



ASSOCIATION ENTRE LA CONTINUITÉ DES SOINS ET L'USAGE DES MÉDICAMENTS CHEZ LES DIABÉTIQUES DE TYPE 2

Thèse

Anara Richi Dossa

Doctorat en Sciences pharmaceutiques (Pharmaco-épidémiologie)
Philosophiae doctor (Ph.D.)

Québec, Canada

© Anara Richi Dossa, 2016

ASSOCIATION ENTRE LA CONTINUITÉ DES SOINS ET L'USAGE DES MÉDICAMENTS CHEZ LES DIABÉTIQUES DE TYPE 2

Thèse

Anara Richi Dossa

Sous la direction de :

Jean-Pierre Grégoire, directeur de recherche
Jocelyne Moisan, codirectrice de recherche

Résumé de la thèse

Introduction: La continuité des soins (CDS) interpersonnelle est la pierre angulaire des soins primaires. En fonction de son contexte d'application, la CDS peut prendre la forme de continuité des soins médicaux et de continuité des soins pharmaceutiques. Un épisode d'hospitalisation pourrait en revanche constituer un élément de discontinuité. Il existe de nombreuses évidences que la CDS diminue la survenue d'hospitalisations et augmente la satisfaction des patients. Cependant, les évidences concernant l'amélioration des indicateurs d'usage des médicaments restent non concluantes, plus particulièrement pour les patients atteints de maladies chroniques.

Objectif: L'objectif général de cette thèse était d'évaluer : 1) l'association entre la CDS et l'usage des médicaments chez les diabétiques de type 2, 2) l'association entre l'hospitalisation et ce même usage.

Méthode: À partir des bases de données administratives de la Régie de l'assurance maladie du Québec, nous avons obtenu une population d'étude constituée d'individus ayant reçu un premier antidiabétique oral entre le 1^{er} janvier 2000 et le 31 décembre 2008. Avec cette population d'étude, nous avons réalisé trois études de cohorte. D'abord, dans la première étude, nous avons évalué l'association entre la continuité des soins médicaux et les indicateurs d'usage des médicaments chez les diabétiques de type 2. Ensuite, dans la deuxième étude, nous avons évalué l'association entre la continuité des soins pharmaceutiques, mesurée en terme de fidélité à une pharmacie, et les indicateurs d'usage des médicaments chez les diabétiques de type 2. Enfin, dans la troisième étude, en appariant les individus hospitalisés aux non-hospitalisés, nous avons évalué l'association entre l'hospitalisation et les indicateurs d'usage des médicaments chez les diabétiques de type 2. Un modèle de régression de poisson modifiée a été utilisé pour chaque indicateur d'usage des médicaments incluant : 1) la persistance au traitement antidiabétique (TA), 2) l'observance du TA, 3) l'usage des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine ou des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine 2 (IECA/ARA 2) et 4) l'usage des hypolipémiants.

Résultats: Comparativement aux individus ayant une CDS médicaux élevée, ceux qui avaient une CDS médicaux intermédiaire et faible étaient moins susceptibles d'être persistants à leur TA (rapport de prévalences ajusté [RPA] 0,97; intervalle de confiance à 95% [IC 95%] 0,96-0,98 et 0,96; 0,95-0,97, respectivement), d'être observants de leur TA (RPA : 0,98; IC 95% 0,97-0,99 et 0,95; 0,94-0,97, respectivement) et d'utiliser un médicament hypolipémiant (RPA : 0,97; IC 95% 0,96-0,98 et 0,96; 0,94-0,98, respectivement). Par contre, la probabilité d'utiliser un IECA/ARA 2 ne différait pas selon le niveau de CDS médicaux.

Les individus ayant une CDS pharmaceutiques faible étaient moins susceptibles de persister à leur TA (rapport de prévalences ajusté [RPA] : 0,98 ; intervalle de confiance à 95% [IC 95%] : 0,97-0,98), d'observer leur TA (RPA : 0,96 ; IC à 95% : 0,95-0,96), d'utiliser un IECA/ARA 2 (RPA : 0,95; IC 95% : 0,94-0,96) ou un hypolipémiant (RPA : 0,94 ; IC 95% : 0,93-0,95) que ceux ayant une CDS pharmaceutiques élevée.

Comparativement aux personnes non hospitalisées, les personnes hospitalisées étaient moins susceptibles d'être persistantes à leur TA (Rapport de prévalences ajusté [RPA]: 0,97; intervalle de confiance à 95% [IC 95%]: 0,97-0,98) et observantes du TA (RPA : 0,95; IC 95% : 0,95-0,96), et d'utiliser un IECA/ ARA 2 (RPA : 0,58; IC

95% : 0,54-0,61) ou un hypolipémiant (RPA : 0,80; IC 95% : 0,77-0,83) dans les 90 jours après la sortie de l'hôpital.

Conclusion: Les résultats suggèrent qu'une CDS plus élevée, en particulier la CDS pharmaceutiques serait associée à un meilleur usage des médicaments chez les diabétiques de type 2. Quant à l'hospitalisation, les résultats suggèrent que cela pourrait être associé à un moins bon usage de médicaments suite à l'hospitalisation.

Abstract

Introduction: Continuity of Care (CoC) is the cornerstone of primary care. Depending on its application context, interpersonal CoC could be subdivided into medical CoC, pharmaceutical CoC. An episode of hospitalization could instead be an element of discontinuity. There are many evidences that interpersonal CoC reduces the occurrence of hospitalizations and increases patient satisfaction. However, the evidence concerning the improvement of quality indicators of drug use remains inconclusive, especially for patients with chronic diseases.

Objective: The general objective of this thesis was to evaluate the association between: 1) CoC and indicators of drug use in patients with type 2 diabetes, 2) hospitalization and the same indicators.

Methods: Using the administrative databases of the Quebec health insurance board, we identified a study population consisting of individuals who received a first oral antidiabetes drug (AD) between 1st January 2000 and 31 December 2008. Within this study population, we conducted three cohort studies. In the first study, we assessed the association between medical CoC and indicators of drug use in patients with type 2 diabetes. In the second study, we evaluated the association between pharmaceutical CoC and indicators of drug use in patients with type 2 diabetes. In the third study, by matching hospitalized and non-hospitalized individuals, we evaluated the association between hospitalization and quality indicators of drug use in patients with type 2 diabetes. A modified poisson regression model was used for each indicator of drug use including: 1) persistence with AD, 2) compliance with AD, 3) the use of an angiotensin-converting enzyme inhibitor or an angiotensin II receptor blocker (ACEi/ARB) and 4) the use of a lipid-lowering drug.

Results: Compared to individuals with a high medical CoC, those with intermediate and low medical CoC were less likely to be persistent (adjusted prevalence ratio (APR) 0.97, 95% confidence interval [CI] 0.96-0.98 and 0.96, 0.95-0.97, respectively), to be compliant with their AD (APR 0.98, 95% CI 0.97-0.99 and 0.95, 0.94-0.97, respectively) and to use a lipid-lowering drug (APR 0.96, 95% CI 0.97-0.98 and 0.96, 0.94-0.97, respectively). However, the likelihood of using an ACEi/ARB did not differ by the level of medical CoC.

Individuals with low pharmaceutical CoC were less likely to persist with their AD (APR 0.98; 95% CI 0.97-0.98), to be compliant with their AD (APR 0.96; 95% CI 0.95-0.96), to use an ACEi/ARB (APR 0.95; 95% CI 0.94-0.96) or a lipid-lowering drug (APR 0.94; 95% CI 0.93-0.95) than those with high pharmaceutical CoC.

Compared to non-hospitalized individuals, those hospitalized were less likely to be persistent (APR 0.97; 95% CI: 0.97-0.98) and compliant (APR 0.95; 0.95-0.96) with their AD in the 90 days after hospital discharge. Among individuals without cardiovascular diseases, compared to non-hospitalized individuals, those hospitalized were less likely to use an ACEi/ARB (APR 0.58; 0.54-0.61) or a lipid-lowering drug (APR 0.80; 0.77-0.83) within the 90 days after discharge from hospital.

Conclusion: The results suggest that higher CoC, particularly pharmaceutical CoC could be associated with better quality of drug use in patients with type 2 diabetes. Regarding hospitalization, the results suggest that it could be associated with poorer drug use after hospitalization.

Table des matières

Résumé de la thèse	iii
Abstract.....	v
Liste des tableaux	x
Liste des figures	xii
Liste des abréviations.....	xiii
Lexique.....	xv
Dédicaces.....	xvi
Remerciements	xvii
Avant-propos	xix
1 Chapitre 1: Introduction	1
1.1 Problématique	1
1.2 Objectifs et hypothèses de recherche	4
1.3 Description détaillée de la structure de la thèse.....	5
2 Chapitre 2 : Le diabète de type 2 et la qualité d'usage des médicaments.....	7
2.1 Le diabète de type 2 : définition, diagnostic, étiologie, et complications ...	7
2.1.1 Définition et diagnostic du diabète de type 2	7
2.1.2 Étiologie du diabète de type 2	7
2.1.3 Complications du diabète de type 2	8
2.2 Organisation des soins diabétologiques	9
2.2.1 Modèle des soins chroniques : but et composantes.....	9
2.2.2 Modèle des soins chroniques : systèmes de prestation	9
2.2.3 Modèle des soins chroniques : soutien à l'autogestion	10
2.2.4 Modèle des soins chroniques : aide à la décision.....	10
2.2.5 Modèle des soins chroniques : systèmes d'information clinique.....	10
2.2.6 Modèle des soins chroniques : système de santé	10
2.2.7 Modèle des soins chroniques : impact sur la qualité des soins	11
2.3 Le traitement du diabète de type 2.....	11
2.3.1 Le traitement non pharmacologique.....	11
2.3.2 Le traitement pharmacologique.....	11
2.3.2.1 Le traitement antihyperglycémiant.....	12
2.3.2.2 Le traitement de l'hypertension et des dyslipidémies.....	15
2.3.2.3 La protection vasculaire.....	16
2.3.2.4 Conclusions sur le traitement du diabète	18
2.4 Les indicateurs de la qualité du traitement pharmacologique antidiabétique	21
2.4.1 Cadre conceptuel de Donabedian.....	21
2.4.2 Définition d'un indicateur de la qualité	22
2.4.3 Les indicateurs de la qualité d'usage des médicaments	23
2.4.3.1 Les indicateurs de la qualité d'usage : l'adhésion au traitement	23
2.4.3.1.1 L'adhésion au traitement : définitions et mesures	24

2.4.3.1.2 L'adhésion au traitement du diabète de type 2 et facteurs associés.....	28
2.4.3.2 Les indicateurs de la qualité de prescription : définitions, mesures et facteurs associés.....	31
2.4.3.2.1 Définitions.....	31
2.4.3.2.2 Mesures.....	32
2.4.3.2.3 Facteurs associés à l'usage des médicaments cardiovasculaires ..	33
2.4.3.2.3.1 Facteurs associés à l'usage des IECA/ARA 2.....	47
2.4.3.2.3.2 Facteurs associés à l'usage des hypolipémiants.....	49
3 Chapitre 3 : Cadre conceptuel, les caractéristiques du système de santé québécois, résumé de l'état des connaissances.....	52
3.1 Cadre conceptuel : Andersen Behavioral Model.....	52
3.2 Les caractéristiques du système de santé québécois.....	55
3.2.1 Les caractéristiques du système de santé québécois : administration et organisation des soins pharmaceutiques.....	55
3.2.2 Les caractéristiques du système de santé québécois : défis.....	56
3.3 La continuité des soins.....	58
3.3.1 Histoire et définition.....	58
3.3.1.1 Histoire de la continuité des soins «Un peuple sans mémoire est un peuple sans avenir» Aimé Césaire.....	58
3.3.1.2 Définition opérationnelle de la continuité des soins.....	65
3.3.2 Méthodes de mesure.....	67
3.3.3 État des connaissances de l'effet de la continuité des soins sur la qualité de l'usage des médicaments.....	74
3.3.3.1 Effet de la continuité des soins médicaux sur la qualité de l'usage des médicaments.....	85
3.3.3.2 Effet de la continuité des soins pharmaceutiques sur la qualité de l'usage des médicaments.....	86
3.3.3.3 Effet de l'hospitalisation sur la qualité de l'usage des médicaments ..	87
3.4 Résumé de l'état des connaissances.....	88
4 Chapitre 4 : Les objectifs de la thèse.....	89
5 Chapitre 5: Méthodologie générale.....	90
5.1 L'utilité des études de cohorte dans l'analyse des politiques de santé.....	90
5.2 Usage des bases de données de la Régie de l'assurance maladie du Québec.....	91
5.3 Considérations éthiques.....	94
5.4 Population spécifique à chaque objectif.....	95
5.5 Définition des variables et analyses statistiques.....	98
6 Chapitre 6: Effet de la continuité des soins médicaux sur la qualité de l'usage des médicaments chez les diabétiques de type 2.....	102
6.1 Résumé de l'étude.....	102
6.2 Abstract.....	103
6.3 Introduction.....	104
6.4 Methods.....	105
6.5 Results.....	109

6.6	Discussion	109
6.7	Conclusion	113
6.8	Acknowledgements	113
7	Chapitre 7 : Effet de la continuité des soins pharmaceutiques sur la qualité de l'usage des médicaments chez les diabétiques de type 2.....	124
7.1	Résumé de l'étude	124
7.2	Abstract.....	125
7.3	Introduction.....	126
7.4	Methods.....	127
7.5	Results	132
7.6	Discussion	134
7.7	Acknowledgments	136
8	Chapitre 8: Effet de la continuité des soins hospitaliers sur la qualité de l'usage des médicaments chez les diabétiques de type 2.....	147
8.1	Résumé de l'étude	147
8.2	Abstract.....	148
8.3	Introduction.....	149
8.4	Methods.....	150
8.5	Results	154
8.6	Discussion	155
8.7	Conclusion	159
8.8	Acknowledgments	159
9	Chapitre 9 : Discussion générale.....	170
9.1	Synthèse des résultats	170
9.2	Forces et limites des études	172
9.2.1	Forces des études.....	172
9.2.2	Limites des études	173
9.2.2.1	Limites de la mesure des variables indépendantes	173
9.2.2.2	Limites de la mesure des variables dépendantes	174
9.2.2.3	Biais de confusion.....	177
9.2.2.4	Généralisabilité des études	177
10	Chapitre 10: Conclusions, utilité et recommandations.....	179
10.1	Conclusions.....	179
10.2	Utilité et recommandations	179
10.3	Perspectives futures	181
	Références bibliographiques	183
	Annexes	200
	Annexe A1 : Stratégie de recherche de la revue de littérature sur les facteurs associés à l'usage des IECA/ARA 2 et des hypolipémiantes (faite en janvier 2015).....	200
	Annexe A2 : Stratégie de recherche de la revue de littérature sur l'association entre la continuité des soins (médicaux et pharmaceutiques) et l'hospitalisation sur la qualité de l'usage des médicaments (faite en mai 2013 et reprise en octobre 2015).....	202

Annexe A3 : Rapports de prévalence de la régression de poisson modifiée obtenus de l'association entre la loyauté à une pharmacie et la l'usage des médicaments. **208**

