques. 2012. Accédé le 06 février 2017 au https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/demandes-presentations/lignes-directrices/biodisponibilite-bioequivalence/normes-matiere-etudes-biodisponibilite-comparatives-formes-pharmaceutiques-medicaments-effets-systemiques.html.

14. CANADIAN AGENCY FOR DRUGS AND TECHNOLOGIES IN HEALTH. What are bioavailability and bioequivalence? 2012. Accédé le 28 août 2017 au https://www.cadth.ca/media/pdf/Generic_prof_supplement_en.pdf.

15. FAMILIPRIX. Les médicaments génériques. 2017. Accédé le 12 octobre 2017 au http://www.familiprix.com/fr/espace-sante/sante/PSST/MedicamentGenerique.

16. ELAINE N. MARIEB, et al. Chapter 18, Le système cardiovasculaire: le coeur. In: Erpi, ed. *Anatomie et physiologie humaine, 4e édition*; 2010: 1293.

17. MICHAEL P. MCKINLEY, et al. *Anatomie et physiologie : une approche intégrée*. Montréal: Chenelière Éducation TC Media; 2014; 1478 p.

18. JUAN CARLOS PLANA, et al. Chapter 11, Assessment of diastolic function by echocardiography In: E. Saunders., ed. *The practice of clinical echocardiography, 4th edition* Philadelphia E. Saunders. ; 2012: 960.

19. *Encyclopédie familiale de la santé : comprendre, prévenir, soigner*. Montréal: Québec Amérique; 2010; 608 p.

20. SHARON MANTIK LEWIS, et al. *Soins infirmiers : médecine chirurgie.* 2e édition ed. Montréal (Québec): Chenelière éducation; 2016; 3 volumes.

21. HYPERTENSION CANADA. Hypertension artérielle. 2016. Accédé le 8 septembre 2017 au https://www.hypertension.ca/fr/.

22. LINDA DIANN URDEN, et al. *Soins critiques*. Montréal: Chenelière éducation; 2014; 1468 pages.

23. CANADIAN PHARMACISTS ASSOCIATION. RxTx (electronic Compendium of Pharmaceuticals and Specialties). 2017. Accédé le 19 septembre 2017 au https://www.bibl.ulaval.ca/web/pharmacie.

24. AUDREY AUCLAIR. *Mobilisation des dépôts ectopiques de tissu adipeux ses implications dans la résolution des comorbidités associées à l'obésité sévère suivant une chirurgie bariatrique*. Québec: Université Laval; 2016; 376 pages.

25. ELAINE NICPON MARIEB, et al. *Anatomie et physiologie humaines.* 5e édition ed. Montréal: Pearson; 2015; 1308 pages.

26. ERIC P. WIDMAIER, et al. *Physiologie humaine : les mécanismes du fonctionnement de l'organisme.* 6e éd. française ed. Montréal: Chenelière éducation; 2013; 766 pages.

27. CLAUDIA BLAIS, et al. Prévalence de l'hypertension artérielle au Québec : comparaison entre les données médico-administratives et les données d'enquêtes. 2015. Accédé le 8 septembre 2017 au https://www.inspq.qc.ca/publications/1974.

28. JACQUES GENEST, et al. 2009 Canadian Cardiovascular Society/Canadian guidelines for the diagnosis and treatment of dyslipidemia and prevention of cardiovascular disease in the adult - 2009 recommendations. *Canadian Journal of Cardiology*. 2009;25:567-579.

29. LYNE CLOUTIER, et al. A New Algorithm for the Diagnosis of Hypertension in Canada. *Canadian Journal of Cardiology*. 2015;31:620-30.

30. HYPERTENSION CANADA. Connaître mes chiffres. 2016. Accédé le 12 septembre 2017 au https://www.hypertension.ca/fr/hypertension/what-do-i-need-to-know/know-my-number.

31. AGENCE DE LA SANTÉ PUBLIQUE DU CANADA. Faits et chiffres sur l'hypertension. 2009. Accédé le 8 septembre 2017 au https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/maladies-chroniques/maladie-cardiovasculaire/faits-chiffres-hypertension.html.

32. SOCIÉTÉ CANADIENNE D'OPHTALMOLOGIE. La dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA). 2017. Accédé le 12 septembre 2017 au http://www.cos-sco.ca/information-sur-la-sante-visuelle/affections-oculaires/maladies-retiniennes/la-degenerescence-maculaire-liee-a-lage-dmla/.

33. WORLD HEALTH ORGANIZATION. Les 10 principales causes de mortalité. 2017. Accédé le 21 septembre 2017 au http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/fr/.

34. CLAUDIA BLAIS ET LOUIS ROCHETTE. Surveillance des cardiopathies ischémiques au Québec : prévalence, incidence et mortalité. *Surveillance des maladies chroniques*. 2015.

35. CLAUDIA BLAIS ET LOUIS ROCHETTE. Trends in prevalence, incidence and mortality of diagnosed and silent coronary heart disease in Quebec. *Health Promotion and Chronic Disease Prevention in Canada*. 2015;35:184-93.

36. CHAIRE DE TRANSFERT DES CONNAISSANCES COEUR/POUMONS. La maladie coronarienne. 2010. Accédé le 30 mai 2015 au http://www.coeurpoumons.ca/fileadmin/documents/professionels/outil/cardiologie/La_maladie_coronarienne.partie1.pdf.

37. MICHAEL MCGILLION, et al. Management of Patients With Refractory Angina: Canadian Cardiovascular Society/Canadian Pain Society Joint Guidelines. *Canadian Journal of Cardiology*. 2012;28:S20-S41.

38. JAMES HOEKSTRA ET MARC COHEN. Management of patients with unstable angina / non-ST-elevation myocardial infarction: a critical review of the 2007 ACC /AHA guidelines. *International journal of clinical practice*. 2009;63:642-655.

39. COEUR ET MALADIES CORONARIENNES. Athérosclérose. 2016. Accédé le 13 septembre 2017 au https://coeuretmaladiescoronariennes.wordpress.com/tag/atherosclerose/

40. RALPH B. D'AGOSTINO, SR, et al. General Cardiovascular Risk Profile for Use in Primary Care: The Framingham Heart Study. *Circulation*. 2008;117:743-753.

41. JEAN-LUC BEAUMONT. *Les arythmies cardiaques : un guide clinique et thérapeutique.* 7e édition ed. Montréal: Chenelière éducation; 2017; 376 pages.

42. JUDITH E. MITCHELL J.V. MCMURRAY, PAMELA N. PETERSON, BARBARA RIEGEL, FLORA SAM, LYNNE W., et al. 2013 ACCF/AHA Guidelines for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2013;128:e240-e327.

43. CHAIRE DE TRANSFERT DES CONNAISSANCES COEUR/POUMONS. L'insuffisance cardiaque chronique. 2012. Accédé le 30 mai 2015 au

http://www.coeurpoumons.ca/fileadmin/documents/professionels/outil/PDFs/GC-Insuffisance%20cardiaque.pdf.

44. ROBERT S. MCKELVIE, et al. The 2012 Canadian Cardiovascular Society Heart Failure Management Guidelines Update: Focus on Acute and Chronic Heart Failure. *Canadian Journal of Cardiology*. 2012.

45. HELENE VON BIBRA, et al. Dietary therapy in heart failure with preserved ejection fraction and/or left ventricular diastolic dysfunction in patients with metabolic syndrome. *International journal of cardiology*. 2017;234:7-15.

46. WILLIAM F. ARMSTRONG ET THOMAS RYAN. Chapter 7, Evaluation of left ventricular diastolic function. In: Lippincott Williams & Wilkins, ed. *Feigenbaum's Echocardiography, 7th Edition* Philadelphia; 2010: 785

47. PAUL POIRIER, et al. Obesity and cardiovascular disease: pathophysiology, evaluation, and effect of weight loss: an update of the 1997 American Heart Association Scientific Statement on Obesity and Heart Disease from the Obesity Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. *Circulation*. 2006;113:898-918.

48. MARCUS F. STODDARD. Chapter 38, Echocardiography in the evaluation of cardiac disease resulting from endocrinopathies, renal disease, obesity, and nutritional deficiencies. In: Elsevier Saunders, ed. *The practice of clinical echocardiography, 4th edition* Philadelphia; 2012: 960.

49. MANREET KANWAR, et al. Targeting heart failure with preserved ejection fraction: current status and future prospects. *Vascular health and risk management*. 2016;12:129-41.

50. PR MARANTZ, et al. The relationship between left ventricular systolic function and congestive heart failure diagnosed by clinical criteria. *Circulation*. 1988;77:607-12.

51. VICTOR J DZAU, et al. The cardiovascular disease continuum validated: clinical evidence of improved patient outcomes: part II: Clinical trial evidence (acute coronary syndromes through renal disease) and future directions. *Circulation*. 2006;114:2871-91.

52. D. M. LLOYD-JONES, et al. Defining and setting national goals for cardiovascular health promotion and disease reduction: the American Heart Association's strategic Impact Goal through 2020 and beyond. *Circulation*. 2010;121:586-613.

53. SHANTHI MENDIS, et al. *Global Atlas on Cardiovascular Disease Prevention and Control*. Genève; 2011;

54. RÉGIE DE L'ASSURANCE MALADIE DU QUÉBEC. Liste des médicaments. 2017. Accédé le 18 décembre 2017 au http://www.ramq.gouv.qc.ca/fr/regie/publications-legales/Pages/liste-medicaments.aspx.

55. INSTITUTE FOR WORK AND HEALTH. What researchers mean by ... primary, secondary and tertiary prevention. 2015. Accédé le 13 septembre 2017 au https://www.iwh.on.ca/wrmb/primary-secondary-and-tertiary-prevention.

56. MINISTÈRE DE LA SANTÉ ET DES SERVICES SOCIAUX. Loi concernant la lutte contre le tabagisme. 2017. Accédé le 13 septembre 2017 au http://www.msss.gouv.qc.ca/documentation/loi-tabac/.

57. CAPSANA. Le Défi J'arrête, j'y gagne! 2016. Accédé le 13 septembre 2017 au http://defitabac.qc.ca/.

58. CAPSANA. Défi Santé. 2017. Accédé le 13 septembre 2017 au https://www.defisante.ca/le-defi/connaitre-le-defi.

59. MINISTÈRE DE LA SANTÉ ET DES SERVICES SOCIAUX. Protocole d'immunisation du Québec, 6e édition. 2017. Accédé le 13 septembre 2017 au http://publications.msss.gouv.qc.ca/msss/fichiers/piq/html/web/Piq.htm.