Liste des tableaux

Tableau 2.1 Objectifs thérapeutiques optimum pour la glycémie, les lipides et la tension artérielle.....	12
Tableau 2.2 Liste des médicaments antidiabétiques remboursés dans le cadre du Régime général d'assurance médicaments du Québec entre le 1er janvier 1999 et le 31 décembre 2008.....	13
Tableau 2.3 Prise en charge du risque vasculaire : tableau comparatif des lignes directrices de traitement du diabète de 1998 à 2013 (61-63).....	19
Tableau 2.4 Caractéristiques des études ayant déterminé les facteurs associés à l'usage des IECA/ARA 2 et des hypolipémiants chez les diabétiques de type 2	35
Tableau 3.1 Définitions théoriques et traductions en français de la continuité des soins (adapté de Adair et al (123)).....	59
Tableau 3.2 Description des différents types d'indicateurs de continuité des soins (adapté de <i>Canadian Health Services Research Foundation</i> (166)).....	70
Tableau 3.3 Caractéristiques des articles portant sur la continuité des soins médicaux (N=9).....	76
Tableau 3.4 Caractéristiques des articles portant sur continuité des soins pharmaceutiques (N=3).....	81
Tableau 3.5 Caractéristiques des articles portant sur l'hospitalisation (N=3).....	83
Table 6.1 Characteristics of patients at or in the year after oral antidiabetes drug initiation according to interpersonal continuity of care (ICoC) levels (N = 60,924).....	114
Table 6.2 Frequency of persistence and compliance with antidiabetes drug treatment, of use of ACEi/ARB and of lipid-lowering drug according to levels of interpersonal continuity of care (ICoC).....	116
Table 6.3 Adjusted prevalence ratios (APR) and 95% confidence intervals (CI) of persistence and compliance with antidiabetes drug treatment, of use of ACEi/ARB, and of lipid-lowering drug according to levels of interpersonal continuity of care (ICoC).....	117
Table 7.1 Characteristics of patients at oral antidiabetes drug initiation or in the year after, according to pharmacy loyalty (N = 124,009).....	137
Table 7.2 Quality indicators of drug use in the second year following antidiabetes drug treatment initiation according to pharmacy loyalty in the first year following this initiation.....	140
Table 7.3 Quality indicators of drug use in the second year following antidiabetes drug treatment initiation according to the number of different pharmacies visited in the first year following this initiation.....	141
Table 8.1 Characteristics of the study population at oral AD initiation, between the year before oral AD initiation and the first hospitalization, and between oral AD initiation and the first hospitalization, according to hospitalization status (N=364,771).....	160
Table 8.2 Frequency of persistence and compliance with antidiabetes drug (AD) treatment, of use of ACEi/ARB, and of lipid-lowering drug according to hospitalization status.....	162

Table 8.3 Adjusted prevalence ratios (APR) and 95% confidence intervals (CI) of persistence and compliance with antidiabetes drug (AD) treatment, and of use of ACEi/ARB and of lipid-lowering drug according to hospitalization status 163

Liste des figures

Figure 3.1 Modèle conceptuel liant les facteurs du modèle comportemental d'Andersen (111, 113) et l'usage des médicaments	54
Figure 5.1 Sélection des individus dans les trois différentes cohortes.....	97
Figure 6.1 Study design and timeline for measurement of variables	118
Figure 6.2 Selection of the study population	119
Figure 7.1 Study design and timeline representation of variables measured.....	142
Figure 7.2 Selection of the study population.	143
Figure 8.1 Study design and timeline representation of variables measured.....	164
Figure 8.2 Selection of the study population	165

Liste des abréviations

ACD : Association canadienne du diabète

ACEi/ARB : Angiotensin-converting enzyme inhibitor or an angiotensin II receptor blocker

AD: Antidiabetes drug

ADO : Antidiabétiques oraux

AHFS: American hospital formulary system

ALAT: Alanine amino-transférase

AOR: Adjusted odds ratio

ARA 2 : Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine 2

CAI : Commission d'accès à l'information

CDSI : Continuité des soins interpersonnelle

CH : Centre hospitalier

Cholestérol HDL (C-HDL) : Cholestérol des lipoprotéines de haute densité

Cholestérol LDL (C-LDL) : Cholestérol des lipoprotéines de basse densité

CHSLD : Centres d'hébergement et de soins de longue durée

CHU: Centre hospitalier universitaire

CI: Confidence interval

CIM-9 : Classification Internationale des Maladies 9^{ème} édition

CIM-10 : Classification Internationale des Maladies 10^{ème} édition

CISSS : Centre intégré de santé et de services sociaux

CIUSSS : Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux

CLSC : Centres locaux de services communautaires

DIN : Drug Identification Number

DPP4 : Inhibiteurs de l'enzyme dipeptidyl peptidase 4

GIS : Guaranteed income supplement

GLP1 : Glucagon-Like Peptide 1

GMF : Groupe de médecine de famille

HbA1c : Hémoglobine glyquée A1c

IC 95% : Intervalle de confiance à 95%

ICD-9 : International Classification of Diseases 9th version

ICD-10 : International Classification of Diseases 10th version

ICoC : Interpersonal continuity of care

IECA : Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine
INESSS : Institut national d'excellence en santé et en services sociaux
INN : International Non-proprietary Name
ISQ : Institut de la statistique du Québec
Kg : Kilogramme
MARS : Medication Adherence Rating Scale
MAT-DM : Medication Assessment Tool-Diabetes Mellitus
Med-Écho : Système de maintenance et exploitation pour l'étude des données de la clientèle hospitalière
mg/dL : milligramme/décilitre
mmHg : millimètre de mercure
mmol/L : millimole/litre
MMAS-4 : Morisky Medication Adherence Scale-4
MMAS-8 : Morisky Medication Adherence Scale-8
MPR: Medication Possession Ratio
OAD: Oral antidiabetes drug
OMS: Organisation mondiale de la santé
PA : Personnes âgées
PAE : Prestataires de l'assistance-emploi
PAFDR : Prestataires d'une aide financière de dernier recours
PDC: Proportion of Days Covered
QUM : Qualité d'usage des médicaments
RAMQ : Régie de l'assurance maladie du Québec
RC: Rapport de cotes
RCA : Rapport de cotes ajusté
RPA : Rapport de prévalences ajusté
RGAM : Régime général d'assurance médicaments
SIDA : Syndrome de l'immunodéficience acquise
TA : Traitement antidiabétique
TCF7L2 : Transcription factor 7-like 2 (Gène facteur de transcription 7-like 2)
VIH : Virus de l'immunodéficience humaine

Lexique

Dans cette thèse, plusieurs mots français partagés avec la langue anglaise ont été employés. En les employant, nous nous sommes assurés autant que faire se peut de les simplifier tout en gardant leur vraie signification. Le lexique ci-dessous servira à faciliter la lecture.

Terme utilisé dans la thèse	Terme généralement utilisé dans le langage courant	Terme anglais
Adhésion au traitement	Compliance, adhérence	Compliance, adherence
Persistance au traitement	Persistance	Persistence
Observance du traitement	Observance, Compliance	Compliance
Lignes directrices de traitement	Guide de pratique	Practice guidelines
Continuité des soins interpersonnelle	Continuité relationnelle	Interpersonal, relational continuity of care
Continuité des soins informationnelle	Continuité informationnelle	Informational continuity of care
Continuité des soins longitudinale	Continuité d'approche	Longitudinal, management, team, cross-boundary, chronologic continuity of care
Rapport de cotes (RC)		Odds ratios (OR)
Résultats de santé	Issues (cliniques)	Health outcomes
Indicateurs de qualité		Quality indicators
Qualité d'usage des médicaments		Quality use of medicines
Prescription selon les lignes directrices	Conformité au guide de pratique, adhésion aux lignes directrices	Guidelines adherence, guidelines conformity, guidelines prescribing
Indice	indice	Index

Dédicaces

À Dieu tout puissant, initiateur et réalisateur de toute oeuvre humaine.

Aux diabétiques de type 2 québécois; vous ne serez jamais seuls dans votre combat contre le diabète (You will never walk alone! Slogan des partisans de Liverpool FC).

À tous ceux qui liront cette thèse je dédie deux de mes pensées qui résument mes années de thèse à Québec :

«Il n'y a aucune raison de chercher la bonté en l'homme, mais il y en a au moins une pour rechercher l'humanité en lui» Richi Dossa

«Il faut un esprit en mouvement pour avoir une place dans le train de la vie» Richi Dossa

Remerciements

À mon directeur de recherche, le professeur Jean-Pierre Grégoire, je dis merci de m'avoir offert l'opportunité de faire des études doctorales et de m'avoir encadré avec la patience d'un père tout au long de ma thèse.

À ma codirectrice de recherche, la professeure Jocelyne Moisan, je dis toute ma gratitude pour l'opportunité offerte de faire des études doctorales et de m'avoir encadré avec beaucoup de patience tout au long de ma thèse de doctorat.

Au professeur André Bigot, je dis un sincère merci de m'avoir orienté vers mes directeurs de recherche en vue de mon encadrement.

À mon oncle, le professeur Edouard Kouassi, je dis merci de m'avoir accueilli au Canada et conseillé tout au long de ma thèse.

À la chercheuse associée, la docteure Maman Joyce Dogba, je dis toute ma gratitude pour m'avoir initié aux études qualitatives et pour m'avoir associé à ses projets de recherche sur les soins de première ligne.

À mon père Richard Dossa, ma mère Lucienne Grâce Quenum et mes frères et soeurs, je dis toute ma gratitude pour votre constant soutien et vos prières. S'il est un manteau qui m'a manqué en hiver québécois, c'est bien votre présence.

Aux membres de ma famille qui m'ont soutenu de très près dans cette étape de ma vie, je dis un grand merci. Je mentionne ici quelques noms : Afiwa Marie Sossavi-Dossa et Guy Gangbe, Alphonse et Brigitte Akpamoli, Aurelien Houessou, mes tantes Clémentine et Odette Houessou, tous mes cousins et toutes mes cousines. Que Dieu vous rende au centuple vos bienfaits.

À la famille Mailhot, je dis merci de m'avoir adopté comme fils et d'avoir pris soin de moi.

À Skévie Ahouansou, je dis un sincère merci pour ton constant soutien malgré la distance et tout l'amour que tu me portes. Que Dieu bénisse notre projet de vie commune.

À mes amis, Arsène, Mariam, Mirette, Hervé, Thanh, Adjo, Théophile, Emmanuelle, Rhonel, Roland, Gabin, Engelbert, Denis, Sébastien, Imelda, Maha, Chloé, je dis un grand merci pour vos conseils, et votre présence fraternelle tout au long de mon doctorat.

Aux professeurs de la chaire sur l'adhésion aux traitements, je dis un sincère merci pour l'encadrement, les encouragements tout au long de ma thèse de doctorat.

Au statisticien Eric Demers, je dis un sincère merci pour sa grande disponibilité dans les moments où j'avais besoin de ses conseils.

Aux membres de la Chaire sur l'adhésion aux traitements de l'Université Laval et aux membres de l'Axe santé des populations et pratiques optimales en santé, je dis un sincère merci pour vos divers apports. Soyez infiniment bénis dans toutes vos entreprises.

Aux organismes qui ont financé mes projets de recherche par attribution de bourse, je dis un sincère merci. Il s'agit de la Chaire sur l'adhésion aux traitements de l'Université Laval et du Fond d'Enseignement et de Recherche de la Faculté de pharmacie de l'Université Laval.

Avant-propos

La présente thèse comporte les trois articles ci-dessous énumérés. Le premier article sera soumis dans une revue avec comité de lecture d'ici la fin de l'automne 2015. Le deuxième article a été publié dans une revue avec comité de lecture (*Medicine*). Le troisième article aussi sera soumis à une autre revue avec comité de lecture d'ici la fin de l'automne 2015.

1- Association between interpersonal continuity of care and medication persistence and compliance, and the use of guidelines-recommended drugs in type 2 diabetes

Anara Richi Dossa, Jocelyne Moisan, Ph.D., Line Guénette, Ph.D., Sophie Lauzier, Ph.D., Jean-Pierre Grégoire, Ph.D., FISPE.

2- Association between loyalty to community pharmacy and persistence and compliance, and the use of guidelines-recommended drugs in Type 2 diabetes: A cohort study.

Anara Richi Dossa, Jean-Pierre Grégoire, Ph.D., FISPE, Sophie Lauzier, Ph.D., Line Guénette, Ph.D., Caroline Sirois, Ph.D., Jocelyne Moisan, Ph.D.

Medicine Volume 94, Number 27, July 2015; ISSN: 0025-7974; DOI: 10.1097/MD.0000000000001082)

3- Hospitalization, medication persistence and compliance, and the use of guidelines-recommended drugs among type 2 diabetes patients: a matched cohort study

Anara Richi Dossa, Jocelyne Moisan, Ph.D., Line Guénette, Ph.D., Sophie Lauzier, Ph.D., Jean-Pierre Grégoire, Ph.D., FISPE.

Afin de rédiger ces trois articles, j'ai suivi les étapes suivantes :

- j'ai participé à la rédaction d'un protocole pour la revue systématique de littérature sur l'effet des caractéristiques du système de santé et de l'équipe traitante sur l'adhésion aux traitements chez les diabétiques de type 2;
- j'ai réalisé une partie de la revue de la littérature sur l'effet des caractéristiques du système de santé et de l'équipe traitante sur l'adhésion aux traitements chez les diabétiques de type 2;
- j'ai réalisé une revue de la littérature sur l'effet de la continuité des soins sur l'usage des médicaments;
- j'ai réalisé une revue de la littérature sur les facteurs associés à l'usage des médicaments cardiovasculaires chez les diabétiques de type 2;
- j'ai rédigé un protocole de recherche concernant l'effet de la continuité des soins sur la qualité d'usage des médicaments chez les diabétiques de type 2, qui a été soumis au comité d'éthique du CHU de Québec.

La contribution de chaque coauteur à la rédaction des articles est ci-dessous exposée de manière détaillée.

1- Association between interpersonal continuity of care and medication persistence and compliance, and the use of guidelines-recommended drugs in type 2 diabetes

Anara Richi Dossa : Auteur principal, j'ai défini le problème et les variables (revue de la littérature), réalisé les analyses statistiques (planification et exécution), participé à l'interprétation des résultats. Par la suite, j'ai rédigé la première version de l'article et commenté les versions subséquentes.

Jean-Pierre Grégoire : Professeur titulaire à la Faculté de pharmacie de l'Université Laval (directeur de cette thèse). Auteur de correspondance, il a participé à la définition du problème et procédé à l'acquisition de la base de données. Il a aussi supervisé la planification et l'exécution des analyses statistiques, participé à l'interprétation des résultats et commenté la première version de l'article, ainsi que les subséquentes.

Jocelyne Moisan : Professeure titulaire à la Faculté de pharmacie de l'Université Laval (codirectrice de cette thèse). Co-auteure, elle a participé à la définition du problème et procédé à l'acquisition de la base de données. En outre, elle a supervisé la planification et l'exécution des analyses statistiques, participé à l'interprétation des résultats et commenté la première version de l'article, ainsi que les subséquentes.

Line Guénette : Professeure adjointe à la Faculté de pharmacie de l'Université Laval. Coauteure, elle a participé à la définition du problème et conseillé lors des analyses statistiques. Elle a aussi participé à l'interprétation des résultats et commenté la première version de l'article ainsi que les subséquentes.

Sophie Lauzier : Professeure adjointe à la Faculté de pharmacie de l'Université Laval. Coauteure, elle a participé à la définition du problème et conseillé lors des analyses statistiques. Elle a aussi participé à l'interprétation des résultats et commenté la première version de l'article ainsi que les subséquentes.

2- Association between loyalty to community pharmacy and persistence and compliance, and the use of guidelines-recommended drugs in Type 2 diabetes: A cohort study.

Anara Richi Dossa : Auteur principal, j'ai ultérieurement contribué à la définition du problème et des variables (revue de la littérature). J'ai aussi réalisé les analyses statistiques (planification et exécution) et participé à l'interprétation des résultats. Par la suite, j'ai participé à la rédaction des versions subséquentes de l'article et à la réponse aux réviseurs.

Jocelyne Moisan : Professeure titulaire à la Faculté de pharmacie de l'Université Laval (codirectrice de cette thèse). Auteure de correspondance, elle a défini le

problème, procédé à l'acquisition de la base de données. En outre, elle a supervisé la planification et l'exécution des analyses statistiques, participé à l'interprétation des résultats et rédigé la première version de l'article. Enfin, elle a participé à la réponse aux réviseurs.

Jean-Pierre Grégoire : Professeur titulaire à la Faculté de pharmacie de l'Université Laval (directeur de cette thèse). Co-auteur, il a participé à la définition du problème, procédé à l'acquisition de la base de données. Il a aussi supervisé la planification et l'exécution des analyses statistiques, participé à l'interprétation des résultats et commenté la première version de l'article ainsi que les subséquentes. Enfin, il a supervisé la rédaction de la réponse aux réviseurs.

Sophie Lauzier : Professeure adjointe à la Faculté de pharmacie de l'Université Laval. Co-auteure, elle a participé à la définition du problème, conseillé lors les analyses statistiques. Elle a aussi participé à l'interprétation des résultats et commenté la première version de l'article ainsi que les subséquentes.

Line Guénette : Professeure adjointe à la Faculté de pharmacie de l'Université Laval. Co-auteure, elle a participé à la définition du problème, conseillé lors les analyses statistiques. Elle a aussi participé à l'interprétation des résultats et commenté la première version de l'article ainsi que les subséquentes.

Caroline Sirois : Professeure agrégée à la Faculté des sciences infirmières de l'Université du Québec à Rimouski. Co-auteure, elle a participé à la définition du problème, conseillé lors les analyses statistiques. Elle a aussi participé à l'interprétation des résultats et commenté la première version de l'article ainsi que les subséquentes.

3- Hospitalization, medication persistence and compliance, and the use of guidelines-recommended drugs among type 2 diabetes patients: a matched cohort study

Anara Richi Dossa : Auteur principal, j'ai défini le problème et les variables (revue de la littérature), réalisé les analyses statistiques (planification et exécution), participé à l'interprétation des résultats. Par la suite, j'ai rédigé la première version de l'article et commenté les versions subséquentes.

Jocelyne Moisan : Professeure titulaire à la Faculté de pharmacie de l'Université Laval (codirectrice de cette thèse). Auteure de correspondance, elle a participé à la définition du problème et procédé à l'acquisition de la base de données. En outre, elle a supervisé la planification et l'exécution des analyses statistiques, participé à l'interprétation des résultats et commenté la première version de l'article, ainsi que les subséquentes.

Jean-Pierre Grégoire : Professeur titulaire à la Faculté de pharmacie de l'Université Laval (directeur de cette thèse). Co-auteur, il a participé à la définition du problème et procédé à l'acquisition de la base de données. Il a aussi supervisé la planification et

l'exécution des analyses statistiques, participé à l'interprétation des résultats et commenté la première version de l'article ainsi que les subséquentes.

Line Guénette : Professeure adjointe à la Faculté de pharmacie de l'Université Laval. Coauteure, elle a participé à la définition du problème et conseillé lors des analyses statistiques. Elle a aussi participé à l'interprétation des résultats et commenté la première version de l'article ainsi que les subséquentes.

Sophie Lauzier : Professeure adjointe à la Faculté de pharmacie de l'Université Laval. Coauteure, elle a participé à la définition du problème et conseillé lors des analyses statistiques. Elle a aussi participé à l'interprétation des résultats et commenté la première version de l'article ainsi que les subséquentes.

1 Chapitre 1: Introduction

1.1 Problématique

La continuité des soins est considérée comme la pierre angulaire des soins primaires, et est une composante importante des soins administrés par les professionnels de la santé aux patients. Au cours de l'histoire, il y a eu plusieurs définitions de la continuité des soins, mais c'est celle de Saultz et collaborateurs qui après publication a été le plus souvent citée par les auteurs. Dans une revue systématique publiée en 2003, Saultz et collaborateurs ont donné une définition hiérarchisée en trois dimensions de la continuité des soins : informationnelle, longitudinale et interpersonnelle (1). Selon ces auteurs, « une continuité des soins informationnelle suppose une collecte organisée de l'information sociale et médicale sur chaque patient qui est rendue disponible à chaque professionnel de la santé ». « Une continuité des soins longitudinale suppose qu'en addition de la continuité des soins informationnelle, le patient reçoit des soins dans un environnement accessible et familier dans lequel une équipe de professionnels de la santé s'organise pour coordonner ses soins ». « Une continuité des soins interpersonnelle suppose qu'en addition de la continuité des soins longitudinale, il existe une relation personnelle et continue entre le patient et le professionnel de la santé, et que ce dernier assume personnellement la responsabilité de tous les soins administrés au patient ».

Au fil du temps, la continuité des soins a été mesurée dans différentes structures de santé et auprès de différents professionnels de la santé. Il existe donc des mesures de continuité des soins chez les médecins, puis chez les pharmaciens exerçant dans la communauté. Ainsi, en contexte ambulatoire, quand le professionnel de la santé est un médecin, il s'agit de continuité des soins médicaux, et quand il est un pharmacien, il s'agit de continuité des soins pharmaceutiques. Par contre, l'hospitalisation pourrait être perçue comme une rupture de la continuité des soins avec les professionnels de santé qui suivent les patients en contexte ambulatoire.

L'effet de la continuité des soins médicaux sur la prestation des services et les résultats de santé est bien connu. Ainsi, il a été observé qu'une bonne continuité des

soins médicaux est associée à une amélioration de la prestation des services de prévention (2-4), une diminution du taux d'hospitalisation (5-10) et de mortalité (10) ainsi que des coûts des soins de santé (11). Il a également été rapporté que la continuité des soins médicaux augmenterait la satisfaction du patient (12) et sa qualité de vie (13). Toutefois, les évidences concernant l'amélioration de l'adhésion aux traitements et de l'usage des médicaments selon les lignes directrices de traitement restent non concluantes. Par ailleurs, les effets de la continuité des soins pharmaceutiques ambulatoires et de l'hospitalisation sur les indicateurs de l'usage des médicaments sont peu connus. Pour combler ces déficits d'informations, nous avons considéré les patients diabétiques, parce que le diabète est une maladie chronique qui affecte beaucoup de personnes, présente de nombreuses complications, génère un lourd fardeau économique et que sa prise en charge est complexe.

Le diabète est un problème majeur de santé publique dans le monde. Selon les estimations de la Fédération internationale du diabète, le nombre d'adultes âgés de 20 à 79 ans vivant avec le diabète augmentera de 366 millions en 2011 à 552 millions en 2030 (14). Durant cette même période, le nombre de diabétiques au Canada passera de 2 716 000 à 3 672 000, soit une augmentation de 50 000 personnes par an (15). La prévalence mondiale du diabète augmentera de 8,5 % en 2011 à 8,9 % en 2030. Durant cette même période, la prévalence du diabète au Canada passera de 8,4 % à 10,0 % (15). Le nombre de diabétiques québécois est passé de 500 000 en 2008 à 760 000 en 2012, soit une augmentation de prévalence de 8,3 % à 9,0 % de la population adulte (16, 17). Parmi les personnes atteintes de diabète, 90 % souffrent de diabète de type 2 (14).

À long terme, le diabète génère des complications microvasculaires et macrovasculaires qui augmentent le fardeau économique de la maladie (18). Au Québec, il est responsable de 25 % des chirurgies cardiaques, 40 % des insuffisances rénales, 50 % des amputations d'origine non traumatique (16). Il est également la première cause de dialyse et de cécité chez les adultes de moins de 65 ans (16). Les personnes diabétiques occupent jusqu'à 20 % des lits d'hôpitaux de soins aigus. Plus de 70 % d'entre elles mourront d'une maladie cardiovasculaire, une proportion deux

fois supérieure à celle de la population non diabétique (16). Le diabète génère un lourd fardeau économique pour les systèmes de santé. En effet, selon les estimations, il a coûté en 2011, au moins 465 milliards de dollars américains pour les dépenses de santé dans le monde (15). En 2010, le diabète a coûté 11,7 milliards de dollars au Canada, et les experts s'attendent à ce que ces coûts atteignent 16 milliards de dollars d'ici 2020 (19). Selon Diabète Québec, le coût du diabète au Québec passera de 2,2 milliards de dollars en 2010 à 2,9 milliards de dollars en 2020 (20). Cependant, en 2012 déjà, Diabète Québec a estimé son fardeau économique à près de 3 milliards de dollars par année en coûts directs et indirects (16).

Le traitement du diabète consiste en l'adoption ou au maintien de saines habitudes de vie (diète, activités physiques, etc.), l'autogestion de la maladie et l'usage de médicaments. Parmi ces moyens de traitement, l'usage de médicaments est le plus efficace dans la maîtrise de la maladie (21). Ainsi, l'atteinte d'un bon contrôle glycémique, la prévention et le traitement des complications chez les diabétiques de type 2 requièrent, une prescription appropriée de médicaments et un usage optimal par le patient de la médication prescrite (22-24). Mais, nous avons de nombreuses évidences que les patients n'adhèrent pas à leur traitement antidiabétique (25-27), c'est-à-dire qu'ils ne continuent pas à prendre leur médicament jusqu'à la fin de la durée prescrite (persistance) ou ne prennent pas leur médicament en respectant la dose et l'horaire de prise prescrite (observance) (28). Pour preuve, selon une revue systématique publiée en 2004, la proportion de patients observants parmi ceux qui persistaient à prendre leur médication sur une période de 6 à 24 mois varie entre 36 % et 93 % (27). Au Québec, Guénette et collaborateurs ont observé que, un an après avoir débuté leur traitement antidiabétique, 38 % des patients n'y étaient pas adhérents, c'est-à-dire, qu'ils n'avaient pas persisté à le prendre ou n'avaient pas pris de médicament pendant au moins 80 % des jours de cette première année (25). En outre, les diabétiques de type 2 ne sont pas exposés de façon optimale aux médicaments requis pour prévenir ou traiter d'éventuelles complications micro ou macrovasculaires (29, 30). Au moins 40% des diabétiques de type 2 qui devraient être exposés aux inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine ou aux

antagonistes des récepteurs de l'angiotensine 2 (IECA/ARA 2) (29-31) ou aux hypolipémiants (30, 31) ne le sont pas.

Comme les problèmes d'usage des médicaments chez les patients traités par les antidiabétiques oraux (ADO) sont bien établis et doivent être résolus, ces patients pourraient bénéficier de la continuité des soins médicaux et pharmaceutiques, et ce, en contextes ambulatoire et hospitalier.

C'est dans ce contexte que cette thèse porte sur l'évaluation de l'association entre 1) la continuité des soins ambulatoires et 2) l'hospitalisation et l'usage des médicaments chez les diabétiques de type 2.

1.2 Objectifs et hypothèses de recherche

Cette thèse a pour objectif général d'évaluer l'association entre la continuité des soins et l'usage des médicaments chez les diabétiques de type 2. Cet objectif a été atteint par la réalisation de trois études distinctes. La première avait pour objectif spécifique d'estimer l'association entre la continuité des soins médicaux et l'usage des médicaments chez les diabétiques de type 2. La seconde avait pour objectif de mesurer l'association entre la continuité des soins pharmaceutiques et l'usage des médicaments dans une autre population de diabétiques de type 2. La troisième avait pour objectif de mesurer l'association entre l'hospitalisation et cette même variable dépendante, mais dans une autre population de diabétiques de type 2. Concernant les deux premières études, nous avons fait l'hypothèse que la continuité des soins médicaux et la continuité des soins pharmaceutiques seraient associées à une meilleure qualité d'usage des médicaments chez les diabétiques de type 2. Par contre, pour la troisième étude, nous avons fait l'hypothèse que l'hospitalisation pourrait être négativement associée à la qualité d'usage des médicaments chez les diabétiques de type 2. Toutefois, l'hospitalisation pourrait aussi être une occasion d'améliorer le traitement.

En général dans cette thèse, nous faisons l'hypothèse que les continuités des soins ambulatoires (offerts par le médecin et le pharmacien) et hospitaliers (offerts par

l'équipe de soins en cours d'hospitalisation) pourraient être associées à une adhésion optimale au traitement antidiabétique et à une exposition optimale aux médicaments cardiovasculaires chez les diabétiques de type 2. Autrement dit, nous pensons que les diabétiques de type 2 qui interagissent avec les mêmes professionnels de la santé capables de suivre leur traitement antidiabétique, grâce au dossier médical ou au dossier pharmaceutique, seraient plus susceptibles d'adhérer à celui-ci et d'être exposés aux médicaments cardiovasculaires que ceux qui ne fréquentent pas les mêmes professionnels de la santé. Dans la présente thèse, nous nous sommes focalisés sur l'association entre la continuité des soins avec le médecin, la continuité des soins avec le pharmacien et l'hospitalisation, et l'adhésion au traitement antidiabétique et l'usage des médicaments cardiovasculaires.

1.3 Description détaillée de la structure de la thèse

Notre thèse est subdivisée en trois volets. Le premier volet présente l'état des connaissances sur le diabète de type 2, la qualité d'usage des médicaments et la continuité des soins. Il est partagé en quatre chapitres. Au premier chapitre de ce volet, le chapitre 2 de cette thèse, est présentée la revue des connaissances liées au diabète de type 2, à son traitement et aux indicateurs de qualité d'usage des médicaments chez les diabétiques de type 2. Le chapitre 3 porte sur la description du cadre conceptuel qui a servi à organiser nos réflexions sur l'usage des services de santé, sur les caractéristiques du système de santé québécois, sur la continuité des soins et sur le résumé de l'état des connaissances. Dans le chapitre 4 sont abordés les objectifs de la thèse. Dans le chapitre 5 est exposée la méthodologie générale (usage des bases de données de la Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ), considérations éthiques, utilité des études de cohorte dans l'analyse des politiques de santé, méthodologie spécifique à chaque objectif) utilisée pour atteindre les objectifs de cette thèse de doctorat. Dans le deuxième volet sont présentés trois articles dont l'association entre la continuité des soins médicaux et l'adhésion au traitement et l'usage des médicaments cardiovasculaires chez les diabétiques de type 2 (chapitre 6), l'association entre la continuité des soins pharmaceutiques et l'adhésion au traitement et l'usage des médicaments cardiovasculaires chez les diabétiques de type

2 (chapitre 7) et l'association entre l'hospitalisation et l'adhésion au traitement et l'usage des médicaments cardiovasculaires chez les diabétiques de type 2 (chapitre 8). Ensuite, dans le troisième volet, nous avons abordé deux chapitres. Dans le chapitre 9 est présentée la discussion générale de la thèse. À cette discussion succède le chapitre 10 sur les conclusions, les utilités et les recommandations qui découleront de la présente thèse de doctorat.