60. PATRICIA A. HOWARD ET JAMES W. KLEOPPEL. Influenza Vaccine for Cardiovascular Risk Reduction. *Hospital Pharmacy*. 2013;48:813-817.

61. CHU DE QUÉBEC. Programme québécois de dépistage néonatal sanguin. 2017. Accédé le 14 septembre 2017 au https://www.chudequebec.ca/patient/maladies,-soins-et-services/m-informer-sur-les-soins-et-services/programme-quebecois-de-depistage-neonatal-sanguin.aspx.

62. JACINTHE LECLERC ET LOUIS ROCHETTE. L'utilisation sécuritaire du porte-bébé. *Perspective infirmière*. 2017;14.

63. AURORE CÔTÉ. Investigating Sudden Unexpected Death in Infancy and Early Childhood. *Paediatric Respiratory Reviews*. 2010;11:219-225.

64. TODD J ANDERSON, et al. 2016 Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the Management of Dyslipidemia for the Prevention of Cardiovascular Disease in the Adult. *The Canadian journal of cardiology*. 2016;32:1263-1282.

65. JOHN G.B. MANCINI, et al. Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the Diagnosis and Management of Stable Ischemic Heart Disease. *Canadian Journal of Cardiology*. 2014;30:837-849.

66. CENTRE INTÉGRÉ DE SANTÉ ET DE SERVICES SOCIAUX DE CHAUDIÈRE-APPALACHES. Prévention secondaire et réadaptation vasculaire. 2017. Accédé le 14 septembre 2017 au http://www.cisss-ca.gouv.qc.ca/professionnels-medecins-et-partenaires/prevention-promotion/prevention-secondaire-et-de-readaptation-vasculaire/.

67. INSTITUT UNIVERSITAIRE DE CARDIOLOGIE ET DE PNEUMOLOGIE DE QUÉBEC. Pavillon de prévention des maladies cardiaques (PPMC). 2015. Accédé le 14 septembre 2017 au http://iucpq.qc.ca/fr/soins-et-services/autres-specialites-et-services/pavillon-de-prevention-des-maladies-cardiaques-conditionnement-physique.

68. DIABÈTE QUÉBEC. Diabète Québec. 2017. Accédé le 14 septembre 2017 au http://www.diabete.qc.ca/fr/diabete-quebec.

69. LES DIABÉTIQUES DE QUÉBEC. Les Diabétiques de Québec : services. 2016. Accédé le 14 septembre 2017 au https://www.lesdiabetiquesdequebec.org/services-alimentation-activitephysi.

70. COMMISSION CANADIENNE DES DROITS DE LA PERSONNE. Guide de la gestion du retour au travail. 2007. Accédé le 18 décembre 2017 au https://www.chrc-ccdp.gc.ca/sites/default/files/gmrw_ggrt_fr_2.pdf.

71. CLEMENS TROCHE, et al. Cost-effectiveness of primary and secondary prevention in cardiovascular diseases. *European Heart Journal*. 1998;19 Suppl C:C59-65.

72. PROGRAMME ÉDUCATIF CANADIEN. Guide de pratique clinique d'Hypertension Canada sur la prise en charge de l'hypertension. 2017. Accédé le 11 septembre 2017 au http://guidelines.hypertension.ca/ressources-francaises/.

73. DIABETES CANADA. 2013 Clinical Practice Guidelines *Canadian journal of diabetes*. 2013;37.

74. CATRINE TUDOR-LOCKE. Walk more (frequently, farther, faster): The perfect preventive medicine. *Preventive Medicine*. 2012;55:540-541.

75. AMERICAN COLLEGE OF SPORTS MEDICINE. *ACSM's Guildelines for Exercise Testing and Prescription, 9th edition*. Baltimore, MD; 2014; 456.

76. JACINTHE LECLERC, et al. If not dieting, how to lose weight? Tips and tricks for a better global and cardiovascular health. *Postgraduate medicine*. 2015;127:173-85.

77. SANTÉ CANADA. Guide alimentaire canadien. 2011. Accédé le 26 novembre 2016 au http://www.hc-sc.gc.ca/fn-an/alt_formats/hpfb-dgpsa/pdf/food-guide-aliment/view_eatwell_vue_bienmang-fra.pdf.

78. RAMÓN ESTRUCH, et al. Primary Prevention of Cardiovascular Disease with a Mediterranean Diet. *New England Journal of Medicine*. 2013;368:1279-1290.

79. MAHSHID DEHGHAN, et al. Associations of fats and carbohydrate intake with cardiovascular disease and mortality in 18 countries from five continents (PURE): a prospective cohort study. *Lancet*. 2017.

80. JACINTHE LECLERC, et al. Determinants of Improvement In Left Ventricular Diastolic Function Following a 1-Year Lifestyle Modification Program in Abdominally Obese Men with Features of the Metabolic Syndrome. *Metabolic syndrome and related disorders*. 2016;14:483-491.

81. ANDREW L. PIPE, et al. Smoking Cessation and the Cardiovascular Specialist: Canadian Cardiovascular Society Position Paper. *Canadian Journal of Cardiology*. 2011;27:132-137.

82. JONATHAN G. HOWLETT, et al. The Canadian Cardiovascular Society Heart Failure Companion: Bridging Guidelines to Your Practice. *Canadian Journal of Cardiology*. 2016;32:296-310.

83. JUSTIN A. EZEKOWITZ, et al. 2017 Comprehensive Update of the Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the Management of Heart Failure. *Canadian Journal of Cardiology*. 33:1342-1433.

84. JOHANNE PROVANCHER. La cessation tabagique. 2015. Accédé le 15 septembre 2017 au https://www.coeurpoumons.ca/fileadmin/documents/professionels/ressources/PDFs/La_cessation_tabagique_Johanne_Provencher.pdf.

85. SALIM YUSUF, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): Case-control study. *Lancet*. 2004;364:937-952.

86. CARLOTTA LUNGHI, et al. The Association between Depression and Medication Nonpersistence in New Users of Antidiabetic Drugs. *Value Health*. 2017;20:728-735.

87. JEAN-PIERRE DESPRÉS. Body fat distribution and risk of cardiovascular disease: an update. *Circulation*. 2012;126:1301-1313.

88. PAUL POIRIER. Targeting abdominal obesity in cardiology: Can we be effective? *Canadian Journal of Cardiology*. 2008;24 (Suppl D):13D-17D.

89. ROCHE CANADA. Monographie de produit Xenical (orlistat). 2015. Accédé le 15 mai 2017 au http://www.rochecanada.com/content/dam/roche_canada/fr_CA/documents/Research/ClinicalTrialsForms/Products/ConsumerInformation/MonographsandPublicAdvisories/Xenical/Xenical_PM_F.pdf.

90. DIABETES CANADA. Pharmacologic Management of Type 2 Diabetes: 2016 Interim Update. *Canadian journal of diabetes*. 2016;40:193-5.

91. NOVO NORDISK CANADA INC. Monographie de produit Saxenda (liraglutide). 2016. Accédé le 15 mai 2017 au http://caf.novonordisk.ca/content/dam/Canada/AFFILIATE/caf-novonordisk-ca/OurProducts/documents/Saxenda_PM_French.pdf.

92. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. Belviq (lorcaserin hydrochloride). 2017. Accédé le 15 septembre 2017 au https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&varApplNo=022529.

93. FOOD AND DRUGS ADMINISTRATION. Qsymia (phentermine/topiramate). 2017. Accédé le 15 septembre 2017 au https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/022580s000lbl.pdf.

94. FOOD AND DRUGS ADMINISTRATION. Contrave (naltrexone/bupropion). 2017. Accédé le 15 septembre 2017 au https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/200063s000lbl.pdf.

95. PHARMACSCIENCE INC. Monographie de produit Olestyr (Résine de cholestyramine). 2017. Accédé le 17 septembre 2017 au https://produits-sante.canada.ca/dpd-bdpp/newSearch-nouvelleRecherche.do?lang=fr.

96. PFIZER CANADA INC. Monographie de produit Colestid (chlorhydrate de colestipol). 2013. Accédé le 18 septembre 2017 au https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html.

97. VALÉANT CANADA LP. Monographie de produit Lodalis (colésévélam). 2014. Accédé le 31 octobre 2017 au https://www.canada.ca/fr/sante-

canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html.

98. AMGEN CANADA INC. Monographie de produit Repatha (évolocumab). 2016. Accédé le 17 septembre 2017 au https://www.amgen.ca/products/~/media/7720e9d1dc9e492280a17f7876546259.ashx.

99. SANOFI-AVENTIS CANADA INC. Monographie de produit Praluent (alirocumab). 2017. Accédé le 18 septembre 2017 au https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html.

100. BGP PHARMA ULC. Monographie de produit Lipidel EZ (fénofibrate). 2017. Accédé le 17 septembre 2017 au https://produits-sante.canada.ca/dpd-bdpp/newSearch-nouvelleRecherche.do?lang=fr.

101. TEVA CANADA LIMITED. Monographie de produit Teva-Gemfibrozil. 2015. Accédé le 18 septembre 2017 au https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html.

102. JAMP PHARMA CORPORATION. Monographie de produit JAMP-BEZAFIBRATE SR (bezafibrate). 2016. Accédé le 18 septembre 2017 au https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html.

103. AEGERION PHARMACEUTICALS CANADA LTÉ. Monographie de produit Juxtapid (lomitapide). 2017. Accédé le 19 octobre 2017 au https://produits-sante.canada.ca/dpd-bdpp/index-fra.jsp.

104. SANOFI-AVENTIS CANADA INC. Monographie de produit Glucophage (metformine). 2017. Accédé le 18 septembre 2017 au https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html.

105. BAYER INC. Monographie de produit Glubobay (acarbose). 2010. Accédé le 18 septembre 2017 au https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html.

106. NOVO NORDISK CANADA INC. Monographie de produit GlucoNorm (répaglinide). 2015. Accédé le 18 septembre 2017 au

https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html.

107. APOTEX INC. Monographie de produit Apo chlorpropamide (chlorpropamide). 2009. Accédé le 18 septembre 2017 au https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html.

108. SERVIER CANADA INC. Monographie de produit Diamicron (gliclazide). 2016. Accédé le 18 septembre 2017 au https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html.