2 Chapitre 2 : Le diabète de type 2 et la qualité d'usage des médicaments

2.1 Le diabète de type 2 : définition, diagnostic, étiologie, et complications

2.1.1 Définition et diagnostic du diabète de type 2

Le diabète de type 2 est un trouble métabolique caractérisé par une hyperglycémie chronique, provenant d'une combinaison de résistance périphérique à l'insuline, de sécrétion inadéquate d'insuline par le pancréas et d'une sécrétion excessive ou inappropriée de glucagon par le pancréas (32). Le diagnostic du diabète de type 2 est posé à partir d'épreuves glycémiques réalisées sur du sang veineux, montrant une hyperglycémie définie par une glycémie à jeun $\geq 7,0$ mmol/L ou une glycémie aléatoire $\geq 11,1$ mmol/L accompagnée des symptômes de diabète (polyurie, polydipsie et perte de poids inexplicée) ou enfin une glycémie deux heures après l'ingestion de 75g de glucose $\geq 11,1$ mmol/L (18). Cependant, aux États-Unis d'Amérique et au Canada, un taux d'hémoglobine glyquée (HbA1c) $\geq 6,5\%$ est suggéré comme critère diagnostic chez les adultes (18, 33). Des épreuves de confirmation un autre jour (pour ceux testés en dehors de la glycémie aléatoire) et par un autre test sont nécessaires (pour ceux testés avec la glycémie aléatoire) pour ceux qui n'ont pas une hyperglycémie symptomatologique (18).

2.1.2 Étiologie du diabète de type 2

Le diabète de type 2 se développe quand un mode de vie diabétogène (c'est-à-dire, un apport calorique excessif, une dépense calorique insuffisante, et l'obésité) s'additionne à un génotype sensible (34). Le risque de diabète de type 2 est plus élevé chez les individus ayant plus de 45 ans, ceux qui ont un poids supérieur de 20% au poids normal qu'ils devraient avoir, ceux qui ont une histoire familiale de diabète de type 2 chez les parents de premier degré, qui sont d'origine ethnique hispanique, autochtone d'Amérique, africaine, asiatique, ou pacifique (comparé aux Caucasiens), qui ont une histoire de dysfonctionnement de la tolérance au glucose ou de la glycémie à jeun, qui souffrent d'hypertension artérielle ou de dyslipidémie (35), qui ont une histoire de diabète gestationnel ou de mise au monde d'un bébé de poids supérieur à 4,082 kg (36-38), ou qui ont un syndrome des ovaires polykystiques (39).

Des études portant sur le génome entier ont identifié des dizaines de variantes génétiques communes associées à un risque accru de diabète de type 2 (40). Parmi les variantes découvertes à ce jour, celle ayant un grand effet sur la sensibilité au diabète de type 2 est le gène facteur de transcription 7-like 2 (TCF7L2) (40).

Dans les récentes lignes directrices (2013) de l'Association canadienne du diabète (ACD) (18), les facteurs de risque qui ont été ajoutés ou qui ont subi des modifications par rapport aux lignes directrices de 2008 (41) sont : l'âge qui est revu à la baisse (déjà à 40 ans au lieu de 45 ans), la présence de lésions aux organes cibles associées au diabète incluant les maladies microvasculaires (rétinopathie, neuropathie, néphropathie) et les maladies macrovasculaires (coronarienne, cérébrovasculaire, périphérique), la présence de facteurs de risque vasculaire (C-HDL < 1,0 mmol/L chez les hommes, et < 1,3 mmol/L chez les femmes, les triglycérides \geq 1,7 mmol/L, l'hypertension artérielle, un poids excessif et une obésité abdominale), la présence de maladies associées (syndrome des ovaires polykystiques, acanthosis nigricans, les troubles psychiatriques (trouble bipolaire, dépression, schizophrénie), infection par le VIH et apnée obstructive du sommeil), l'usage de médicaments susceptibles d'augmenter la glycémie dont les glucocorticoïdes, les antipsychotiques atypiques, un traitement antirétroviral, et certains médicaments (diurétiques thiazidiques, statines, etc.). Enfin, les lignes directrices ont fait mention de causes secondaires dont la rubéole congénitale, le cytomégalovirus, etc.

2.1.3 Complications du diabète de type 2

Il existe deux types de complications causées par le diabète de type 2 : les complications microvasculaires et les complications macrovasculaires (18, 42, 43). Les complications microvasculaires du diabète comprennent la rétinopathie, la néphropathie et la neuropathie diabétique. Les complications macrovasculaires impliquent des coronaropathies, les maladies vasculaires cérébrales et les maladies vasculaires périphériques telles que le pied diabétique et l'artérite (18, 42, 43).

2.2 Organisation des soins diabétologiques

Pour atteindre les objectifs de traitement, un modèle de prise en charge du diabète s'est imposé aux différents acteurs qui y sont impliqués : c'est le modèle de soins chroniques, le *chronic care model* pour les anglophones (44). Il a été décrit dans les lignes directrices de 2013 de l'Association canadienne du diabète (ACD). Certains éléments pertinents pour la présente thèse sont rapportés dans les lignes à suivre. Il est important de mentionner qu'au Canada la pratique clinique professionnelle n'est pas totalement en accord avec les recommandations de l'Association canadienne du diabète (45, 46). Donc, les composantes du modèle des soins chroniques ci-dessous décrites ne sont pas toutes réellement appliquées dans la pratique clinique

2.2.1 Modèle des soins chroniques : but et composantes

L'organisation des soins diabétologiques a conduit à l'adoption du modèle de traitement des maladies chroniques (47). Le but de ce modèle est d'amener le diabétique à s'auto-prendre en charge à la suite de son interaction avec une équipe de soins proactive, interprofessionnelle et formée spécifiquement sur le diabète. Ce modèle englobe six éléments qui devraient renforcer la relation soignant-patient et améliorer les résultats thérapeutiques : 1) conception des systèmes de prestation; 2) soutien de l'autogestion; 3) aide à la décision; 4) systèmes d'information clinique; 5) soutien communautaire et 6) systèmes de santé.

2.2.2 Modèle des soins chroniques : systèmes de prestation

Les systèmes de prestation devraient mettre en place une équipe interprofessionnelle ayant reçu une formation spécialisée sur le diabète dans un contexte de soins de première ligne (18). L'équipe de soins devrait travailler avec un professionnel (médecin) de première ligne, qui devrait être soutenu par un médecin spécialiste du diabète. Les autres professionnels de la santé qui devraient être impliqués dans la prise en charge sont : des infirmières, des diététiciens, des pharmaciens et des membres fournissant un soutien psychologique.

2.2.3 Modèle des soins chroniques : soutien à l'autogestion

Le soutien à l'autogestion est la pierre angulaire du système de traitement des maladies chroniques (18). Il permet d'engager les patients dans l'auto-surveillance des paramètres physiologiques de leur maladie et à la prise de décision concernant l'atteinte des objectifs thérapeutiques. Ce soutien pourrait être facilité par des techniques d'entrevue motivationnelle donnée par les membres de l'équipe soignante (18).

2.2.4 Modèle des soins chroniques : aide à la décision

L'aide à la décision revient à fournir des lignes directrices claires, des protocoles de traitement clairs, des algorithmes de traitement fondés sur des données probantes et des outils simples d'aide à la décision (organigramme clinique) aux professionnels de la santé pour les aider à prendre des décisions qui ont un impact positif sur les résultats de santé des patients (18).

2.2.5 Modèle des soins chroniques : systèmes d'information clinique

Les systèmes d'information clinique (dossiers médicaux électroniques et registres électroniques) permettent à la fois d'évaluer la pratique clinique sur le plan populationnel et sur le plan individuel (18). Sur le plan individuel, ils permettent au professionnel de la santé d'avoir de l'information clinique au moment de la rencontre avec un patient, donc d'améliorer la prise en charge. Les registres provinciaux et nationaux quant à eux permettent de faire de la surveillance de la maladie et de réaliser des évaluations de sa prise en charge. Les rétroactions aux professionnels de santé en utilisant ces données se sont révélées importantes pour l'amélioration de la pratique professionnelle (48).

2.2.6 Modèle des soins chroniques : système de santé

Les résultats de santé pourraient être influencés par des facteurs environnementaux comme la sécurité alimentaire, la capacité à rester actif dans la société, l'accès aux services de santé et aux soutiens sociaux (18). L'introduction de la promotion de la

santé et la prévention de la maladie dans les programmes régionaux et provinciaux des systèmes de santé se sont révélées essentielles (18, 49, 50). Par contre, d'autres éléments du système de la santé comme les incitations aux médecins (rémunération au rendement) et la collaboration pour la prise en charge ont produit des effets variables sur l'amélioration des soins (18).

2.2.7 Modèle des soins chroniques : impact sur la qualité des soins

Selon une étude transversale, les organismes qui fournissaient des soins du diabète conformément au modèle de traitement des maladies chroniques ont prodigué des soins de meilleure qualité que les organismes moins enclins à mettre en oeuvre les éléments du modèle (51). Plusieurs études ont montré que la mise en application de ce modèle de soins a permis d'améliorer les comportements des patients (hausse de l'utilisation des statines et des agents antiplaquettaires chez les diabétiques (52)) et des résultats cliniques (amélioration significative du taux d'HbA1c (53), et des facteurs de risque cardiovasculaire (54, 55)). L'application de ce modèle a aussi permis de réduire la mortalité globale, les coûts des médicaments et le taux d'hospitalisation (56).

2.3 Le traitement du diabète de type 2

Au Canada, le traitement antidiabétique se base sur les lignes directrices de traitement émises par l'ACD (18). Le traitement du diabète de type 2 comprend deux volets : non pharmacologique et pharmacologique.

2.3.1 Le traitement non pharmacologique

La prise en charge non pharmacologique, qui est une étape primordiale du traitement antidiabétique, inclut la pratique régulière d'activités physiques, la diète, la surveillance de l'équilibre glycémique et l'éducation thérapeutique (18).

2.3.2 Le traitement pharmacologique

Selon les recommandations de l'ACD émises en 2013 (18), en dehors du traitement par les antidiabétiques oraux ou l'insuline, il est recommandé de traiter l'hypertension

artérielle et les dyslipidémies, et de prévenir et traiter les complications microvasculaires et macrovasculaires. Le but du traitement est d'atteindre un taux d'hémoglobine glyquée (HbA1c) $\leq 7\%$ en trois à six mois pour réduire le risque de complications microvasculaires et, s'il est instauré tôt dans l'évolution de la maladie, celui de complications macrovasculaires. Les différents régimes thérapeutiques et les objectifs thérapeutiques optimums pour la glycémie, les lipides et la tension artérielle sont résumés au tableau 2.1.

Tableau 2.1 Objectifs thérapeutiques optimum pour la glycémie, les lipides et la tension artérielle

Index biochimique	Optimum	Valeurs critiques
Glycémie capillaires sur sang total		
À jeun (mmol/L)	4-7	≥ 8
Post-prandiale (mmol/L)	5-10	$\geq 11,1$
Hémoglobine glyquée (HbA1c) (%)	≤ 7	$\geq 8,5$
Tension artérielle (mmHg)		
Systolique	< 130	> 150
Diastolique	< 80	> 90
Lipides (mmol/L)		
Cholestérol LDL	$\leq 2,0$	> 2

Abréviation : Cholestérol LDL, Cholestérol de basse densité; mmHg, millimètre de mercure; mmol/L, millimole/litre.

2.3.2.1 *Le traitement antihyperglycémiant*

Les classes d'antidiabétiques utilisées sont : les sulfonyles (ou sulfamides), les glinides, les biguanides, les thiazolidinediones, les inhibiteurs des alphaglucohydrolases et l'insuline. Les nouvelles classes thérapeutiques d'antidiabétiques comprennent des analogues du *glucagon-like peptide 1* (GLP1), des inhibiteurs de l'enzyme dipeptidyl peptidase 4 (DPP4), des amylinomimétiques (57), des séquestrants de l'acide biliaire et des agonistes dopaminergiques (58, 59). Les médicaments antidiabétiques remboursés dans le cadre du Régime général d'assurance médicaments du Québec sont listés au tableau 2.2.

Tableau 2.2 Liste des médicaments antidiabétiques remboursés dans le cadre du Régime général d'assurance médicaments du Québec entre le 1er janvier 1999 et le 31 décembre 2008

Type d'antidiabétique	Classe thérapeutique	Médicament	Classe AHFS
	Biguanides	Metformine	68 :20.04
Antidiabétique oral	Sulfonylurées	Chlorpropamide	68 :20.20
		Glyburide (glibenclamide)	
		Tolbutamide	
		Glicazide	
		Glimepiride	
		Acétohexamide	
	Inhibiteurs de l'alpha-glucosidase	Acarbose	68 :20.02
	Thiazolidinediones	Rosiglitazone	68 :20.28
		Pioglitazone	
	Inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase IV (DDP-4)	Sitagliptine*	68 :20.05
Métiglinides	Repaglinide	68 :20.16	
	Nateglinide		
Combinaisons	Rosiglitazone/metformine	-----	
	Rosiglitazone/glimepiride		
Insuline et analogues	Insuline et analogues	Insuline et analogues	68:20.08

Abréviation: AHFS, American hospital formulary system.

* Médicament d'exception depuis le 1^{er} octobre 2008. Les médicaments d'exception sont remboursés suite à l'autorisation préalable de la régie.

L'initiation du traitement pharmacologique antihyperglycémiant dépend du niveau de maîtrise de la glycémie au diagnostic. Pour les personnes ayant un taux d'HbA1C \leq 8,5% au moment du diagnostic, en cas d'échec de deux à trois mois de traitement non pharmacologique (HbA1c $>$ 7%), la monothérapie à la metformine, un biguanide,

devrait être initiée ou renforcée (18, 60). Par contre, chez les personnes ayant une HbA1C \geq 8,5%, il est préconisé, à moins de contre-indications, d'entreprendre concomitamment avec le traitement non pharmacologique, une combinaison de deux médicaments dont l'un pourrait être l'insuline (18). Enfin, chez les patients souffrant d'hyperglycémie symptomatique (soit excessive, miction fréquente et fatigue) avec décompensation métabolique, un traitement antihyperglycémiant à base d'insuline est recommandé (18).

En ce qui concerne le traitement antihyperglycémiant, les objectifs glycémiques doivent être personnalisés selon l'âge, la durée du diabète, le risque d'hypoglycémie grave, la présence ou l'absence d'une maladie cardiovasculaire et l'espérance de vie (18). Il est recommandé de viser un taux d'HbA1c \leq 6,5% pour réduire davantage le risque de rétinopathie et de néphropathie (18). Des valeurs cibles moins ambitieuses (entre 7,1 % et 8,5 %) pourraient être poursuivies pour les personnes présentant une des caractéristiques suivantes : espérance de vie limitée, niveau élevé de dépendance fonctionnelle, maladie coronarienne importante associée à un risque élevé d'événement ischémique, affections concomitantes multiples, antécédents d'hypoglycémie grave récurrente, non-perception de l'hypoglycémie, diabète de longue date et difficulté à atteindre un taux d'HbA1c \leq 7,0 % malgré des doses efficaces de plusieurs antihyperglycémiantes, y compris un traitement intensifié avec l'insuline basale-bolus (18). Selon Harris et collaborateurs, 49% des diabétiques de type 2 canadiens n'atteignent pas cet objectif thérapeutique (d'HbA1c \leq 7,0 %) (46).

En cas d'échec du traitement initial, il est suggéré d'ajouter un antihyperglycémiant d'une autre classe thérapeutique, y compris l'insuline, en tenant compte de leur capacité à baisser le taux d'HbA1C et du risque d'hypoglycémie qu'ils peuvent engendrer (18). Puisque le nombre de médicaments hyperglycémiantes augmente, le clinicien doit faire son choix en fonction des caractéristiques du patient (degré d'hyperglycémie, présence d'affections concomitantes, capacité du patient d'observer le traitement et préférences du patient) et des propriétés du médicament (efficacité et durabilité de l'hypoglycémiant, risque d'hypoglycémie, efficacité dans la réduction des complications du diabète, effets sur le poids corporel, effets indésirables et

contre-indications) (18). En cas d'ajout d'insuline basale à un antihyperglycémiant, des analogues de l'insuline à action prolongée devraient être administrés à la place de l'insuline à action intermédiaire pour réduire le risque d'hypoglycémie nocturne et symptomatique (18). Aussi, lorsque l'insuline en bolus est ajoutée à un antihyperglycémiant, des analogues de l'insuline à action rapide peuvent être utilisés, plutôt que l'insuline régulière, pour améliorer le contrôle de la glycémie et pour réduire le risque d'hypoglycémie (18). Enfin, des conseils sur la prévention, la détection et le traitement de l'hypoglycémie liée à la médication devraient être donnés à tous ceux qui utilisent ou amorcent un traitement à base d'insuline ou un sécrétagogue d'insuline (18).

2.3.2.2 Le traitement de l'hypertension et des dyslipidémies

Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA) ou les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine 2 (ARA 2) sont utilisés en première intention chez les diabétiques n'ayant pas une tension artérielle contrôlée ($< 130/80$ mmHg) et qui présentent une des caractéristiques suivantes : présence de maladie cardiovasculaire (maladie coronarienne artérielle, maladie cérébrovasculaire, maladie vasculaire périphérique), maladie rénale chronique et des facteurs de risque cardiovasculaire (tabagisme actuel, histoire familiale de maladie cardiovasculaire prématurée, âge < 55 ans chez les hommes et < 65 ans chez les femmes, cholestérol total $> 5,2$ mmol/L, cholestérol des lipoprotéines de basse densité $> 4,15$ mmol/L, cholestérol des lipoprotéines de haute densité $< 0,9$ mmol/L)(18). En cas de contre-indications ou de problèmes de tolérance aux IECA/ARA 2, les inhibiteurs calciques à base de dihydropyridine ou les diurétiques thiazidiques et apparentés sont recommandés (18). Pour tous ceux qui en dehors de la tension artérielle $\geq 130/80$ mm Hg, n'ont pas de maladies cardiovasculaires ou de facteurs de risque cardiovasculaire, il est recommandé d'utiliser les IECA/ARA 2 ou les inhibiteurs calciques à base de dihydropyridine ou les diurétiques thiazidiques et apparentés. Lorsque ces classes de médicaments sont contre-indiquées ou pas tolérées, les bêtabloqueurs cardioselectifs et les inhibiteurs calciques de longue durée d'action et non à base de dihydropyridine sont recommandés (18). L'initiation du traitement avec une combinaison de deux

médicaments est recommandée pour une tension artérielle systolique >150 mmHg ou une tension artérielle diastolique > 90 mmHg (18).

Une réévaluation et la personnalisation de la thérapie à chaque consultation sont suggérées pour le contrôle de la tension artérielle (18). Si les valeurs cibles de la tension artérielle ne sont pas atteintes au moyen d'une monothérapie à des doses standard, il est recommandé d'administrer un autre antihypertenseur. L'administration d'une combinaison de trois à quatre médicaments pourrait être envisagée si les objectifs thérapeutiques ne sont pas atteints.

L'évaluation de la nécessité d'un traitement des dyslipidémies se fait sur la base du bilan lipidique et d'autres caractéristiques identiques à celles justifiant l'usage des statines pour la protection vasculaire qui seront détaillées plus bas. Pour le contrôle des dyslipidémies, on recommande principalement les statines dont l'efficacité devrait être réévaluée à chaque consultation. L'objectif thérapeutique est de réduire le taux de cholestérol des lipoprotéines de basse densité à une valeur $\leq 2,0$ mmol/L (18). En dehors de l'amélioration ou du maintien d'un mode de vie adéquat (diète, activités physiques, etc.), cet objectif est atteint grâce à une monothérapie à base de statine et, parfois, l'ajout d'un autre hypolipémiant (18). L'ajout d'autres hypolipémiants tels que les résines fixatrices des acides biliaires, l'inhibiteur de l'absorption du cholestérol (Ézétimibe), les fibrates et l'acide nicotinique doit être envisagé en cas de non atteinte des objectifs thérapeutiques ou de présence de signes d'intolérance aux médicaments de première ligne (18).

2.3.2.3 La protection vasculaire

Le diabète étant associé à un risque plus élevé de maladies cardiovasculaires (p. ex, la maladie coronarienne artérielle, les maladies cérébrovasculaires et les maladies vasculaires périphériques), il faudrait associer aux mesures hygiéno-diététiques la protection vasculaire pharmacologique. Il est recommandé d'instaurer un traitement avec les IECA/ARA 2 à doses avérées efficaces pour la réduction du risque cardiovasculaire (18). Ils sont recommandés pour les personnes ayant une maladie macrovasculaire clinique (maladie cardiovasculaire, maladie cérébrovasculaire et

maladie vasculaire périphérique), celles âgées de ≥ 55 ans et présentant un autre facteur de risque ou une lésion à un organe cible (18). L'utilisation des IECA/ARA 2 est également recommandée chez les personnes âgées de < 55 ans présentant des complications microvasculaires (néphropathie, rétinopathie, neuropathie) (18).

En dehors des IECA/ARA 2, les statines sont aussi recommandées pour réduire le risque cardiovasculaire chez les personnes présentant une maladie macrovasculaire clinique (maladie cardiovasculaire, maladie cérébrovasculaire, maladie vasculaire périphérique) ou celles âgées de ≥ 40 ans (18). Ce traitement est également recommandé chez les personnes âgées de < 40 ans présentant l'une des caractéristiques suivantes : une durée du diabète > 15 ans et un âge > 30 ans, la présence de complications microvasculaires, la présence d'autres facteurs de risque mentionnés dans les lignes directrices de la Société canadienne de cardiologie (hypertension additionnée d'un trio des facteurs suivants : sexe masculin, tabagisme, histoire familiale de maladie cardiovasculaire prématurée, anomalies de l'électrocardiogramme, rapport albumine/créatinine $> 2,0$ mg/mmol) (18). Il est recommandé chez les personnes n'ayant pas atteint la valeur cible de cholestérol lié aux lipoprotéines de basse densité (C-LDL $\leq 2,0$ mmol/L) malgré le traitement par la statine, d'ajouter des fibrates ou de la niacine. Enfin, chez les personnes ayant des taux sériques de triglycérides > 10 mmol/L, un traitement avec un médicament de la classe des fibrates devrait être instauré pour réduire le risque de pancréatite (18).

Enfin pour la prévention primaire des maladies cardiovasculaires, il est recommandé de n'utiliser l'acide acétylsalicylique qu'en présence d'autres facteurs de risque cardiovasculaires (hypertension additionnée d'un trio des facteurs suivants : sexe masculin, tabagisme, histoire familiale de maladie cardiovasculaire prématurée, anomalies de l'électrocardiogramme, rapport albumine/créatinine $> 2,0$ mg/mmol) (18). Néanmoins, l'acide acétylsalicylique à faible dose (81 à 325 mg/jour) ou le clopidogrel (75 mg/jour en cas d'intolérance à l'acide acétylsalicylique) est recommandé en prévention secondaire chez les personnes diagnostiquées pour une maladie cardiovasculaire (18).

2.3.2.4 Conclusions sur le traitement du diabète

Les professionnels de la santé, notamment le médecin et le pharmacien, devraient veiller à ce que tous les patients diabétiques bénéficient d'une prescription conforme aux lignes directrices de l'ACD et que les médicaments prescrits soient utilisés par leurs patients. Ceci, pour que tous les objectifs thérapeutiques soient atteints.

Étant donné que dans cette thèse, nous aurons à utiliser comme cohorte des individus dont le traitement antidiabétique oral a été initié entre 2000 et 2008, nous avons rajouté un tableau portant sur les différentes lignes directrices de traitement de l'ACD s'étendant sur notre période d'étude (61-63) (Tableau 2.3). L'application des recommandations de ces lignes directrices par les professionnels de la santé pourrait-elle être utilisée comme indicateur de qualité du traitement ?

Tableau 2.3 Prise en charge du risque vasculaire : tableau comparatif des lignes directrices de traitement du diabète de 1998 à 2013 (61-63)

Lignes directrices	1998	2003	2008	2013
Facteurs de risque de maladies cardiovasculaires	<ul style="list-style-type: none"> - Ratio CT/ C-HDL \geq 4 mmol/L) - TG \geq 2 mmol/L - Âge de plus de 30 ans chez les hommes et les femmes - Antécédents familiaux de maladie cardiaque athérosclérotique prématurée - Tension artérielle > 130/85 mmHg - Tabagisme 	<ul style="list-style-type: none"> - Ratio CT/ C-LDL \geq 4 mmol/L - TG \geq 1,5 mmol/L - Âge \geq 40 ans quelque soit le sexe - Tension artérielle > 130/80 mmHg - Tabagisme 	<ul style="list-style-type: none"> - Hommes \geq45 ans et femmes \geq 50 ans ou - Hommes <45 ans et femmes < 50 ans chez qui au moins un des facteurs suivants est présent : macroangiopathie, microangiopathie, antécédents familiaux de coronaropathie ou de maladie cérébrovasculaire précoce, valeur extrême pour un facteur de risque donné (Ratio CT/ C-HDL \geq 4 mmol/L ou C-LDL mmol/L > 2, TA systolique > 180 mm Hg), diabète remontant à plus de 15 ans chez une personne de plus de 30 ans 	<ul style="list-style-type: none"> - Hommes et femmes > 40 ans (mais nuancé avec les personnes d'âge < 40 ans [20-39 ans]) - Durée du diabète > 15 ans et âge > 30 ans - Lésions aux organes cibles (microvasculaires, macrovasculaires) - Facteurs de risque cardiaque
Usage des IECA/ARA 2 chez les personnes à risque	IECA, ARA 2, alpha-bloquants, antagonistes des canaux calciques recommandés	IECA/ARA 2 recommandés en première intention	IECA/ARA 2 recommandés en première intention	IECA/ARA 2 recommandés en première intention (chez les patients âgés de 55 ans et plus ou présentant des signes de lésions des organes cibles)
Usage des statines chez les personnes à risque	Hypolipémiants recommandés	Statines ou fibrates recommandés en première intention	<ul style="list-style-type: none"> - Statines recommandées en première intention - Fibrates controversés 	<ul style="list-style-type: none"> - Statines recommandées chez tous les diabétiques âgés de 40 ans et plus en prévention primaire et en prévention secondaire chez les personnes présentant des signes de lésions aux organes cibles (maladie macrovasculaire, maladie microvasculaire et, plus particulièrement, microalbuminurie)

Tableau 2.3 Prise en charge du risque vasculaire : tableau comparatif des lignes directrices de traitement du diabète de 1998 à 2013 (61-63)

Lignes directrices	1998	2003	2008	2013
Usage de l'aspirine chez les personnes à risque	Recommandé	Recommandé	- Recommandé en prévention secondaire - Controversé, mais pas interdit en prévention primaire	- Maladie macrovasculaire clinique - Chez les diabétiques âgés de moins de 40 ans qui ont au moins un des risques cardiovasculaires suivants (durée du diabète > 15 ans et âge > 30 ans ; complications microvasculaires ; autres facteurs de risque de la société canadienne de cardiologie) - Utilisation non recommandée en prévention primaire, mais recommandée en prévention secondaire.

Abréviation : CT, Cholestérol totaux; C-HDL, Cholestérol de haute densité; C-LDL, Cholestérol de basse densité; TG, Triglycérides; IECA/ARA 2, Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine/ antagonistes des récepteurs de l'angiotensine 2.

2.4 Les indicateurs de la qualité du traitement pharmacologique antidiabétique

2.4.1 Cadre conceptuel de Donabedian

Selon Donabedian, les indicateurs de la qualité peuvent être classés en termes d'indicateurs de structure, de processus et de résultats des soins de santé (64, 65). Selon le modèle de Donabedian, dans une structure solide, les processus de soins bien définis aboutissent à une amélioration des résultats de santé (64, 65). Les composantes de la structure fournissent des informations sur l'environnement (l'infrastructure de l'hôpital, la culture, les systèmes, les politiques, les procédures et activités incluant la formation initiale et continue des personnels, leur rémunération, etc.) nécessaires à la fourniture de soins de santé de qualité. Les composantes du processus des soins fournissent des données concernant l'impact ou l'efficacité sur le terrain des systèmes, des politiques et des procédures. Les composantes des résultats de soins sont entre autres, la morbidité, la mortalité et la satisfaction des soins de santé.

En ce qui concerne les soins offerts aux diabétiques, un exemple d'indicateur de la structure est: est-ce que les hôpitaux ont de récents protocoles d'usage d'insuline, des algorithmes de prise en charge d'un diabétique reçu aux urgences, des lignes directrices de traitement du diabète, des systèmes permettant de prescrire une ordonnance collective (révisé par le médecin, le pharmacien et l'infirmière)? Un exemple d'indicateur de processus est : le pourcentage de patients diabétiques à risque de maladies cardiovasculaires à qui on a prescrit à la suite d'une hospitalisation, des IECA/ARA 2 ou des statines dont les posologies sont conformes aux lignes directrices. Enfin, un exemple d'indicateur de résultats est: le pourcentage de patients diabétiques ayant un taux d'HbA1c optimal ou le pourcentage de diabétiques ayant été satisfaits de leur prise en charge.

2.4.2 Définition d'un indicateur de la qualité

La qualité des soins pourrait être définie comme « le degré auquel les services de santé pour les individus et les populations augmentent la probabilité de survenue des résultats de santé désirés et sont en adéquation avec les connaissances professionnelles actuelles » (66).

Avant d'aborder la définition des indicateurs de la qualité, il convient de faire la différence entre, normes de soins, critères et standards qui sont des termes reliés à la qualité. Selon Donabedian, « Les normes d'évaluation des soins médicaux sont des mesures numériques ou statistiques de la performance usuelle observée » (67). Quant à eux, « les critères des soins médicaux sont des éléments à travers lesquels les aspects de la qualité du service médical peuvent être comparés. Ils sont développés par des professionnels en s'appuyant sur l'expertise professionnelle et sur la littérature professionnelle » (67). Il existe deux types de critères : implicites et explicites. Les critères implicites sont des approches non structurées dont la conclusion de l'évaluation dépend des connaissances, des compétences, et du jugement de l'évaluateur (par exemple, dans le cadre de l'évaluation de qualité de prescription, il est demandé à un pharmacologue de procéder à l'évaluation sans un consensus d'experts). Au contraire des critères implicites qui ne sont pas formulés explicitement, les critères explicites sont spécifiés. Ils sont en général basés sur des évidences scientifiques ou à défaut d'évidences sur un consensus de professionnels considérés comme experts de la pratique clinique. Enfin, « les standards sont des expressions développées sur le plan professionnel de l'étendue des variations acceptables d'une norme ou d'un critère » (67).

« Les indicateurs de la qualité sont des mesures quantitatives qui peuvent être utilisées pour surveiller et évaluer la qualité des services cliniques et leurs aspects organisationnels qui affectent les résultats de santé des patients » (68). Ils ne sont pas des mesures directes de la qualité, mais sont basés sur des critères et des standards de soins. Selon Mainz (69), pour atteindre leurs objectifs, les indicateurs de la qualité doivent avoir certaines caractéristiques que sont : 1) être basé sur des définitions

consensuelles et décrit de manière exhaustive et exclusive, 2) être hautement ou optimalement spécifique et sensible, c'est-à-dire capable de détecter les faux positifs et les faux négatifs, 3) être valide et reproductible, 4) avoir un bon pouvoir discriminant, 5) être évocateur d'un événement clairement identifiable pour l'utilisateur (par exemple être pertinent pour la pratique clinique), 6) permettre d'utiles comparaisons, 7) être basé sur des évidences (68).