109. SANOFI AVENTIS CANADA INC. Monographie de produit Diabeta (glyburide). 2016. Accédé le 18 septembre 2017 au https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html.

110. SANOFI AVENTIS CANADA INC. Monographie de produit Amaryl (glimépiride). 2016. Accédé le 18 septembre 2017 au https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html.

111. AA PHARMA INC. Monographie de produit Tolbutamide (tolbutamide). 2010. Accédé le 18 septembre 2017 au https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html.

112. APOTEX INC. Monographie de produit Apo-rosiglitazone. 2017. Accédé le 18 septembre 2017 au https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html.

113. TAKEDA CANADA INC. Monographie de produit Actos (pioglitazone). 2012. Accédé le 18 septembre 2017 au https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html.

114. TAKEDA CANADA INC. Monographie de produit Nesina (alogliptine). 2016. Accédé le 18 septembre 2017 au https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html.

115. MERCK CANADA INC. Monographie de produit Januvia (sitagliptine). 2017. Accédé le 18 septembre 2017 au https://www.canada.ca/fr/sante-

canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html.

116. AstraZeneca Canada Inc. Monographie de produit Onglyza (saxagliptine). 2016. Accédé le 18 septembre 2017 au https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html.

117. Boehringer Ingelheim Canada Ltd. Monographie de produit Trajenta (linagliptine). 2017. Accédé le 18 septembre 2017 au https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html.

118. Novo Nordisk Inc. Monographie de produit Victoza (liraglutide). 2016. Accédé le 15 mai 2017 au http://caf.novonordisk.ca/content/dam/Canada/AFFILIATE/caf-novonordisk-ca/OurProducts/documents/victoza-product-monograph.pdf.

119. AstraZeneca Canada Inc. Monographie de produit Byetta (exénatide). 2014. Accédé le 18 septembre 2017 au https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html.

120. GlazoSmithKline Inc. Monographie de produit Éperzan (albiglutide). 2016. Accédé le 18 septembre 2017 au https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html.

121. Eli Lilly Canada Inc. Monographie de produit Trulicity (dulaglutide). 2017. Accédé le 18 septembre 2017 au https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html.

122. Sanofi Aventis Canada Inc. Monographie de produit Adlyxine (lixisenatide). 2017. Accédé le 18 septembre 2017 au https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html.

123. Janssen Inc. Monographie de produit Invokana (canagliflozine). 2017. Accédé le 18 septembre 2017 au https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html.

124. ASTRAZENECA CANADA INC. Monographie de produit Forxiga (dapagliflozine). 2016. Accédé le 18 septembre 2017 au https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html.

125. BOEHRINGER INGELHEIM CANADA INC. Monographie de produit Jardiance (empagliflozine). 2017. Accédé le 18 septembre 2017 au https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html.

126. B. NEAL, et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *The New England journal of medicine*. 2017;377:644-657.

127. ELI LILLY CANADA INC. Monographie de produit Humalog (insuline lispro). 2015. Accédé le 18 septembre 2017 au https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html.

128. NOVO NORDISK CANADA INC. Monographie de produit FIASP (insuline asparte). 2017. Accédé le 18 septembre 2017 au https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html.

129. SANOFI-AVENTIS CANADA INC. Monographie de produit Apidra (insuline glulisine). 2016. Accédé le 18 septembre 2017 au https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html.

130. ELI LILLY CANADA INC. Monographie de produit Humulin R (insuline semi-synthétique humaine). 2016. Accédé le 18 septembre 2017 au https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html.

131. ELI LILLY CANADA INC. Monographie de produit Humulin N (insuline isophane humaine biosynthétique). 2016. Accédé le 18 septembre 2017 au https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html.

132. NOVO NORDISK CANADA INC. Monographie de produit Lévémir (détémir). 2016. Accédé le 18 septembre 2017 au https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html.

133. SANOFI AVENTIS CANADA INC. Monographie de produit Lantus (glargine). 2016. Accédé le 18 septembre 2017 au https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html.

134. PHARMASCIENCE INC. Monographie de produit pms-Hydrochlorothiazide. 2013. Accédé le 18 septembre 2017 au https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html.

135. AA PHARMA INC. Monographie de produit Chlorthalidone. 2010. Accédé le 18 septembre 2017 au https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html.

136. SERVIER CANADA INC. Monographie de produit Lozide (indapamide). 2014. Accédé le 18 septembre 2017 au https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html.

137. SANOFI-AVENTIS CANADA INC. Monographie de produit Zaroxolyn (metolazone). 2006. Accédé le 18 septembre 2017 au https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html.

138. PFIZER CANADA INC. Monographie de produit Aldactone (spironolactone). 2015. Accédé le 18 septembre 2017 au https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html.

139. NOVARTIS PHARMA CANADA INC. Monographie de produit Lopressor (metoprolol). 2016. Accédé le 18 septembre 2017 au https://www.novartis.ca/fr/nos-produits/pharmaceutique#ui-id-1=10.

140. TEVA CANADA LIMITED. Monographie de produit Teva-bisoprolol. 2017. Accédé le 20 septembre 2017 au https://produits-sante.canada.ca/dpd-bdpp/index-fra.jsp.

141. ASTRAZENECA CANADA INC. Monographie de produit Ténormin (aténolol). 2016. Accédé le 20 septembre 2017 au https://produits-sante.canada.ca/dpd-bdpp/index-fra.jsp.

142. PFIZER CANADA INC. Monographie de produit Indéral-la (propranolol). 2016. Accédé le 20 septembre 2017 au https://produits-sante.canada.ca/dpd-bdpp/index-fra.jsp.

143. SANOFI-AVENTIS CANADA INC. Monographie de produit Sectral (acébutolol). 2014. Accédé le 20 septembre 2017 au https://produits-sante.canada.ca/dpd-bdpp/index-fra.jsp.

144. APOTEX INC. Monographie de produit Apo-carvédilol (carvédilol). 2003. Accédé le 20 septembre 2017 au https://produits-sante.canada.ca/dpd-bdpp/index-fra.jsp.

145. PALADIN LABS INC. Monographie de produit Trandate (labétalol). 2016. Accédé le 20 septembre 2017 au https://produits-sante.canada.ca/dpd-bdpp/index-fra.jsp.

146. TEVA CANADA LIMITED. Monographie de produit Teva-nadolol (nadolol). 2011. Accédé le 20 septembre 2017 au https://produits-sante.canada.ca/dpd-bdpp/index-fra.jsp.

147. TRIBUTE PHARMACEUTICALS CANADA INC. Monographie de produit Visken (pindolol). 2016. Accédé le 20 septembre 2017 au https://produits-sante.canada.ca/dpd-bdpp/index-fra.jsp.

148. SIVEM PHARMACEUTICALS ULC. Monographie de produit Sotalol (sotalol). 2012. Accédé le 20 septembre 2017 au https://produits-sante.canada.ca/dpd-bdpp/index-fra.jsp.

149. TEVA CANADA LIMITED. Monographie de produit Teva-timolol (timolol). 2011. Accédé le 20 septembre 2017 au https://produits-sante.canada.ca/dpd-bdpp/index-fra.jsp.

150. VALEANT CANADA LP. Monographie de produit Altace (ramipril). 2015. Accédé le 18 septembre 2017 au https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html.

151. ASTRAZENECA CANADA INC. Monographie de produit Zestril (lisinopril). 2017. Accédé le 20 septembre 2017 au https://produits-sante.canada.ca/dpd-bdpp/index-fra.jsp.

152. TEVA CANADA LIMITED. Monographie de produit Teva-captopril (captopril). 2011. Accédé le 20 septembre 2017 au https://produits-sante.canada.ca/dpd-bdpp/index-fra.jsp.

153. NOVARTIS PHARMA CANADA INC. Monographie de produit Lotensin (benazepril). 2016. Accédé le 20 septembre 2017 au https://produits-sante.canada.ca/dpd-bdpp/index-fra.jsp.

154. HOFFMAN-LA ROCHE LIMITED. Monographie de produit Inhibace (cilazapril). 2015. Accédé le 20 septembre 2017 au https://produits-sante.canada.ca/dpd-bdpp/index-fra.jsp.

155. MERCK CANADA INC. Monographie de produit Vasotec (enalapril). 2017. Accédé le 20 septembre 2017 au https://produits-sante.canada.ca/dpd-bdpp/index-fra.jsp.

156. APOTEX INC. Monographie de produit Apo-fosinopril (fosinopril). 2016. Accédé le 20 septembre 2017 au https://produits-sante.canada.ca/dpd-bdpp/index-fra.jsp.

157. SERVIER CANADA INC. Monographie de produit Coversyl (perindopril). 2017. Accédé le 20 septembre 2017 au https://produits-sante.canada.ca/dpd-bdpp/index-fra.jsp.

158. PFIZER CANADA INC. Monographie de produit Accupril (quinapril). 2017. Accédé le 20 septembre 2017 au https://produits-sante.canada.ca/dpd-bdpp/index-fra.jsp.

159. BGP PHARMA ULC. Monographie de produit Mavik (trandolapril). 2016. Accédé le 20 septembre 2017 au https://produits-sante.canada.ca/dpd-bdpp/index-fra.jsp.

160. MERCK CANADA INC. Monographie de produit COZAAR (losartan potassique). 2014. Accédé le 9 septembre 2016 au http://www.merck.ca/French/Products/Pages/Prescription-Products.aspx.

161. NOVARTIS PHARMACEUTICALS CANADA INC. Monographie de produit DIOVAN (valsartan). 2015. Accédé le 9 septembre 2016 au www.ask.novartispharma.ca/download.htm?res=diovan_scrip_e.pdf&resTitleId=725.

162. ASTRAZENECA CANADA INC. Monographie ATACAND (candésartan cilexétil). 2016. Accédé le 9 septembre 2016 au http://www.astrazeneca.ca/fr/Medicines/fr-Products-AZ.

163. SANOFI-AVENTIS CANADA INC. Monographie de produit Avapro (irbésartan). 2015. Accédé le 20 septembre 2017 au https://produits-sante.canada.ca/dpd-bdpp/index-fra.jsp.

164. BGP PHARMA ULC. Monographie de produit Teveten (éprosartan). 2015. Accédé le 20 septembre 2017 au https://produits-sante.canada.ca/dpd-bdpp/index-fra.jsp.

165. BOEHRINGER INGELHEIM CANADA LTD. Monographie de produit Micardis (telmisartan). 2013. Accédé le 20 septembre 2017 au https://produits-sante.canada.ca/dpd-bdpp/index-fra.jsp.

166. ASTRAZENECA CANADA INC. Monographie de produit Plendil (felodipine). 2015. Accédé le 21 septembre 2017 au https://produits-sante.canada.ca/dpd-bdpp/index-fra.jsp.

167. PRO DOC LIMITÉE. Monographie de produit Amlodipine. 2017. Accédé le 21 septembre 2017 au https://produits-sante.canada.ca/dpd-bdpp/index-fra.jsp.

168. BAYER INC. Monographie de produit Nimotop (nimodipine). 2011. Accédé le 21 septembre 2017 au https://produits-sante.canada.ca/dpd-bdpp/index-fra.jsp.

169. BAYER INC. Monographie de produit Adalat (nifédipine). 2016. Accédé le 21 septembre 2017 au https://produits-sante.canada.ca/dpd-bdpp/index-fra.jsp.

170. VALEANT CANADA LP. Monographie de produit Tiazac (diltiazem). 2017. Accédé le 21 septembre 2017 au https://produits-sante.canada.ca/dpd-bdpp/index-fra.jsp.

171. MYLAN PHARMACEUTICALS INC. Monographie de produit Isoptin SR (vérapamil). 2015. Accédé le 18 septembre 2017 au http://www.mylan.ca/-/media/mylanca/documents/french/product%20pdf/1.3.1-isoptin%20sr%20pmf.pdf.

172. BGP PHARMA ULC. Monographie de produit Hytrin (térazosine). 2015. Accédé le 31 octobre 2017 au https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html.

173. ERFA CANADA 2012 INC. Monographie de produit Minipress (prazosine). 2015. Accédé le 18 septembre 2017 au http://eci2012.net/wp-content/uploads/2015/03/Minipress-En-PM-100295.00-13-Feb-2015.pdf.

174. PFIZER CANADA INC. Monographie de produit Cardura (doxazosine). 2017. Accédé le 31 octobre 2017 au https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html.

175. NOVARTIS PHARMA CANADA INC. Monographie de produit Rasilez (aliskiren). 2015. Accédé le 18 septembre 2017 au https://www.novartis.ca/sites/www.novartis.ca/files/rasilez_scrip_e.pdf.

176. PFIZER CANADA INC. Monographie de produit Lipitor (atorvastatine). 2015. Accédé le 17 septembre 2017 au http://www.pfizer.ca/sites/g/files/g10023411/f/201505/Lipitor_PM_FR.pdf.

177. SANOFI-AVENTIS CANADA INC. Monographie de produit Plavix (clopidogrel). 2016. Accédé le 20 octobre 2016 au http://products.sanofi.ca/fr/plavix.pdf.

178. ELI LILLY CANADA INC. Monographie de produit Effient (prasugrel). 2014. Accédé le 19 septembre 2017 au https://produits-sante.canada.ca/dpd-bdpp/index-fra.jsp.

179. ASTRAZENECA CANADA INC. Monograhie de produit Brilinta (ticagrélor). 2016. Accédé le 19 septembre 2017 au https://produits-sante.canada.ca/dpd-bdpp/index-fra.jsp.

180. APOTEX INC. Monographie de produit Apo-ticlopidine. 2012. Accédé le 19 septembre 2017 au https://produits-sante.canada.ca/dpd-bdpp/index-fra.jsp.

181. BRISTOL-MYERS SQUIBB CANADA. Monographie de produit : Coumadin (warfarine). 2016. Accédé le 15 septembre 2016 au https://www.bmscanada.ca/static/products/fr/pm_pdf/COUMADIN_FR_PM.pdf.

182. LABORATOIRES PALADIN INC. Monographie de produit Sintrom (nicoumalone). 2009. Accédé le 17 août 2017 au http://www.paladin-labs.com/our_products/Sintrom_en.pdf.

183. EUGENE BRAUNWALD. An Important Step for Thrombocardiology. *New England Journal of Medicine*. 0:null.

184. SERVIER CANADA INC. Monographie de produit Lancora (ivabradine). 2016. Accédé le 19 septembre 2017 au https://produits-sante.canada.ca/dpd-bdpp/index-fra.jsp.

185. NOVARTIS PHARMA CANADA INC. Monographie de produit Entresto (sacubitril/valsartan). 2016. Accédé le 19 septembre 2017 au https://produits-sante.canada.ca/dpd-bdpp/index-fra.jsp.

186. MARIE-ÈVE PICHE, et al. How to choose and use bariatric surgery in 2015. *Canadian Journal of Cardiology*. 2015;31:153-66.

187. AUDREY AUCLAIR, et al. Bariatric Surgery-Induced Resolution of Hypertension and Obstructive Sleep Apnea: Impact of Modulation of Body Fat, Ectopic Fat,

Autonomic Nervous Activity, Inflammatory and Adipokine Profiles. *Obesity surgery*. 2017.

188. MARCELA RODRIGUEZ FLORES, et al. Effect of bariatric surgery on heart failure. *Expert review of cardiovascular therapy*. 2017;15:567-579.

189. KOON K. TEO, et al. Canadian Cardiovascular Society/Canadian Association of Interventional Cardiology/Canadian Society of Cardiac Surgery Position Statement on Revascularization-Multivessel Coronary Artery Disease. *Canadian Journal of Cardiology*. 2014;30:1482-1491.

190. MATTHEW BENNETT, et al. Canadian Cardiovascular Society/Canadian Heart Rhythm Society 2016 Implantable Cardioverter-Defibrillator Guidelines. *Canadian Journal of Cardiology*. 2017;33:174-188.

191. HAISSAM HADDAD, et al. Canadian Cardiovascular Society Consensus Conference update on cardiac transplantation 2008: Executive Summary. *Canadian Journal of Cardiology*. 2009;25:197-205.

192. TRANSPLANT QUÉBEC. Statistiques officielles 2016. 2016. Accédé le 19 septembre 2017 au http://www.transplantquebec.ca/sites/default/files/statistiques_officielles_2016_vaout_2017.pdf.

193. CLYDE W YANCY, et al. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *Journal of cardiac failure*. 2017;23:628-651.

194. SANTÉ CANADA. Aide médicale à mourir. 2017. Accédé le 19 septembre 2017 au https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/aide-medicale-mourir.html.

195. COLLÈGE DES MÉDECINS DU QUÉBEC. Aide médicale à mourir : guide d'exercice en cours de révision. 2016. Accédé le 19 septembre 2017 au http://www.cmq.org/nouvelle/fr/aide-medicale-a-mourir-guide-en-cours-de-revision.aspx.

196. PAUL ROBERT, et al. Le Petit Robert dictionnaire alphabétique et analogique de la langue française : version numérique. 2011.

197. GOUVERNEMENT DU QUÉBEC. Loi sur les infirmières et les infirmiers. 2016. Accédé le 22 septembre 2017 au http://legisquebec.gouv.qc.ca/fr/ShowDoc/cs/I-8.

198. LISA M. LEE. *Principles & practice of public health surveillance.* 3rd ed ed. Oxford: Oxford University Press; 2010; xiv, 443 p.

199. CANADIAN INSTITUTE OF HEALTH RESEARCH. The future of public health in Canada: Developing a public health system for the 21st century. 2003. Accédé le 22 septembre 2017 au http://neltoolkit.rnao.ca/sites/default/files/Future_of_Public_Health_in_Canada_2003.pdf.

200. WORLD HEALTH ORGANIZATION. Pharmacovigilance. 2017. Accédé le 26 septembre 2017 au http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/safety_efficacy/pharmvigi/en/#.

201. BERNARD CK CHOI ET ANITA WP PAK. Lessons for surveillance in the 21st century: a historical perspective from the past five millenia. *Sozial- und Praventivmedizin*. 2001;45:361-368.

202. BERNARD C.K. CHOI. The Past, Present, and Future of Public Health Surveillance. *Scientifica*. 2012;2012:1-2.

203. MICHAEL DICKSON ET JEAN-PAUL GAGNON. Key factors in the rising cost of new drug discovery and development. *Nature Reviews Drug Discovery*. 2004;3:417-429.

204. ROMINA PACE, et al. Validity of Health Administrative Database Definitions for Hypertension: A Systematic Review. *The Canadian journal of cardiology*. 2017;33:1052-1059.

205. SANTÉ PUBLIQUE. Indicateurs de santé : définition, exemples. 2013. Accédé le 26 septembre 2017 au http://www.santepublique.eu/indicateurs-sante-definition-exemples/.

206. BRUCE G. LINK ET JO C. PHELAN. McKeown and the Idea That Social Conditions Are Fundamental Causes of Disease. *American Journal of Public Health*. 2002;92:730-732.

207. TOSCA VAN SCHAIK, et al. Cardiovascular disease risk and secondary prevention of cardiovascular disease among patients with low health literacy. *Netherlands Heart Journal*. 2017;25:446-454.

208. AGENCE DE SANTÉ PUBLIQUE DU CANADA. Agence de la santé publique du Canada - Accueil. 2017. Accédé le 26 septembre 2017 au https://www.canada.ca/fr/sante-publique.html.

209. GOUVERNEMENT DU CANADA. Santé. 2017. Accédé le 26 septembre 2017 au https://www.canada.ca/fr/services/sante.html.

210. GOUVERNEMENT DU QUÉBEC. Loi sur la santé publique. 2017. Accédé le 26 septembre 2017 au http://legisquebec.gouv.qc.ca/fr/ShowDoc/cs/S-2.2.

211. COMMISSION D'ACCÈS À L'INFORMATION. Avis de la commission d'accès à l'information relativement à la communication de renseignements entre le MSSS, la RAMQ et l'INSPQ dans le cadre du vole 1 Maladies chroniques du thème 1 intitulé "Habitudes de vie, comportement et maladies chroniques" inclus au plan ministériel de surveillance multithématique. 2010. Accédé le 14 avril 2016 au http://www.cai.gouv.qc.ca/documents/CAI_AEC_091981.pdf.

212. LOUIS ROCHETTE ET VALÉRIE ÉMOND. Surveillance des maladies chroniques au Québec par le jumelage des fichiers administratifs. 2014. Accédé le 14 avril 2016 au http://www.statcan.gc.ca/sites/default/files/media/14268-fra.pdf.

213. ANNA KONÉ PÉFOYO, et al. Importance de la surveillance en santé publique et utilité des données administratives. *Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique*. 2009;57:99-111.