2.4.3 Les indicateurs de la qualité d'usage des médicaments

Comme d'autres aspects des soins de santé, la qualité d'usage des médicaments peut être considérée en termes de structure, de processus et de résultats (64, 65). Ainsi, les indicateurs de la qualité des soins définis par Donabedian ont été adaptés au domaine de l'usage des médicaments dans le cadre de la politique pharmaceutique australienne (70). La politique pharmaceutique australienne en fait mention en termes d'indicateurs de la qualité d'usage des médicaments (71). Selon cette politique pharmaceutique, la qualité d'usage des médicaments (QUM) signifie « la sélection des options de gestion à bon escient, le choix des médicaments appropriés si un médicament est jugé nécessaire et l'utilisation de médicaments en toute sécurité et efficacement » (71). De cette définition de la qualité d'usage des médicaments ressortent deux aspects essentiels de la mesure que sont la qualité de prescription par les professionnels de la santé et la qualité d'usage par les patients. Les indicateurs de la qualité d'usage des médicaments évaluent le processus des soins dont la continuité des soins fait partie. Ce sont donc des indicateurs de processus en se référant à la définition de Donabedian.

Par souci de cohésion avec les articles insérés dans la présente thèse, nous décrirons la qualité d'usage avant la qualité de prescription.

2.4.3.1 Les indicateurs de la qualité d'usage : l'adhésion au traitement

En se référant à la définition de la qualité d'usage des médicaments de la politique pharmaceutique australienne, on pourrait considérer l'adhésion au traitement comme un indicateur de la qualité d'usage des médicaments. En effet, cette définition inclut

l'efficacité d'usage des médicaments chez les patients qui s'assimile à l'adhésion au traitement. Toutefois, il faut noter que pour que l'adhésion au traitement soit considérée comme un indicateur de qualité de l'usage des médicaments, il faut faire le postulat que la prescription des médicaments est appropriée.

2.4.3.1.1 L'adhésion au traitement : définitions et mesures

L'adhésion au traitement a été définie comme « la correspondance qui existe entre le comportement de santé du patient (prise de médicaments, suivi du régime alimentaire et adoption d'un nouveau style de vie) et les conseils médicaux ou de santé » (72). L'adhésion au traitement peut être divisée en trois construits : l'acceptation, la persistance et l'observance (28). Un patient accepte son traitement, lorsqu'il se rend à la pharmacie pour se procurer son premier traitement (28). Un patient est considéré comme persistant s'il continue de prendre son médicament jusqu'à la fin de la durée prescrite, tandis qu'il est considéré observant s'il le prend en respectant la dose et l'horaire de prise prescrite (28).

Concernant la méthode de mesure de l'adhésion, il n'y a pas de consensus sur la meilleure manière de mesurer l'adhésion, ou en quoi consiste une bonne, moyenne ou mauvaise adhésion (73, 74).

Plusieurs méthodes sont utilisées pour mesurer l'adhésion du patient à son traitement. Ces méthodes peuvent être classées en deux catégories : les méthodes directes et les méthodes indirectes (75, 76). Les méthodes directes consistent à observer la prise du médicament ou à doser le médicament ou ses métabolites dans le sang. Bien qu'elles soient considérées plus précises que les méthodes indirectes, elles présentent des limites : 1) le patient peut cacher le médicament sous sa langue et le jeter après, 2) tous les médicaments ne peuvent pas être dosés, 3) elles sont invasives, 4) elles ne peuvent pas être réalisées dans de grandes populations ou dans la pratique clinique et 5) elles sont plus coûteuses que les méthodes indirectes. Comparativement aux méthodes directes, les méthodes indirectes incluent des moyens de collecte plus simples tels que l'interview du patient, l'autorapport par le patient, le décompte des comprimés, la fréquence de réapprovisionnement à la pharmacie, l'évaluation de la

réponse clinique du patient, l'usage de dispositifs électroniques et la vérification des dossiers médicaux des patients. Les méthodes indirectes les plus utilisées sont l'autorapport, le décompte des comprimés et la fréquence de réapprovisionnement à la pharmacie. Le questionnaire de Morisky (77) est le questionnaire d'autorapport par le patient le plus utilisé ; il serait un bon outil pour évaluer l'adhésion au traitement médicamenteux utilisé dans le diabète et les maladies cardiovasculaires (78). Sa mesure peut toutefois être biaisée par la mémoire défaillante des patients et leur inclination à répondre de façon socialement désirable qui font que les patients peuvent surestimer leur niveau d'adhésion. Bien que simple à faire, le décompte des comprimés ne capte pas avec précision le temps exact de la prise médicamenteuse et les données peuvent être manipulées par les patients (75).

Les données de réclamation des pharmacies peuvent servir à mesurer les construits de l'adhésion (acceptation, persistance, observance). La mesure de l'acceptation nécessite le croisement des données de prescriptions tirées des dossiers médicaux à celles de réclamation des pharmacies (79). Ce croisement permet d'estimer la proportion d'individus qui sont allés à la pharmacie se procurer leur première prescription faite par un médecin (79). La persistance quant à elle peut être rapportée comme une variable continue en termes de nombre de jours pendant lesquels un traitement est disponible. En s'appuyant sur le nombre de jours d'approvisionnement reçus de la pharmacie, elle peut être aussi rapportée comme une variable dichotomique quand elle est mesurée à la fin d'une période prédéfinie (80). Deux principaux auteurs ont discuté des avantages et des inconvénients à utiliser une mesure de persistance plutôt qu'une autre. Il s'agit de Caetano et collaborateurs (81) et Grégoire et collaborateurs (82). Caetano et collaborateurs ont discuté des méthodes de mesure que sont : le modèle anniversaire (*anniversary model*), le modèle des séquences de renouvellement (*refill sequence model*) et le modèle de renouvellement minimal (*Minimum-refill model*) (81). Dans le modèle anniversaire (*anniversary model*), la persistance est mesurée au bout d'un intervalle de temps fixe; par exemple la persistance à prendre un traitement un an après l'avoir débuté. Selon le modèle de renouvellement minimal (*Minimum-refill model*), un patient est considéré comme persistant s'il y a eu un nombre minimal de réclamations pour ses ordonnances au

cours d'une année. Par exemple, un diabétique qui a eu au moins quatre réclamations d'antidiabétiques au cours d'une année serait considéré comme persistant. Par contre, cette mesure ne tient pas compte de la durée entre les renouvellements ou de la durée de chaque ordonnance. Une autre méthode supposée plus précise que la précédente concerne les séquences de renouvellement (*refill sequence model*) ou l'abandon du traitement initial (*Discontinuation*) (83). Selon cette méthode, un patient abandonne son traitement s'il ne le renouvelle pas en réclamant la même classe thérapeutique au bout d'une certaine période ou s'il apparaît un intervalle sans réclamation qui dépasse une période prédéfinie. Par exemple, un patient qui ne renouvelle pas sa metformine au bout de trois fois la durée de la dernière réclamation pourrait être considéré comme non persistant. Grégoire et collaborateurs ont rapporté une importante limite du modèle des séquences de renouvellement (82). En fait, selon ces auteurs, lorsqu'on évalue la persistance à prendre le traitement dans une période de temps pré-spécifiée (par exemple un an après l'initiation du traitement), la méthode des séquences de renouvellement pourrait générer une mesure sous-estimée si les patients sont censurés après le premier arrêt du traitement, car on fait ainsi le postulat qu'ils ne reprendront plus jamais le traitement (82). Se référant au fait que plusieurs études ont montré que ce postulat ne tient pas, Grégoire et collaborateurs ont suggéré que dans ce cas, on devrait recourir à la méthode anniversaire (82). Grégoire et collaborateurs ont enfin souligné que la méthode des séquences de renouvellement est utile lorsqu'on voudrait décrire de manière approfondie (arrêt et reprise du traitement par exemple) la persistance au traitement (82).

Il y a au moins 11 méthodes de mesure de l'observance dans les données de réclamation des pharmacies (84). Les deux mesures les plus utilisées de l'observance du traitement dans les données de réclamation des pharmacies sont le ratio de possession des médicaments (*Medication Possession Ratio (MPR)*) et la proportion de jours couverts (*Proportion of Days Covered (PDC)*) (75). Ces deux méthodes sont essentiellement définies par le nombre de doses dispensées par rapport à une période de traitement. La principale différence entre ces deux mesures est que le PDC ne peut pas excéder 100%, alors que le MPR qui tient compte des surapprovisionnements peut être supérieur à 100% (75). Elles ont une bonne corrélation avec la quantité de

doses prises, mais pas avec le temps de prise (84). L'interprétation de la mesure est plus difficile quand le temps de suivi diffère d'un patient à l'autre (84). Bien qu'arbitraire, un MPR supérieur ou égal à 0,80 indique communément une bonne adhésion aux médicaments destinés pour les maladies chroniques (85). Un point de coupure (seuil) cliniquement significatif pourrait être différent pour différentes catégories de médicaments selon la physiopathologie de la maladie considérée et aussi du médicament lui-même (85).

Les limites inhérentes à l'usage des bases de données administratives pour mesurer l'adhésion sont: l'imprécision au niveau des informations introduites dans la base de données, la restriction au sujet de la disponibilité de l'information, et la limitation au niveau de la généralisation (extrapolation du niveau d'adhésion à d'autres populations). En effet, des erreurs volontaires ou involontaires pourraient être commises par les personnes chargées de fournir les informations sur les médicaments achetés en pharmacie. En outre, les données de réclamations ne contiennent de l'information que sur les patients qui sont allés acheter leurs médicaments à la pharmacie. Les médicaments qui ne sont pas achetés en pharmacie ne sont pas disponibles pour étude (85). De plus, les médicaments qui sont achetés ne sont pas nécessairement consommés par le patient (85, 86). Enfin, les données de réclamations ne contiennent pas d'informations sur les variables liées au patient tels que les comorbidités, les habitudes de vie ou les croyances sur l'efficacité des médicaments (87).

Le contenu et les limites varient d'une base de données à l'autre puisqu'elles ne contiennent pas toutes les mêmes informations.

Malgré les limites au niveau de la disponibilité de l'information, les bases de données publiques gérées par la Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ) sont de bonne qualité (88), parce que les pharmaciens sont obligés soumettre la liste des médicaments réclamés pour être remboursés par la RAMQ (87). Toutes les informations figurant dans le fichier sur les services pharmaceutiques sont transmises par les pharmaciens à partir des données saisies dans leurs dossiers-patient. Ce sont

des données de facturation. Les agences responsables du remboursement (ex. RAMQ) ont des mécanismes de vérification, pour s'assurer de la concordance entre ce que les professionnels facturent et les services dispensés (87).

Dans le cadre de la présente thèse, nous avons eu recours aux bases de données administratives, notamment les données de réclamation des pharmacies.

2.4.3.1.2 L'adhésion au traitement du diabète de type 2 et facteurs associés

Le niveau d'adhésion au traitement antidiabétique varie selon la manière dont il a été mesuré, la population à l'étude, les médicaments considérés et leur posologie (80). Dans sa revue, Cramer a recensé des études portant sur l'adhésion au traitement antidiabétique et qui ont été effectuées à l'aide de bases de données. Dans ces études, le pourcentage de personnes qui prenaient le traitement antidiabétique après un an variait entre 22 et 58 % alors que le pourcentage qui prenait les doses prescrites de manière optimale variait entre 36 % et 93 % (27).

Dans une revue systématique publiée en 2014 et couvrant les études publiées entre 2003 et 2013, Krass et collaborateurs ont identifié plusieurs facteurs associés à l'adhésion au traitement spécifiquement chez les diabétiques de type 2 (89). Dans leur revue systématique, les auteurs ont retenu des études qui ont : rapporté la prévalence de l'adhésion au traitement pour les diabétiques de type 2 (antidiabétiques oraux seuls ou combinés avec de l'insuline), l'ont mesurée avec des méthodes standards et valides, et ont clairement indiqué le seuil de catégorisation de l'adhésion. Toutes les études étaient conduites dans un contexte de soins primaires. Les outils valides considérés étaient : parmi les mesures objectives, le MPR et les réapprovisionnements de prescriptions et parmi les mesures subjectives, l'échelle de Morisky à 4 items, l'échelle de Morisky à 8 items et le *Medication Adherence Rating Scale*. Avaient été considérés adhérents, ceux qui avaient un MPR ≥ 80 % ou qui avaient donné une réponse négative à tous les items du questionnaire de Morisky à 4 items. En ce qui concerne le questionnaire de Morisky à 8 items, ceux qui avaient donné une réponse négative à au moins 7 items sur 8 étaient considérés adhérents. Par contre, selon le *Medication Adherence Rating Scale*, ceux qui avaient donné une réponse négative à

plus de 5 items sur 10 étaient considérés adhérents. Dans aucune étude, les auteurs n'avaient fait la distinction entre persistance et observance. Étaient considérés comme facteurs associés, ceux qui ont été rapportés dans au moins trois différents articles.

Globalement, la proportion de la population d'étude qui a été classée comme adhérente au traitement antidiabétique variait de 38,5 % à 93,1 %. Seulement dans 6 des 27 études (22,2%) les auteurs ont rapporté une prévalence élevée d'adhérents, c'est-à-dire où $\geq 80\%$ de la population de l'étude a été classée comme adhérente au traitement antidiabétique. L'étendue de la prévalence de l'adhésion mesurée en utilisant le même instrument était relativement étroite par rapport à la prévalence obtenue à partir de différentes mesures. Par exemple, en considérant un groupe de sept études où l'échelle de Morisky à 4 items a été utilisée, le pourcentage d'individus ayant auto-rapporté avoir adhéré aux ADO seuls ou une combinaison d'ADO et de l'insuline variait de 40 % à 76,2 %. Par contre, concernant les études dans lesquelles différentes mesures de l'adhésion ont été utilisées (MARS, MMAS-8, MMAS-4 et d'autres mesures), le pourcentage de ceux qui avaient une bonne adhésion variait de 39,0 % à 92,3 %.

Concernant les études dans lesquelles les auteurs ont mesuré l'adhésion au traitement antidiabétique oral seul ou à une combinaison d'ADO et d'insuline avec le MPR, la prévalence de l'adhésion dans la population, c'est-à-dire la proportion de ceux qui avaient un MPR $\geq 80\%$ variait de 53,8 % à 69,0 % (89). Par contre, la proportion de ceux qui avaient un MPR $\geq 80\%$ variait de 46,0 % à 89,8 % pour les études dans lesquelles les auteurs ont mesuré l'adhésion aux ADO uniquement grâce au MPR.