214. LAURIE LAMBERT, et al. Evaluation of care and surveillance of cardiovascular disease: can we trust medico-administrative hospital data? *The Canadian journal of cardiology*. 2012;28:162-8.

215. MACHELLE WILCHESKY, et al. Validation of diagnostic codes within medical services claims. *Journal of clinical epidemiology*. 2004;57:131-41.

216. ROBYN TAMBLYN, et al. The use of prescription claims databases in pharmacoepidemiological research: the accuracy and comprehensiveness of the prescription claims database in Quebec. *Journal of clinical epidemiology*. 1995;48:999-1009.

217. MINISTÈRE DE LA SANTÉ ET DES SERVICES SOCIAUX DU QUÉBEC. Surveillance. 2017. Accédé le 26 septembre 2017 au http://www.msss.gouv.qc.ca/professionnels/surveillance/surveillance-sante/.

218. COMITÉ D'ÉTHIQUE DE SANTÉ PUBLIQUE. Avis du Comité d'éthique de santé publique. 2010. Accédé le 26 septembre 2017 au https://www.inspq.qc.ca/pdf/publications/1124_Projet_Plan_ministeriel_surveillance_multithematique.pdf.

219. WORLD HEALTH ORGANIZATION. Classification internationale des maladies (CIM)-11e révision. 2012. Accédé le 26 septembre 2017 au http://www.who.int/features/2012/international_classification_disease_faq/fr/.

220. INSTITUT CANADIEN D'INFORMATION SUR LA SANTÉ. CCI (Classification canadienne des interventions en santé). 2017. Accédé le 21 octobre 2017 au https://www.cihi.ca/fr/normes-et-soumission-de-donnees/codification-et-classification/cci.

221. INSTITUT NATIONAL DE SANTÉ PUBLIQUE DU QUÉBEC. Bureau d'information et d'études en santé des populations. 2017. Accédé le 26 septembre 2017 au https://www.inspq.qc.ca/expertises/gestion-et-analyse-de-l-information/le-biesp.

222. INSTITUT NATIONAL D'EXCELLENCE EN SANTÉ ET SERVICES SOCIAUX (INESSS). À propos de l'Institut. 2017. Accédé le 26 septembre 2017 au http://www.inesss.qc.ca/a-propos/a-propos-de-linstitut.html.

223. BRIAN L. STROM, et al. *Textbook of pharmacoepidemiology*. Chichester, West Sussex, U.K: Wiley Blackwell; 2013;

224. GOUVERNEMENT DU CANADA. Guidance document for industry - reporting adverse reactions to marketed health products. 2011. Accédé le 26 septembre 2017 au https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/reports-publications/medeffect-canada/guidance-document-industry-reporting-adverse-reactions-marketed-health-products-health-canada-2011.html.

225. GOUVERNEMENT DU CANADA. Adverse reaction and medical device problem reporting. 2017. Accédé le 26 septembre 2017 au https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/medeffect-canada/adverse-reaction-reporting.html.

226. LORNA HAZELL ET SAAD A. W. SHAKIR. Under-Reporting of Adverse Drug Reactions. *Drug Safety*. 2006;29:385-396.

227. WORLD HEALTH ORGANIZATION. Comment élaborer et mettre en oeuvre une politique pharmaceutique nationale, 2e édition. 2002. Accédé le 31 mars 2016 au http://apps.who.int/medicinedocs/pdf/s5409f/s5409f.pdf.

228. KNOWLEDGE ECOLOGY INTERNATIONAL. Patent Protection For Pharmaceutical Products In Canada - Chronology Of Significant Events. 2000. Accédé le 10 mars 2015 au http://www.keionline.org/node/919.

229. SANTÉ CANADA, et al. Plan de mise en oeuvre de la collaboration en matière de réglementation des produits médicinaux 2009. Accédé le 10 mars 2015 au

http://ec.europa.eu/health/files/pharmacos/docs/doc2009/2009_04/implementation-plan_canada_fr.pdf.

230. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. Guidance for industry. 2013. Accédé le 9 janvier 2017 au http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM377465.pdf.

231. WORLD HEALTH ORGANIZATION. WHO Model List of Essential Medicines. 2013. Accédé le 12 décembre 2014 au http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/en/index.html.

232. CANADIAN INSTITUTE FOR HEALTH INFORMATION. Facteurs d'accroissement des dépenses en médicaments prescrits au Canada. 2012. Accédé le 27 septembre 2017 au https://www.cihi.ca/fr/drug_spend_drivers_fr.pdf.

233. PATENTED MEDICINE PRICES REVIEW BOARD. Frequently asked questions. 2017. Accédé le 18 décembre 2017 au http://www.pmprb-cepmb.gc.ca/about-us/frequently-asked-questions.

234. SANTÉ CANADA. Recherche de produits pharmaceutiques en ligne (base de données). 2015. Accédé le 12 décembre 2014 au http://webprod5.hc-sc.gc.ca/dpd-bdpp/index-fra.jsp.

235. GOUVERNEMENT DU CANADA. Fiche de renseignements : Médicaments Biosimilaires. 2017. Accédé le 27 septembre 2017 au https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/produits-biologiques-radiopharmaceutiques-therapies-genetiques/information-demandes-presentations/lignes-directrices/fiche-renseignements-biosimilaires.html.

236. JACINTHE LECLERC, et al. Médicaments génériques et médicaments originaux : Faire la différence. *Perspective infirmière*. 2016;13:39-46.

237. SANTÉ CANADA. Ligne directrice: Règlement sur les médicaments brevetés. 2015. Accédé le 09 mars 2015 au http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/applic-demande/guide-ld/patmedbrev/pmreg3_mbreg3-fra.php#definition.

238. SANTÉ CANADA. Innocuité et efficacité des médicaments génériques. 2012. Accédé le 6 octobre 2015 au http://www.hc-sc.gc.ca/hl-vs/iyh-vsv/med/med-gen-fra.php.

239. GOUVERNEMENT DU CANADA. Règlement sur les aliments et drogues. 2016. Accédé le 31 août 2016 au http://laws.justice.gc.ca/fra/reglements/C.R.C.,_ch._870/.

240. GOUVERNEMENT DU CANADA. Loi sur les aliments et drogues. 2017. Accédé le 27 septembre 2017 au http://laws-lois.justice.gc.ca/fra/lois/F-27/.

241. GOUVERNEMENT DU CANADA. Loi canadienne sur la santé. 1985. Accédé le 31 mars 2016 au http://laws-lois.justice.gc.ca/fra/lois/c-6/.

242. RÉGIE DE L'ASSURANCE MALADIE DU QUÉBEC. Assurance médicaments : admissibilité. Accédé le 27 mars 2017 au http://www.ramq.gouv.qc.ca/fr/citoyens/assurance-medicaments/Pages/admissibilite.aspx.

243. LE DEVOIR. Médicaments génériques : Québec économisera 1,5 milliard. 2017. Accédé le 21 juillet 2017 au http://www.ledevoir.com/politique/quebec/503553/medicaments-generiques-quebec-economisera-1-5-milliard.

244. WORLD HEALTH ORGANIZATION. Un meilleur accès aux médicaments génériques. 2011. Accédé le 27 septembre 2017 au http://www.who.int/dg/speeches/2011/medicines_access_20110218/fr/.

245. GOUVERNEMENT DU CANADA. Innocuité et efficacité des médicaments génériques. 2012. Accédé le 27 septembre 2017 au https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/vie-saine/votre-sante-vous/aspect-medical/innocuite-efficacite-medicaments-generiques.html.

246. RÉGIE DE L'ASSURANCE MALADIE DU QUÉBEC (RAMQ). La Régie : Mission. 2015. Accédé le 09 mars 2015 au http://www.ramq.gouv.qc.ca/fr/regie/Pages/mission.aspx.

247. INSTITUT NATIONAL D'EXCELLENCE EN SANTÉ ET SERVICES SOCIAUX (INESSS). À propos de l'institut. 2015. Accédé le 10-mars-2015 au https://www.inesss.qc.ca/a-propos/a-propos-de-linstitut.html.

248. GOUVERNEMENT DU QUÉBEC. Loi sur l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux. 2015. Accédé le 10 mars 2015 au http://www2.publicationsduquebec.gouv.qc.ca/dynamicSearch/telecharge.php?type=2&file=/I_13_03/I13_03.html.

249. GOUVERNEMENT DU QUÉBEC. Loi sur l'assurance médicaments. 2015. Accédé le 10 mars 2015 au

http://www2.publicationsduquebec.gouv.qc.ca/dynamicSearch/telecharge.php?type=2&file=/A_29_01/A29_01.html.

250. GOUVERNEMENT DU QUÉBEC. Loi sur l'assurance maladie. 2015. Accédé le 10 mars 2015 au http://www2.publicationsduquebec.gouv.qc.ca/dynamicSearch/telecharge.php?type=2&file=/A_29/A29.html.

251. GOUVERNEMENT DU QUÉBEC. Loi sur la Régie de l'asssurance maladie du Québec. 2015. Accédé le 10 mars 2015 au http://www2.publicationsduquebec.gouv.qc.ca/dynamicSearch/telecharge.php?type=2&file=/R_5/R5.html.

252. GOUVERNEMENT DU QUÉBEC. Loi sur la gouvernance des sociétés d'état. 2015. Accédé le 10 mars 2015 au http://www2.publicationsduquebec.gouv.qc.ca/dynamicSearch/telecharge.php?type=2&file=/G_1_02/G1_02.html.

253. GOUVERNEMENT DU QUÉBEC. Loi médicale. 2015. Accédé le 10 mars 2015 au http://www2.publicationsduquebec.gouv.qc.ca/dynamicSearch/telecharge.php?type=2&file=/M_9/M9.htm.

254. COLLÈGE DES MÉDECINS DU QUÉBEC. Histoire du Collège. 2014. Accédé le 10 mars 2015 au http://www.cmq.org/fr/Public/Profil/Commun/AProposOrdre/Histoire.aspx.

255. ORDRE DES PHARMACIENS DU QUÉBEC. L'Ordre - Historique. 2011. Accédé le 10 mars 2015 au http://www.opq.org/fr-CA/l-ordre/historique/.

256. ASSOCIATION CANADIENNE DU MÉDICAMENT GÉNÉRIQUE. Histoire de la pharmacie au Québec. 2014. Accédé le 09 mars 2015 au https://histoirepharmacie.wordpress.com/2014/11/25/dictionnaire-association-canadienne-du-medicament-generique/.