Les facteurs associés à l'adhésion au traitement médicamenteux antidiabétique ont été classés en trois catégories: 1) les facteurs liés au patient (âge, sexe, race, état civil, état psychique, niveau de scolarité, niveau de perception de la nécessité de prendre la médication, état de santé, statut socio-économique); 2) les facteurs médicaux et ceux liés au traitement (la durée du diabète, le nombre de comorbidités, le nombre de complications, le type d'antidiabétique, le nombre de différents médicaments utilisés, le degré de perception des effets indésirables des antidiabétiques); et les 3) facteurs

liés aux soins de santé (le coût des soins de santé, le fait de bénéficier d'une assurance maladie, la fréquence de visite ou de communication avec le professionnel de la santé). Tous les facteurs se sont révélés être significativement associés à l'adhésion au traitement du diabète, c'est-à-dire qu'ils ont été positivement ou négativement associés à la susceptibilité d'adhérer au traitement antidiabétique dans au moins une étude. Parmi eux, seule la santé mentale, en particulier la dépression et les coûts de santé ont été systématiquement associés à l'adhésion à travers plusieurs études avec des populations et des devis d'étude différents. Les personnes souffrant de dépression sont moins susceptibles d'adhérer à leur traitement antidiabétique que celles qui n'en souffrent pas, tandis que celles qui payent un faible coût pour les soins de santé sont plus susceptibles d'adhérer à leur traitement antidiabétique que celles qui payent un coût élevé. Aucun des facteurs médicaux et ceux liés au traitement ne se sont révélés être des prédicteurs potentiels de l'adhésion au traitement antidiabétique. Les facteurs suivants n'étaient pas associés à l'adhésion au traitement antidiabétique dans plus d'un tiers des études: l'âge, le sexe, la race, l'état civil, le niveau d'éducation, la perception de la nécessité de la médication, l'état de santé, le statut socio-économique, la durée du diabète, le type d'antidiabétique, le nombre de médicaments différents utilisés, le degré de perception des effets indésirables des antidiabétiques, le fait de bénéficier d'une assurance maladie et la fréquence de visite ou de communication avec le professionnel de la santé (89). Dans les études qui ont évalué le nombre de comorbidités ou le nombre de complications, les auteurs ne pouvaient pas conclure à une association avec l'adhésion au traitement antidiabétique. En effet, les études présentaient des résultats contradictoires.

Selon la revue de Krass, il serait intéressant de conduire des études sur d'autres facteurs modifiables, en dehors de la dépression et du coût de la médication, sur lesquels on pourrait intervenir pour améliorer l'adhésion au traitement antidiabétique (89). De notre point de vue, parmi les facteurs sur lesquels il serait intéressant d'intervenir figure la continuité des soins.

2.4.3.2 *Les indicateurs de la qualité de prescription : définitions, mesures et facteurs associés*

Le deuxième type de mesure de la qualité d'usage des médicaments est la qualité de prescription.

2.4.3.2.1 Définitions

Deux types d'indicateurs ont été développés pour mesurer la qualité de prescription chez les diabétiques en général. Il s'agit des indicateurs orientés sur le traitement dont le but est d'analyser les prescriptions qui ne respectent pas les indications d'utilisation (dose, durée de traitement, interactions médicamenteuses, contre-indications), et des indicateurs orientés sur la maladie qui évaluent les prescriptions en fonction d'une maladie spécifique (90).

Les indicateurs orientés sur le traitement sont utilisés pour analyser les prescriptions potentiellement inappropriées qui sont des prescriptions pour lesquelles les risques dépassent les bénéfices (91, 92). Des indicateurs orientés sur le traitement sont par exemple les médicaments antidiabétiques à éviter chez les personnes âgées (la chlorpropamide, les sulfonylurées de longue durée d'action), les co-prescriptions à éviter (les statines avec les macrolides, les diurétiques ou les IECA avec les anti-inflammatoires non stéroïdiens), la justesse de la posologie des médicaments, la duplication des prescriptions (prescriptions de deux médicaments de la même classe à un patient) (93).

En ce qui concerne les indicateurs orientés sur la maladie, les mesures les plus rapportées sont l'adhésion des prescripteurs aux lignes directrices de prescription ou la conformité aux lignes directrices. Ceci prend en compte la prise en charge médicamenteuse de l'hyperglycémie, de l'hypertension artérielle, des dyslipidémies et la prévention des maladies cardiovasculaires (90, 94-96). Par exemple, on devrait mesurer la proportion de patients traités par la metformine, la proportion de patients bénéficiant: des IECA/ARA 2 en prévention primaire ou secondaire des événements vasculaires, de statine en prévention primaire ou secondaire des dyslipidémies, et des

IECA/ARA 2 pour le traitement de l'hypertension artérielle (96). Ces indicateurs évaluent l'initiation du traitement ou l'intensification du traitement (93). Pour ce faire, il est recommandé de procéder à l'évaluation sur la base de critères explicites développés par un panel d'experts ou publiés dans les lignes directrices de traitement (91, 92). Dans le cadre spécifique du diabète de type 2, le *Medication Assesment Tool Diabetes Mellitus* (MAT-DM) est l'outil le plus utilisé pour vérifier la conformité des prescriptions aux lignes directrices de traitement. Cet outil d'évaluation des médicaments a été développé pour auditer la qualité de prescription dans le diabète de type 2 en se basant sur des données probantes. Il a l'avantage d'être à la fois orienté sur des médicaments prescrits aux diabétiques (90) que sur la pathologie spécifique qu'est le diabète (90). Le MAT-DM tient aussi compte des possibles contre-indications ou indicateurs spécifiques de sécurité (90, 97). D'un point de vue méthodologique, il a été développé à partir d'une revue de la littérature et de panels de consensus ayant permis de dégager une liste explicite de médicaments ou de schémas thérapeutiques jugés appropriés ou inappropriés (90, 95). On y retrouve aussi des indicateurs de performance tirés des lignes directrices de traitement du diabète et des consensus d'experts. Il varie en fonction des normes adoptées dans un système sanitaire donné.

2.4.3.2.2 Mesures

Les indicateurs peuvent être mesurés à partir des données rétrospectives ou prospectives (98) qui comportent de l'information sur les prescriptions, les variables sociodémographiques des patients, leurs données cliniques et biologiques. Les données rétrospectives concernent les dossiers médicaux, les bases de données administratives (remboursement des services médicaux, pharmaceutiques et hospitaliers). Les données prospectives sont basées sur l'observation directe des activités des praticiens par un collègue bien qualifié, ou l'étude des comportements et des opinions à partir desquelles des conclusions peuvent être tirées concernant la qualité (65). L'utilisation de ces données devrait se faire en regard de leurs limites respectives. Il s'agit de la disponibilité de ces données (hôpitaux privés non accessibles aux chercheurs dans certains pays), l'exactitude des données et leur

complétude pour les données rétrospectives, et les biais de désirabilité sociale pour les données prospectives. Au niveau des données rétrospectives, il se pourrait aussi que les codes diagnostics et les codes des examens biologiques utiles pour mesurer l'adhésion aux lignes directrices (conformité aux lignes directrices) ne soient pas valides. Bien qu'il manque certaines variables importantes (variables cliniques et biologiques des patients, et l'âge et le sexe des prescripteurs), les données rétrospectives sont des sources de données fiables pour mesurer la qualité d'usage des médicaments, car elles évitent le biais de changement de comportement (observation directe de la pratique d'un médecin) qu'on observe avec les données prospectives lorsqu'elles sont recueillies par observation directe. Enfin, dans les bases de données administratives, le niveau de prescription des médicaments pourrait être sous-estimé, car certains patients pourraient décider de ne pas se rendre en pharmacie pour acheter leurs médicaments bien qu'il ait été prescrit (79). Dans ce cas, il n'aurait pas eu une réclamation pour ces médicaments dans les bases de données administratives.

Dans le cadre de cette thèse, nous avons utilisé les bases de données administratives pour mesurer la qualité de prescription.

2.4.3.2.3 Facteurs associés à l'usage des médicaments cardiovasculaires

Dans trois études, les auteurs ont trouvé qu'au moins 40% des personnes qui devraient recevoir une prescription d'un IECA/ARA 2 (29-31) ou d'un hypolipémiant (30, 31) ne l'avait pas reçue. Il convient de souligner que dans ces études, les auteurs ont procédé à l'évaluation sur la base de données administratives (29, 30) et un questionnaire d'autorapport (31). Ce qui laisse planer un doute sur la réelle délivrance d'une prescription.

Au regard de l'absence de revue de littérature sur les facteurs associés à la qualité de prescription des médicaments cardiovasculaires chez les diabétiques de type 2, nous en avons conduit une. Dans cette revue de littérature, les facteurs associés ont été retenus à partir d'études observationnelles publiées dans deux bases de données (Pubmed et Embase). La dernière recherche a été faite en janvier 2015. Une stratégie de recherche a été élaborée pour chaque classe de médicaments cardiovasculaires

recommandés aux diabétiques de type 2 ; les IECA/ARA 2 et les hypolipémiantes séparément. Après les lectures successives du titre, des résumés et des articles au complet, étaient incluses, les études qui portaient sur l'usage des IECA/ARA 2 et des hypolipémiantes chez les diabétiques de type 2 et qui ont employé les dossiers médicaux pour évaluer la qualité de prescription. Les études dans lesquelles les auteurs n'ont pas utilisé les données cliniques des dossiers médicaux pour évaluer la qualité de prescription ont été exclues. Pour chaque facteur (l'âge par exemple), nous avons examiné les études dans lesquelles celui-ci était introduit dans les analyses statistiques. Toutefois, la qualité des études n'a pas été évaluée. Les détails de la stratégie de recherche des articles sont présentés à l'Annexe 1 tandis que le résumé des études retenues est présenté dans le tableau 2.4.

Les résultats de cette revue de littérature sont présentés dans les lignes à suivre.

Tableau 2.4 Caractéristiques des études ayant déterminé les facteurs associés à l’usage des IECA/ARA 2 et des hypolipémiants chez les diabétiques de type 2

1 ^{er} auteur, année de publication	Pays	Type d’étude	Population, âge	Taille (N)	Variables indépendantes	Variables dépendantes	Analyses	Résultats
Giorda, 2003(99)	Italie	Cohorte prospective	Diabétiques de type 2 ayant une maladie coronarienne artérielle, ≥ 66 ans	1001	<ul style="list-style-type: none"> - Caractéristiques sociodémographiques (sexe, âge) - Caractéristiques cliniques et biologiques (durée du diabète, tabagisme et alcoolisme, IMC, rapport taille / hanche, HbA1c, histoire familiale de maladie coronarienne, taux de cholestérol total, cholestérol LDL et HDL, complications microvasculaires) - Unités de soins diabétologiques (localisation géographique, temps de consultation du médecin) - Usage des médicaments (hypolipémiants, nombre de différents médicaments hypoglycémiantes et 	« Prendre des statines » (questionnaire standardisé administré par le médecin)	Régression logistique	<ul style="list-style-type: none"> - Les personnes âgées ≥ 68 ans sont moins susceptibles d’utiliser des statines comparées à celles qui ont < 68 ans - Le nombre de traitements, l’histoire familiale de maladie coronarienne n’étaient pas associés à l’usage des statines - L’usage des fibrates ou résines, la présence de complications microvasculaires diminuent la susceptibilité d’être exposé aux statines - Un taux de cholestérol ≥ 241 mg/dL (comparé à ceux qui en ont moins) augmente la susceptibilité d’être

Tableau 2.4 Caractéristiques des études ayant déterminé les facteurs associés à l’usage des IECA/ARA 2 et des hypolipémiants chez les diabétiques de type 2

1 ^{er} auteur, année de publication	Pays	Type d’étude	Population, âge	Taille (N)	Variables indépendantes	Variables dépendantes	Analyses	Résultats
Fu, 2011(100)	États-Unis d’Amérique	Cohorte rétrospective	Diabétiques de type 2 âgés d’au moins 25 ans	125-464	<ul style="list-style-type: none"> - antihypertenseurs reçus) - Caractéristiques sociodémographiques (sexe, âge, tabagisme et alcoolisme) - Caractéristiques cliniques et biologiques (IMC HbA1c, taux de cholestérol total, cholestérol LDL et HDL, etc.) - Comorbidités (complications microvasculaires, maladies rénales et hépatiques, etc.) - Usage des médicaments (hypolipémiants, hypoglycémiant, antihypertenseurs, anticoagulants) 	Usage des statines mesuré grâce aux dossiers médicaux durant 12 mois de suivi	Régression logistique	<ul style="list-style-type: none"> - exposé aux statines - Ceux qui ont ≤ 50 ans sont moins susceptibles d’être exposés aux statines que les personnes ayant ≥ 65 ans. Il en est de même pour ceux qui ont une maladie hépatique, ou ceux qui une créatinine sérique, ou une ALAT élevée - Ceux qui sont de sexe masculin, qui sont des fumeurs, qui ont une maladie cardiovasculaire, qui utilisent un traitement hypoglycémiant, antihypertenseur, ou anticoagulant sont plus susceptibles d’utiliser les statines que ceux qui ne le sont pas - Ceux qui sont de l’ouest ou de l’est des États-Unis

Tableau 2.4 Caractéristiques des études ayant déterminé les facteurs associés à l’usage des IECA/ARA 2 et des hypolipémiants chez les diabétiques de type 2

1 ^{er} auteur, année de publication	Pays	Type d’étude	Population, âge	Taille (N)	Variables indépendantes	Variables dépendantes	Analyses	Résultats
Berthold, 2009(101)	Allemagne	Transversale	Diabétiques de type 2 âgés de 54 à 76 ans	51 640	- Caractéristiques sociodémographiques (sexe, âge, âge au moment du diagnostic du diabète, statut fumeur) - Caractéristiques cliniques et biologiques (IMC, athérosclérose concomitante, hypertension artérielle, micro-albuminurie, taux de filtration glomérulaire estimé, taux d’HbA1c, cholestérol LDL, Cholestérol HDL, triglycérides)	Usage des statines mesuré grâce aux dossiers médicaux Prescription appropriée de statines définie comme le fait d’avoir une prescription pour ces médicaments inscrite dans les dossiers médicaux	Régression logistique	d’Amérique (comparés à ceux du sud) sont plus susceptibles d’utiliser les statines que ceux qui ne le sont pas - Chaque augmentation de 10 ans au diagnostic du diabète et une augmentation de 10 unités de l’IMC sont associées à une diminution de la susceptibilité d’utiliser des statines - Les anciens fumeurs (comparé aux nouveaux fumeurs) sont plus susceptibles de recevoir une prescription appropriée de statines - Les diabétiques hypertendus ayant une maladie liée à l’athérosclérose, un cholestérol LDL

Tableau 2.4 Caractéristiques des études ayant déterminé les facteurs associés à l’usage des IECA/ARA 2 et des hypolipémiants chez les diabétiques de type 2

1 ^{er} auteur, année de publication	Pays	Type d’étude	Population, âge	Taille (N)	Variables indépendantes	Variables dépendantes	Analyses	Résultats
Pieter van den Haak, 2010(102)	Hollande	Transversale	Diabétiques de type 2	5006	<ul style="list-style-type: none"> - Caractéristiques sociodémographiques (Sexe, âge et résidence dans un quartier défavorisé) - Caractéristiques biologiques (LDL-Cholestérol) - Visite à un cardiologue et à un interniste - Présence de comorbidités - Usage des médicaments (statines pour au moins un mois) 	Usage des statines mesuré grâce aux dossiers médicaux durant 6 mois de suivi	Régression logistique	<p>élevé et une micro-albuminurie, une augmentation de 10 mg/dL du taux de cholestérol initial sont plus susceptibles de recevoir une prescription appropriée de statines</p> <ul style="list-style-type: none"> - Le sexe n’est pas associé à l’usage des statines - Les personnes âgées ≥ 40 ans sont moins susceptibles d’être exposées aux statines que ceux de moins de 40 ans. - Ceux qui vivent dans une région démunie ou qui visitent un spécialiste (cardiologue ou interniste dans l’année précédente) sont moins susceptibles d’être exposés aux statines - Ceux qui sont

Tableau 2.4 Caractéristiques des études ayant déterminé les facteurs associés à l’usage des IECA/ARA 2 et des hypolipémiants chez les diabétiques de type 2