257. ASSOCIATION DES PHARMACIENS DU CANADA. About CPhA. 2015. Accédé le 10 mars 2015 au http://www.pharmacists.ca/index.cfm/about-cpha/.

258. COLLÈGE DES MÉDECINS DU QUÉBEC. Collège des médecins du Québec. 2017. Accédé le 27 septembre 2017 au http://www.cmq.org/.

259. ORDRE DES PHARMACIENS DU QUÉBEC. Ordre des pharmaciens du Québec. 2017. Accédé le 27 septembre 2017 au http://www.opq.org/.

260. ASSOCIATION QUÉBÉCOISE DES PHARMACIENS PROPRIÉTAIRES. Association québécoise des pharmaciens propriétaires. 2017. Accédé le 27 septembre 2017 au http://www.monpharmacien.ca/.

261. ORDRE DES INFIRMIÈRES ET INFIRMIERS DU QUÉBEC ET COLLÈGE DES MÉDECINS DU QUÉBEC. Lignes directrices : pratique clinique de l'infirmière praticienne spécialisée en soins de première ligne 2e édition. 2014. Accédé le 10 mars 2017 au http://www.oiiq.org/publications/repertoire/lignes-directrices-pratique-clinique-de-l-infirmiere-praticienne-specialisee.

262. AGENCE CANADIENNE DES MÉDICAMENTS ET DES TECHNOLOGIES DE LA SANTÉ. ACMTS - Historique. 2015. Accédé le 10-mars-2015 au http://www.cadth.ca/fr/cadth/history.

263. ASSOCIATION CANADIENNE DU MÉDICAMENT GÉNÉRIQUE. Les faits. 2017. Accédé le 27 septembre 2017 au http://generiquescanadiens.ca/les-faits/medicaments-generiques/.

264. MÉDICAMENTS NOVATEURS CANADA. Médicaments novateurs Canada. 2017. Accédé le 27 septembre 2017 au http://innovativemedicines.ca/fr/.

265. GÉRARD BÉLANGER. *L'économique de la santé et l'État providence*. Montréal: Éditions Varia; 2005; 280 p.

266. L'ENCYCLOPÉDIE CANADIENNE. Industrie pharmaceutique. 2015. Accédé le 31 août 2016 au www.thecanadianencyclopedia.ca/fr/article/pharmaceutical-industry/.

267. LES COMPAGNIES DE RECHERCHE PHARMACEUTIQUE DU CANADA. Notre histoire. 2013. Accédé le 09 mars 2015 au http://www.canadapharma.org/fr/%C3%A0-propos-de-rxd/renseignements-sur-lentreprise/notre-histoire.

268. SANTÉ CANADA. Bref historique de la réglementation des médicaments au Canada. 2015. Accédé le 09-mars-2015 au http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/homologation-licensing/info-renseign/hist-fra.php.

269. QUÉBEC. Stratégie biopharmaceutique québécoise poursuivre dans l'excellence en créant la richesse du Québec de demain. 2009. Accédé le 31 mars 2016 au http://pdf.cyberpresse.ca/lapresse/strategie_biopharma.pdf.

270. MINISTÈRE DE LA SANTÉ ET DES SERVICES SOCIAUX DU QUÉBEC. La politique du médicament. 2007. Accédé le 31 mars 2016 au http://publications.msss.gouv.qc.ca/acrobat/f/documentation/2006/06-728-01.pdf.

271. MARIE TISON. Industrie pharmaceutique au Québec : après la tempête. Accédé le 10-mars-2015 au http://affaires.lapresse.ca/economie/sante/201411/24/01-4821797-industrie-pharmaceutique-au-quebec-apres-la-tempete.php.

272. GOUVERNEMENT DU QUÉBEC. Mesure d'économie concernant les médicaments - Nouvelles règles concernant le recours à la mention ne pas substituer. 2015. Accédé le 9 septembre 2016 au www.msss.gouv.qc.ca/documentation/salle-de-presse/ficheCommunique.php?id=878.

273. RÉGIE DE L'ASSURANCE MALADIE DU QUÉBEC. La Régie - Historique. 2014. Accédé le 10 mars 2015 au http://www.ramq.gouv.qc.ca/fr/regie/Pages/historique.aspx.

274. GOUVERNEMENT DU QUÉBEC. Allocations professionnelles des pharmaciens - Le ministre Gaétan Barrette annonce le rétablissement du plafond à 15 %. 2017. Accédé le 28 septembre 2017 au http://www.msss.gouv.qc.ca/documentation/salle-de-presse/ficheCommunique.php?id=1373.

275. MINISTÈRE DE LA SANTÉ ET DES SERVICES SOCIAUX GOUVERNEMENT DU QUÉBEC. Médicaments génériques - Entente de principe qui procurera plus de 1,5 G$ d'économies sur 5 ans. 2017. Accédé le 28 septembre 2017 au http://www.msss.gouv.qc.ca/documentation/salle-de-presse/ficheCommunique.php?id=1371.

276. MINISTÈRE DE LA SANTÉ ET DES SERVICES SOCIAUX GOUVERNEMENT DU QUÉBEC. Projet de loi no 81 : Loi visant à réduire le coût de certains médicaments couverts par le Régime général d'assurance médicaments en permettant le recours à une procédure d'appel d'offres 2016. Accédé le 28 septembre 2017 au http://www.assnat.qc.ca/fr/travaux-parlementaires/projets-loi/projet-loi-81-41-1.html.

277. ASSOCIATION QUÉBÉCOISE DES PHARMACIENS PROPRIÉTAIRES. Les pharmaciens propriétaires mettront tout en œuvre pour faire respecter l'entente avec le ministre de la Santé et des Services sociaux. 2016. Accédé le 28 septembre 2017 au http://www.monpharmacien.ca/wp-content/uploads/2016/04/21-avril-2016-Communiqué-de-presse-FINAL.pdf.

278. GOUVERNEMENT DU QUÉBEC. Règlement sur les avantages autorisés à un pharmacien. 2017. Accédé le 28 septembre 2017 au http://legisquebec.gouv.qc.ca/fr/ShowDoc/cr/A-29.01,%20r.%201.

279. RÉGIE DE L'ASSURANCE MALADIE DU QUÉBEC. Pharmaciens. 2017. Accédé le 28 septembre 2017 au http://www.ramq.gouv.qc.ca/fr/professionnels/pharmaciens/Pages/pharmaciens.aspx.

280. REVENU QUÉBEC. Entreprises. 2015. Accédé le 28 septembre 2017 au http://www.revenuquebec.ca/fr/entreprises/.

281. LE PHARMACHIEN. La VRAIE différence entre les médicaments génériques et originaux. 2012. Accédé le 31 octobre 2017 au http://lepharmachien.com/la-vraie-difference-entre-les-medicaments-generiques-et-originaux/.

282. MIKIKO YAMADA ET TIMOTHY E WELTY. Generic substitution of antiepileptic drugs: a systematic review of prospective and retrospective studies. *The Annals of pharmacotherapy*. 2011;45:1406-15.

283. SAMEER R GHATE, et al. Hemorrhagic and thrombotic events associated with generic substitution of warfarin in patients with atrial fibrillation: a retrospective analysis. *The Annals of pharmacotherapy*. 2011;45:701-12.

284. WINGHAN JACQUELINE KWONG, et al. Resource use and cost implications of switching among warfarin formulations in atrial fibrillation patients. *The Annals of pharmacotherapy*. 2012;46:1609-16.

285. JOHANN D. RINGE ET GERD MOLLER. Differences in persistence, safety and efficacy of generic and original branded once weekly bisphosphonates in patients with postmenopausal osteoporosis: 1-year results of a retrospective patient chart review analysis. *Rheumatoly International*. 2009;30:213-21.

286. ERIC TOPOL, et al. *Textbook of cardiovascular medicine.* 3e ed. Philadelphie: Lippincott Williams & Wilkins; 2006;

287. AARON KESSELHEIM, et al. Seizure outcomes following the use of generic versus brand-name antiepileptic drugs: a systematic review and meta-analysis. *Drugs*. 2010;70:605-21.

288. MUHAMMAD ATIF, et al. Potential problems and recommendations regarding substitution of generic antiepileptic drugs: a systematic review of literature. *Springerplus*. 2016;5:182.

289. PATRICK KWAN ET ANDRE PALMINI. Association between switching antiepileptic drug products and healthcare utilization: A systematic review. *Epilepsy & behavior : E&B*. 2017;73:166-172.

290. GRZEGORZ CESSAK, et al. Therapeutic equivalence of antipsychotics and antidepressants - A systematic review. *Pharmacological reports : PR*. 2016;68:217-23.

291. HASAN KHOONSARI, et al. Comparing the Efficacy of 8 Weeks Treatment of Cipram(R) and its Generic Citalopram in Patients With Mixed Anxiety-Depressive Disorder. *Iranian journal of psychiatry and behavioral sciences*. 2015;9:e230.

292. CHIH-WEI HSU, et al. Comparison of the effectiveness of brand-name and generic antipsychotic drugs for treating patients with schizophrenia in Taiwan. *Schizophrenia research*. 2017.

293. BERNARD BANNWARTH, et al. Are there concerns about generic medicines in rheumatology? *Joint, bone, spine : revue du rhumatisme*. 2014;81:1-3.

294. GILBERTO CASTANEDA-HERNANDEZ, et al. Biopharmaceuticals for rheumatic diseases in Latin America, Europe, Russia, and India: innovators, biosimilars, and intended copies. *Joint, bone, spine : revue du rhumatisme*. 2014;81:471-7.

295. JOOP VAN DEN BERGH, et al. Comparing tolerability and efficacy of generic versus brand alendronate: a randomized clinical study in postmenopausal women with a recent fracture. *PloS one*. 2013;8:e78153.

296. TEUN VAN GELDER. European Society for Organ Transplantation Advisory Committee recommendations on generic substitution of immunosuppressive drugs. *Transplant international : official journal of the European Society for Organ Transplantation*. 2011;24:1135-41.

297. EVANGELOS TSIPOTIS, et al. Bioavailability, Efficacy and Safety of Generic Immunosuppressive Drugs for Kidney Transplantation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *American journal of nephrology*. 2016;44:206-18.

298. SON Q DUONG, et al. Transition from brand to generic tacrolimus is associated with a decrease in trough blood concentration in pediatric heart transplant recipients. *Pediatric transplantation*. 2015;19:911-7.

299. FEDERICO LAVORINI, et al. Switching from branded to generic inhaled medications: potential impact on asthma and COPD. *Expert opinion on drug delivery*. 2013;10:1597-602.

300. IRVIN MAYERS ET MOHIT BHUTANI. Considerations in establishing bioequivalence of inhaled compounds. *Expert opinion on drug delivery*. 2017:1-10.

301. YUNES PANAHI, et al. Investigation of the efficacy of generic and brand-name tiotropium bromide in the management of chronic obstructive pulmonary disease: A randomized comparative trial. *Saudi pharmaceutical journal : SPJ : the official publication of the Saudi Pharmaceutical Society*. 2016;24:147-52.

302. AARON KESSELHEIM, et al. Clinical equivalence of generic and brand-name drugs used in cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2008;300:2514-26.

303. J MICHAEL PATERSON, et al. Clinical consequences of generic warfarin substitution: an ecological study. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2006;296:1969-72.

304. YAE MIN PARK, et al. A Comparison of Two Brands of Clopidogrel in Patients With Drug-Eluting Stent Implantation. *Korean Circulation Journal*. 2012;42:458-463.

305. GIORGIO L COLOMBO ET CARLO MAURIZIO MONTECUCCO. Generic vs brand originator alendronate: analysis of persistence and compliance in five Local Healthcare Units in the Lombardy Region of Italy. *Clinical cases in mineral and bone metabolism : the official journal of the Italian Society of Osteoporosis, Mineral Metabolism, and Skeletal Diseases*. 2013;10:195-8.

306. GIOVANNI CORRAO, et al. Similarity between generic and brand-name antihypertensive drugs for primary prevention of cardiovascular disease: evidence from a large population-based study. *European journal of clinical investigation*. 2014;44:933-9.

307. CYNTHIA JACKEVICIUS, et al. Comparative Effectiveness of Generic Atorvastatin and Lipitor(R) in Patients Hospitalized with an Acute Coronary Syndrome. *Journal of the American Heart Association*. 2016;5(4): e003350.

308. ALEXANDER LOCH, et al. Generic atorvastatin is as effective as the brand-name drug (LIPITOR(R)) in lowering cholesterol levels: a cross-sectional retrospective cohort study. *BMC research notes*. 2017;10:291.

309. LAMBERTO MANZOLI, et al. Generic versus brand-name drugs used in cardiovascular diseases. *European journal of epidemiology*. 2016;31:351-68.

310. GIORGIO L COLOMBO, et al. Off-patent generic medicines vs. off-patent brand medicines for six reference drugs: a retrospective claims data study from five local healthcare units in the Lombardy Region of Italy. *PloS one*. 2013;8:e82990.

311. INSTITUT NATIONAL D'EXCELLENCE EN SANTÉ ET EN SERVICES SOCIAUX. Médicaments génériques. 2017. Accédé le 11 octobre 2017 au https://www.inesss.qc.ca/activites/evaluation-des-medicaments/foires-aux-questions-sur-les-medicaments/medicaments-generiques.html.

312. SANTÉ CANADA. Recherche de produits pharmaceutiques en ligne. 25 février 2013. Accédé le 12 décembre 2014 au http://webprod5.hc-sc.gc.ca/dpd-bdpp/index-fra.jsp.

313. STATISTICS CANADA. Population by year, by province and territory 2016. Accédé le 28 août 2017 au http://www.statcan.gc.ca/tables-tableaux/sum-som/l01/cst01/demo02a-eng.htm.

314. ANITA K. WAGNER, et al. Segmented regression analysis of interrupted time series studies in medication use research. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*. 2002;27:299-309.

315. KEVIN E KIP, et al. The problem with composite end points in cardiovascular studies: the story of major adverse cardiac events and percutaneous coronary intervention. *Journal of the American College of Cardiology*. 2008;51:701-7.

316. UNIVERSITÉ D'OTTAWA. Critères de causalité. 2017. Accédé le 11 octobre 2017 au https://www.med.uottawa.ca/sim/data/Causation_f.htm.

317. KENNETH J. ROTHMAN. *Epidemiology, An Introduction.* 2nd ed: Oxford Universtiy Press; 2012;

318. JOSHUA GAGNE, et al. Outcomes Associated with Generic Drugs Approved Using Product-Specific Determinations of Therapeutic Equivalence. *Drugs*. 2017;77:427-433.

319. JORGEN HELLSTROM ET NIKLAS RUDHOLM. Side effects of generic competition? *Eur J Health Econ*. 2004;5:203-8.

320. JANET WOODCOCK , et al. Withdrawal of Generic Budeprion for Nonbioequivalence. *New England Journal of Medicine*. 2012;367:2463-2465.

321. GEORGE STOUPAKIS ET LOUIS TEICHHOLZ. Stent thrombosis after switch from nongeneric to generic clopidogrel. *International Journal of Case Reports and Images*. 2014;5:41-44.

322. ELIZABETH HANSEN, et al. Placebo and nocebo : How can they be used or avoided? *Der Internist*. 2017.

323. SARA M VAMBHEIM ET MAGNE ARVE FLATEN. A systematic review of sex differences in the placebo and the nocebo effect. *Journal of pain research*. 2017;10:1831-1839.

324. SARAH COLGAN, et al. Perceptions of generic medication in the general population, doctors and pharmacists: a systematic review. *BMJ open*. 2015;5:e008915.

325. BARBARA DAVIT, et al. International Guidelines for Bioequivalence of Systemically Available Orally Administered Generic Drug Products: A Survey of Similarities and Differences. *The AAPS Journal*. 2013;15:974-990.

326. ASSOCIATION CANADIENNE DU MÉDICAMENT GÉNÉRIQUE. Développement des médicaments génériques. Accédé le 31 août 2016 au http://www.canadiangenerics.ca/fr/resources/docs/DDBookletWebFr.pdf.

327. ORDRE DES PHARMACIENS DU QUÉBEC. Médicaments d'origine et médicaments génériques. 2011. Accédé le 12 octobre 2017 au https://www.opq.org/fr-CA/grand-public/les-medicaments/medicaments-d-origine-et-medicaments-generiques/.

328. ASSOCIATION DES PHARMACIENS PROPRIÉTAIRES DU QUÉBEC. Québec ne couvrira dorénavant que les génériques. 2015. Accédé le 12 octobre 2017 au https://www.monpharmacien.ca/quebec-ne-couvrira-dorenavant-que-les-generiques.

329. ASSOCIATION DES PHARMACIENS PROPRIÉTAIRES DU QUÉBEC. Rectifications au reportage diffusé par TVA Nouvelles. 2015. Accédé le 12 octobre 2017 au https://www.monpharmacien.ca/rectifications-au-reportage-diffuse-par-tva-nouvelles.

330. JEAN COUTU. Médicaments génériques. 2017. Accédé le 12 octobre 2017 au https://www.jeancoutu.com/sante/services-en-pharmacie/service-medicaments-generiques/.

331. IOANNIS V NTALAS, et al. Salts of Clopidogrel: Investigation to Ensure Clinical Equivalence: A 12-Month Randomized Clinical Trial. *Journal of cardiovascular pharmacology and therapeutics*. 2016;21:516-525.

332. IOANNIS V NTALAS, et al. Generic Clopidogrel Besylate in the Secondary Prevention of Atherothrombotic Events: A 6-month Follow-up of a Randomised Clinical Trial. *Current vascular pharmacology*. 2015;13:809-18.

333. PETER A. MEREDITH. Potential concerns about generic substitution: bioequivalence versus therapeutic equivalence of different amlodipine salt forms. *Current Medical Research Opinion*. 2009;25:2179-89.

334. PETER KARPINSKI. Polymorphism of Active Pharmaceutical Ingredients. *Chemical Engineering & Technology*. 2006;29:233-237.

335. DHARMENDRA SINGHAL ET WILLIAM CURATOLO. Drug polymorphism and dosage form design: a practical perspective. *Advanced drug delivery reviews*. 2004;56:335-47.

336. ACTAVIS PHARMA COMPANY. Monographie de produit ACT LOSARTAN. 2014.

337. WALTER W. HAUCK ET RESHAMA SHAIKH. Sample sizes for batch acceptance from single- and multistage designs using two-sided normal tolerance intervals with specified content. *Journal of biopharmaceutical statistics*. 2001;11:335-46.

338. SANTÉ CANADA. Guidance document : specifications. 2016. Accédé le 12 octobre 2017 au https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/drug-products/applications-submissions/guidance-documents/international-conference-harmonisation/quality/specifications-test-procedures-acceptance-criteria-new-drug-substances-new-drug-products-chemical-substances-topic.html.

339. DORYS ARGELIA DIAZ, et al. Dissolution Similarity Requirements: How Similar or Dissimilar Are the Global Regulatory Expectations? *Aaps j*. 2016;18:15-22.

340. SANTÉ CANADA. Changements survenus après l'avis de conformité (AC) : Document sur la qualité. 2016. Accédé le 12 octobre 2017 au https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/demandes-presentations/lignes-directrices/changements-survenus-apres-avis-conformite/document-qualite.html.

341. YING LU, et al. In vivo and in vitro bioequivalence testing. *Journal of Bioequivalence and Bioavailability*. 2014;6:67-74.

342. IMAD SORYAL ET A. RICHENS. Bioavailability and dissolution of proprietary and generic formulations of phenytoin. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 1992;55:688-91.

343. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. CFR - Code of Federal Regulations Title 21. 2017. Accédé le 12 octobre 2017 au https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/CFRSearch.cfm?fr=320.22.

344. SANTÉ CANADA. Bioequivalence of Proportional Formulations: Solid Oral Dosage. 1996. Accédé le 12 octobre 2017 au https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/drug-products/applications-submissions/policies/bioequivalence-proportional-formulations-solid-oral-dosage-forms.html.

345. ARRIGO F. G. CICERO, et al. Factors associated with 2-year persistence in fully non reimbursed lipid-lowering treatments. *Atherosclerosis*. 2014;235:81-83.

346. HELENA PARENTE VIEIRA, et al. Bisphosphonates adherence for treatment of osteoporosis. *International archives of medicine*. 2013;6:24.

347. NITEESH K CHOUDHRY, et al. Improving Adherence to Therapy and Clinical Outcomes While Containing Costs: Opportunities From the Greater Use of Generic Medications: Best Practice Advice From the Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. *Annals of internal medicine*. 2016;164:41-9.

348. MICHEL TASSÉ ET SERGE DUMONT. L'usage optimal des médicaments, une cible d'équipe. *Le Médecin du Québec*. 2011;46:49-54.

349. JACINTHE LECLERC, et al. Impact of the commercialization of three generic angiotensin II receptor blockers on adverse events in Quebec, Canada: a population-based time series analysis. *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes*. 2017;10:1-9.

350. JASON ROBERT GUERTIN, et al. The potential economic impact of restricted access to angiotensin-receptor blockers. *CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne*. 2011;183:E180-6.

351. SANTÉ CANADA. Programme Canada Vigilance. 2015. Accédé le 12 octobre 2015 au http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/vigilance-fra.php.

352. MIGUEL ANGEL ABAD HERNANDEZ, et al. Position paper from the Spanish Society of Rheumatology on biosimilar drugs. *Reumatologia clinica*. 2015;11:269-78.

353. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. FDA's Sentinel Initiative. 2016. Accédé le 12 octobre 2017 au https://www.fda.gov/safety/fdassentinelinitiative/ucm2007250.htm.

354. LARRY B. GOLDSTEIN, et al. Guidelines for the Primary Prevention of Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2011;42:517-584.

355. JEAN-PIERRE DESPRES ET ISABELLE LEMIEUX. Abdominal obesity and metabolic syndrome. *Nature*. 2006;444:881-887.

356. EVAN D. ABEL, et al. Cardiac remodeling in Obesity. *Physiological Reviews*. 2008;88:389-419.

357. J. MARTIN, et al. Impact of bariatric surgery on N-terminal fragment of the prohormone brain natriuretic Peptide and left ventricular diastolic function. *The Canadian journal of cardiology*. 2013;29:969-75.

358. NATALIA POLIAKOVA, et al. Influence of obesity indices, metabolic parameters and age on cardiac autonomic function in abdominally obese men. *Metabolism: clinical and experimental*. 2012;61:1270-9.

359. MARGARET M REDFIELD, et al. Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: Appreciating the scope of the heart failure epidemic. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2003;289:194-202.

360. TATIANA KUZNETSOVA, et al. Prognostic value of left ventricular diastolic dysfunction in a general population. *Journal of the American Heart Association*. 2014;3:e000789.

361. JULIE MARTIN, et al. Impact of Orlistat-Induced Weight Loss on Diastolic Function and Heart Rate Variability in Severely Obese Subjects with Diabetes. *Journal of Obesity*. 2011.

362. MOHAMED F. ALGAHIM, et al. Progressive regression of left ventricular hypertrophy two years after bariatric surgery: an unexpected dissociation with the body mass index. . *American Journal of Medicine*. 2010;123:549-555.

363. JOSHUA G. LEICHMAN ET D.A. AGUILAR. Improvements in systemic metabolism, anthropometrics and left ventricular geometry three months after bariatric surgery. *Surgery Obesity Related Disorders*. 2006;2:592-299.

364. PATRICE BRASSARD, et al. Normalization of diastolic dysfunction in type 2 diabetics after exercise training. *Medicine and science in sports and exercise*. 2007;39:1896-901.

365. POIRIER POIRIER, et al. Impact of left ventricular diastolic dysfunction on maximal treadmill performance in normotensive subjects with well-controlled type 2 diabetes mellitus. *The American journal of cardiology*. 2000;85:473-7.

366. ANNE-LAURE BOREL, et al. Sleep apnea attenuates the effects of a lifestyle intervention programme in men with visceral obesity. *Thorax*. 2012;67:735-41.

367. ANNE-LAURE BOREL, et al. Improvement in insulin sensitivity following a 1-year lifestyle intervention program in viscerally obese men: contribution of abdominal adiposity. *Metabolism: clinical and experimental*. 2012;61:262-272.

368. ANNE-LAURE BOREL, et al. Visceral and not subcutaneous abdominal adiposity reduction drives the benefits of a 1-year lifestyle modification program. *Obesity (Silver Spring, Md)*. 2012;20:1223-33.

369. EMILIE PELLETIER-BEAUMONT, et al. Normalization of visceral adiposity is required to normalize plasma apolipoprotein B levels in response to a healthy eating/physical activity lifestyle modification program in viscerally obese men. *Atherosclerosis*. 2012;221:577-82.

370. VALÉRIE GAUDREAULT, et al. Exercise-induced hypertension in men with metabolic syndrome: anthropometric, metabolic, and hemodynamic features. *Metabolic syndrome and related disorders*. 2013;11:7-14.

371. SHERIF F NAGUEH, et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography*. 2016;29:277-314.

372. PAUL POIRIER, et al. Preclinical diabetic cardiomyopathy: relation of left ventricular diastolic dysfunction to cardiac autonomic neuropathy in men with uncomplicated well-controlled type 2 diabetes. *Metabolism: clinical and experimental*. 2003;52:1056-61.

373. DHARMENDRAKUMAR A PATEL, et al. Clinical implications of left atrial enlargement: a review. *The Ochsner journal*. 2009;9:191-6.

374. VALÉRIE GAUDREAULT, et al. Exercise-induced exaggerated blood pressure response in men with the metabolic syndrome: the role of the autonomous nervous system. *Blood Press Monit*. 2013;18:252-8.

375. R. RICHTERICH ET H. DAUWALDER. Determination of plasma glucose by hexokinase-glucose-6-phosphate dehydrogenase method. *Schweiz Med Wochenschr*. 1971;101:615-8.

376. BERNARD DESBUQUOIS ET G. D. AURBACH. Use of polyethylene glycol to separate free and antibody-bound peptide hormones in radioimmunoassays. *Journal of Clinical Endocrinology Metabolism*. 1971;33:732-8.

377. DAVID MATTHEWS, et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*. 1985;28:412-9.

378. ROBERT BRUCE. Evaluation of functional capacity and exercise tolerance of cardiac patients. *Mod Concepts Cardiovasc Dis*. 1956;25:321-6.

379. ROBERT BRUCE, et al. Maximal oxygen intake and nomographic assessment of functional aerobic impairment in cardiovascular disease. *American heart journal*. 1973;85:546-62.

380. GEORGE BORG. Psychophysical bases of perceived exertion. *Medicine and science in sports and exercise*. 1982;14:377-81.

381. JEAN-PIERRE DESPRÉS, et al. Estimation of deep abdominal fat accumulation from simple antropometric measurements in men. . *The American journal of clinical nutrition*. 1991;54:471-477.

382. MARIO FERLAND, et al. Assessment of adipose tissue distribution by computed axial tomography in obese women: association with body density and anthropometric measurements. *The British journal of nutrition*. 1989;61:139-48.

383. TIM LOHMAN, et al. The Airlie (VA) Consensus Conference: Standardization of Anthropometric Measurements. . *Human Kinetics Publishers, Champaign, Champaign, IL*. 1988:39-80.

384. K. VAN DER KOOY ET J.C. SEIDELL. Techniques for the measurement of visceral fat: a practical guide. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1993;17:187-96.

385. LISA DE LAS FUENTES, et al. Effect of moderate diet-induced weight loss and weight regain on cardiovascular structure and function. *Journal of the American College of Cardiology*. 2009;54:2376-2381.

386. ALFRED WIRTH ET H KRÖGER. Improvement of left ventricular morphology and function in obese subjects following a diet and exercise program. *International Journal of Obesity Related Metabolism Disorders*. 1995;19:61-66.

387. SEBASTIAN HAMMER, et al. Prolonged caloric restriction in obese patients with type 2 diabetes mellitus decreases myocardial triglyceride content and improves

myocardial function. *Journal of the American College of Cardiology*. 2008;52:1006-12.

388. WOJCIECH KOSMALA, et al. Improvement of left ventricular function by lifestyle intervention in obesity: contributions of weight loss and reduced insulin resistance. *Diabetologia*. 2009;52:2306-16.

389. ZOLTAN SIDO, et al. The effect of moderate weight loss on echocardiographic parameters in obese female patients. *Acta Physiol Hung*. 2000;87:241-51.

390. SOPHIE LALANDE, et al. Effect of exercise training on diastolic function in metabolic syndrome. *Appl Physiol Nutr Metab*. 2013;38:545-50.

391. NEIL SMART, et al. Exercise training in heart failure with preserved systolic function: a randomized controlled trial of the effects on cardiac function and functional capacity. *Congestive Heart Failure*. 2012;18:295-301.

392. SHERIF F NAGUEH, et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *Eur J Echocardiogr*. 2009;10:165-93.

393. PATRICE BRASSARD ET PAUL POIRIER. Is elevated PCWP during exercise sufficient to reduce exercise capacity in diabetics? *Medicine and science in sports and exercise*. 2009;41:1972-3; author reply 1974.

394. POIRIER POIRIER. Exercise, heart rate variability, and longevity: the cocoon mystery? *Circulation*. 2014;129:2085-7.

395. MARCO AMATO, et al. Visceral Adiposity Index: a reliable indicator of visceral fat function associated with cardiometabolic risk. *Diabetes care*. 2010;33:920-2.

396. WALTER DENINO, et al. Contribution of abdominal adiposity to age-related differences in insulin sensitivity and plasma lipids in healthy nonobese women. *Diabetes care*. 2001;24:925-32.

397. RAFFAELE MARFELLA, et al. Effect of weight loss on cardiac synchronization and proinflammatory cytokines in premenopausal obese women. *Diabetes care*. 2004;27:47-52.

398. SABRY GHANEM, et al. Early echocardiography abnormalities in obese children and adolescent and reversibility of these abnormalities after significant weight reduction. *Journal of the Saudi Heart Association*. 2010;22:13-8.

399. CHIEW WONG, et al. Effect of weight loss due to lifestyle intervention on subclinical cardiovascular dysfunction in obesity (body mass index >30 kg/m2). *The American journal of cardiology*. 2006;98:1593-8.

400. MICHA ZILE ET D. L. BRUTSAERT. New concepts in diastolic dysfunction and diastolic heart failure: Part I: diagnosis, prognosis, and measurements of diastolic function. *Circulation*. 2002;105:1387-93.

401. HELEN IMRIE, et al. Insulin resistance, lipotoxicity and endothelial dysfunction. *Biochimistry Biophysic* 2010;1801:320-6.

402. NADA KOSTIC, et al. Exercise-induced oxidative stress and antioxidant enzyme activity in type 2 diabetic patients with and without diastolic dysfunction and hypertension. *Srpski arhiv za celokupno lekarstvo*. 2009;137:146-51.