1 ^{er} auteur, année de publication	Pays	Type d’étude	Population, âge	Taille (N)	Variabes indépendantes	Variabes dépendantes	Analyses	Résultats
Yeh, 2011(103)	Taiwan		Néphropathes diabétiques	7159	<ul style="list-style-type: none"> - Caractéristiques sociodémographiques (Âge, sexe) - Comorbidités - Usage des médicaments (antihypertenseurs et hypolipémiants) - Spécialité des médecins - Caractéristiques des hôpitaux 	Usage des IECA/ARA 2 mesuré grâce aux dossiers médicaux	Régression logistique	<p>hypertendus, qui utilisent de manière concomitante un antidiabétique oral, d’autres médicaments contre les maladies cardiovasculaires sont plus susceptibles d’être exposés aux statines</p> <ul style="list-style-type: none"> - L’âge catégorisé en ≥ 65 ans et < 65 ans n’était pas associée - Les hommes sont plus susceptibles d’être exposés aux IECA/ARA 2 que les femmes - Ceux qui sont hypertendus, ont une maladie cardiaque ischémique, ont une insuffisance cardiaque congestive, ont une complication du diabète et ont une micro-albuminurie sont plus

Tableau 2.4 Caractéristiques des études ayant déterminé les facteurs associés à l’usage des IECA/ARA 2 et des hypolipémiants chez les diabétiques de type 2

1 ^{er} auteur, année de publication	Pays	Type d’étude	Population, âge	Taille (N)	Variables indépendantes	Variables dépendantes	Analyses	Résultats
								susceptibles d’être exposés aux IECA/ARA 2 - Comparé à d’autres spécialités (généralistes et autres), les cardiologues, les internistes sont plus susceptibles de prescrire les IECA/ARA 2 à leurs patients - Le lieu de localisation de l’hôpital aussi n’était pas associé à l’usage des IECA/ARA 2 - Les patients fréquentant des hôpitaux de district et régionaux sont moins susceptibles d’être exposés aux IECA/ARA2 que ceux fréquentant les centres médicaux - Les cliniques de soins primaires et les soins à domicile n’étaient pas

Tableau 2.4 Caractéristiques des études ayant déterminé les facteurs associés à l’usage des IECA/ARA 2 et des hypolipémiants chez les diabétiques de type 2

1 ^{er} auteur, année de publication	Pays	Type d’étude	Population, âge	Taille (N)	Variables indépendantes	Variables dépendantes	Analyses	Résultats
Raum, 2008(104)	Allemagne	Transversale	Diabétiques âgés de 50 à 74 ans	1375	- Facteurs liés aux habitudes de vie (tabagisme, l'activité physique) - Caractéristiques cliniques et biologiques (IMC, tension artérielle, taux de lipides sériques) - Usage des médicaments	Usage des médicaments hypolipémiants mesuré à partir des dossiers médicaux	Régression logistique	associés à une exposition aux IECA/ARA 2 - Les participants en surpoids et obèses étaient plus susceptibles de recevoir un traitement antihypertenseur que ceux ayant un poids normal - Le sexe, l’activité physique ou le statut de fumeur n’étaient pas associés à la susceptibilité de recevoir une thérapie anti-hypertensive - Les individus ayant une maladie coronarienne et de l’hypertension étaient plus susceptibles de recevoir un traitement hypolipémiant

Tableau 2.4 Caractéristiques des études ayant déterminé les facteurs associés à l’usage des IECA/ARA 2 et des hypolipémiants chez les diabétiques de type 2

1 ^{er} auteur, année de publication	Pays	Type d’étude	Population, âge	Taille (N)	Variables indépendantes	Variables dépendantes	Analyses	Résultats
Laflamm, 2011(105)	États-Unis d’Amérique	Étude de cohorte de 2 ans	Diabétiques ayant une maladie rénale chronique	2889	- Caractéristiques sociodémographiques (âge, sexe, race) - Caractéristiques cliniques (stade de l’insuffisance rénale chronique, hypertension artérielle, l’hyperlipidémie, maladie vasculaire périphérique, les maladies cardiovasculaires, l’obésité, l’hépatite virale [B et C], et l’infection par le virus de l’immunodéficiência humaine) - Caractéristiques biologiques (créatinine sérique,	- Au moins une prescription ambulatoire d’inhibiteur du système rénine-angiotensine (ISRA) au cours de la période d’étude. - Les inhibiteurs considérés incluent les IECA, ARA, et les combinaisons qui comprennent un inhibiteur de l’ECA ou un ARA avec un diurétique	Régression logistique	- Les patients diabétiques obèses étaient moins susceptibles de recevoir un traitement hypolipémiant que les patients de poids normal - Les patients plus âgés (par incréments de 10 ans) sont moins susceptibles de recevoir un ISRA - Les patients étaient plus susceptibles de recevoir une prescription d’ISRA s’ils avaient l’hypertension artérielle, une hyperlipidémie, ou de l’obésité - Les patients avec un taux de filtration glomérulaire plus élevé étaient plus susceptibles de recevoir une prescription d’ISRA

Tableau 2.4 Caractéristiques des études ayant déterminé les facteurs associés à l’usage des IECA/ARA 2 et des hypolipémiants chez les diabétiques de type 2

1 ^{er} auteur, année de publication	Pays	Type d’étude	Population, âge	Taille (N)	Variables indépendantes	Variables dépendantes	Analyses	Résultats
					hémoglobine, albumine, HbA1c, et cholestérol total. - Types de visites ambulatoires spécialisées de la clinique (clinique de néphrologie, endocrinologie, cardiologie, pharmacie clinique)			que ceux ayant un débit moins élevé. - Fréquenter une clinique spécialisée augmente la susceptibilité de recevoir un ISRA (clinique de néphrologie, de cardiologie, de pharmacie clinique et d’endocrinologie dans un ordre décroissant d’importance)
Juul, 2009(106)	Danemark	Cohorte prospective de 410 jours de suivi	Diabétiques de type 2 d’âge compris entre 40 et 69 ans	226	- Les caractéristiques sociodémographiques (sexe, âge, cohabitation, éducation, la profession, tabagisme) - Les caractéristiques cliniques et biologiques (IMC, la pression artérielle, le taux d’HbA1c, le taux de cholestérol sérique, l’auto-évaluation de la santé (SF36)	Initiation des IECA/ARA 2 mesuré sur 410 jours à partir des dossiers médicaux	Les proportions d’initiation cumulatives durant 410 jours ont été calculées en utilisant la méthode de Kaplan Meier et la formule de Greenwood	- Le sexe, l’âge, la cohabitation, l’éducation ou l’emploi n’étaient pas associés à l’initiation des IECA/ARA 2 - Le statut fumeur, l’IMC, le score d’auto-évaluation de la santé et les valeurs de cholestérol total ou HbA1c n’ont pas été associés à l’initiation du traitement.

Tableau 2.4 Caractéristiques des études ayant déterminé les facteurs associés à l’usage des IECA/ARA 2 et des hypolipémiants chez les diabétiques de type 2

1 ^{er} auteur, année de publication	Pays	Type d’étude	Population, âge	Taille (N)	Variables indépendantes	Variables dépendantes	Analyses	Résultats
Hellemons, 2013(107)	Hollande	Cohorte	Diabétiques de type 2 âgés de 55 à 79 ans	14120	<ul style="list-style-type: none"> - Caractéristiques démographiques (âge et sexe) - Caractéristiques cliniques - Facteurs organisationnels (soins supplémentaires par un programme de soutien du diabète) - Caractéristiques du médecin et de sa pratique médicale - Usage des médicaments y compris pour le diabète et l’hypertension 	L’initiation du traitement par les antagonistes des récepteurs du système Rénine-angiotensine-aldostérone a été définie comme une nouvelle prescription de ces médicaments dans les 12 mois avant la mesure du ratio albumine/créatinine.	Analyses multi-niveaux	<ul style="list-style-type: none"> - La probabilité d’initiation du traitement est plus élevée quand la pression artérielle systolique est ≥ 160 vs < 140 mmHg. Il en est de même si la pression artérielle diastolique est ≥ 90 vs < 90 mmHg. - L’albuminurie, l’élévation de la pression artérielle et le nombre d’antihypertenseurs (autres que ceux intervenant dans le système Rénine-angiotensine-aldostérone) étaient les facteurs les plus associés à l’initiation du traitement, identifiés par les auteurs dans les modèles de régression - Après la répétition des analyses sur le niveau du

Tableau 2.4 Caractéristiques des études ayant déterminé les facteurs associés à l’usage des IECA/ARA 2 et des hypolipémiants chez les diabétiques de type 2

1 ^{er} auteur, année de publication	Pays	Type d’étude	Population, âge	Taille (N)	Variables indépendantes	Variables dépendantes	Analyses	Résultats
Fraze, 2006(108)	États-Unis d’Amérique	Cohorte rétrospective d’une durée de 3 ans	Diabétiques de type 1 et 2 qui visitent des médecins internistes	329	- Caractéristiques démographiques (âge, sexe et race) - Caractéristiques cliniques et biologiques	Prescription d’un IECA ou d’un ARA ou les deux figurant dans les dossiers médicaux	Régression logistique	prestataire au lieu du niveau de la pratique, la pression artérielle et le nombre d’antihypertenseurs déjà utilisés par le patient étaient les déterminants les plus associés. - Le sexe et l’expérience de la pratique du fournisseur n’expliquaient pas les différences au niveau de l’initiation du traitement. - La variation expliquée au niveau du fournisseur était égale ou inférieure à celle expliquée au niveau de la structure de santé. - Le sexe, la race et l’âge (augmentation de 10 ans) n’étaient pas associés à la prescription d’un IECA/ARA 2

Tableau 2.4 Caractéristiques des études ayant déterminé les facteurs associés à l’usage des IECA/ARA 2 et des hypolipémiants chez les diabétiques de type 2

1 ^{er} auteur, année de publication	Pays	Type d’étude	Population, âge	Taille (N)	Variables indépendantes	Variables dépendantes	Analyses	Résultats
					(insuffisance cardiaque congestive, hypertension artérielle, maladie coronarienne artérielle, maladie rénale chronique, créatininémie) - Type de médecin (médecin résident ou médecin traitant)			- Les facteurs cliniques associés à une probabilité plus élevée de recevoir une prescription comprenaient la présence de micro-albuminurie, l’hypertension artérielle et la maladie coronarienne artérielle - L’insuffisance cardiaque congestive et le taux de filtration glomérulaire n’étaient pas associés à la prescription d’un IECA/ARA 2 - Le fait de visiter un médecin résident n’était pas associé à la prescription d’un IECA/ARA 2

Abréviation : HbA1c, Hémoglobine glyquée ; Cholestérol LDL, Cholestérol des lipoprotéines de basse densité ; Cholesterol HDL, Cholestérol des lipoprotéines de haute densité ; IMC, Indice de masse corporelle ; ALAT, Alanine amino-transférase; mg/dL, milligramme/décilitre ; IECA/ARA 2, Inhibiteurs de l’Enzyme de Conversion de l’Angiotensine/Antagonistes des Récepteurs de l’Angiotensine 2; ISRA, Inhibiteur du système rénine-angiotensine ; SF36, Short Form (36) Health Survey (Questionnaire d’auto-évaluation de la santé).

2.4.3.2.3.1 Facteurs associés à l'usage des IECA/ARA 2

Des études qui ont été analysées, six facteurs associés à l'usage des IECA/ARA 2 retiennent notre attention. Ces facteurs sont ci-dessous présentés.

L'âge

L'âge a été examiné dans cinq études (103, 105-108).

L'âge ne semble pas être systématiquement associé à l'exposition aux IECA/ARA 2. Ainsi, dans une étude (105) sur cinq (103, 105-108), l'âge a été positivement associé à une plus grande susceptibilité de recevoir les IECA/ARA 2.

Laflam et collaborateurs ont trouvé que les diabétiques ayant une maladie rénale chronique et plus âgés (par incréments de 10 ans) étaient moins susceptibles d'être exposés aux IECA/ARA 2 que ceux moins âgés (105).

Le sexe

Le sexe a été examiné dans cinq études (103, 104, 106-108).

En général, le sexe semble ne pas être associé à l'exposition aux IECA/ARA 2. En effet, quatre études (104, 106-108) sur cinq (103, 104, 106-108) n'ont pas révélé d'association entre le sexe et l'exposition aux IECA/ARA 2.

Les diabétiques néphropathes de sexe masculin étaient plus susceptibles d'être exposés (honorer au moins une prescription) aux IECA/ARA 2 que les femmes (103).

Les comorbidités

Les comorbidités ont été examinées dans cinq études (103, 105-108).

Les comorbidités qui augmentent la probabilité des diabétiques d'être exposés aux IECA/ARA 2 sont : la maladie cardiaque ischémique (103), l'insuffisance cardiaque congestive (103), la présence d'une complication du diabète (103), la micro-albuminurie (103, 106-108), le surpoids et l'obésité (105), l'hypertension artérielle

(105-108), l'hyperlipidémie (105), un débit de filtration glomérulaire élevé (105), les événements cardiovasculaires incidents (107, 108).

L'usage concomitant de médicaments

L'usage concomitant de médicaments a été examiné dans une étude (107).

Le nombre d'agents antihypertenseurs déjà utilisés a été associé à la probabilité d'initiation des IECA/ARA 2 chez les patients diabétiques de type 2 (107). Le sens de cette association n'a pas été donné par l'auteur.

Le type de médecin visité

Le type de médecin visité a été examiné dans une étude (103).

Selon Yeh et coll, les diabétiques néphropathes qui ont visité des médecins cardiologues ou internistes durant leur suivi étaient plus susceptibles d'être exposés aux IECA/ARA 2 durant les 120 jours suivant leur diagnostic que ceux qui ont visité des médecins d'autres spécialités (généralistes et autres) (103).

Le type d'hôpital visité

Le type d'hôpital visité a été examiné dans deux études (103, 105).

Les diabétiques néphropathes qui fréquentaient les centres médicaux ambulatoires étaient plus susceptibles d'être exposés aux IECA/ARA 2 que ceux qui fréquentaient les hôpitaux régionaux et les hôpitaux de district (103). Par ordre décroissant d'importance, les diabétiques néphropathes qui ont visité, durant leur suivi, uniquement les cliniques de cardiologie, les cliniques spécialisées en soins pharmaceutiques, les cliniques d'endocrinologie, les cliniques de néphrologie étaient plus susceptibles d'être exposés aux IECA/ARA 2 que ceux qui n'ont pas visité de cliniques de spécialité (105).

2.4.3.2.3.2 *Facteurs associés à l'usage des hypolipémiants*

Des études qui ont été analysés, sept facteurs associés à l'usage des hypolipémiants ont retenu notre attention. Ces facteurs sont ci-dessous présentés.

L'âge

L'âge a été examiné dans quatre études (99-102).

L'âge semble ne pas être systématiquement associé à la susceptibilité de recevoir une prescription de statines. En effet, seulement deux études (99, 102) sur quatre (99-102) ont montré que l'augmentation de l'âge était associée à une diminution de la susceptibilité de recevoir une statine.

Giorda et collaborateurs ont trouvé que chez les diabétiques de type 2 ayant une maladie coronarienne, ceux âgés de 68 ans et plus étaient moins susceptibles d'être exposés (répondre qu'ils ont une prescription pour les statines) aux statines comparativement à ceux qui ont un âge inférieur à 68 ans (99). De même, chez les diabétiques de type 2, ceux qui étaient âgés de 40 ans et plus étaient moins susceptibles d'être exposés (recevoir une prescription pour les statines dans les six mois suivant le début de l'étude) aux statines que ceux âgés de moins de 40 ans (102). Dans cette même population, chez les personnes âgées de 75 ans et plus, bien qu'il y ait une diminution de la probabilité d'être exposé (recevoir une prescription pour les statines dans les six mois suivant le début de l'étude) aux statines comparativement à ceux de moins de 40 ans, elle n'était pas statistiquement significative (102). Par contre, Fu et collaborateurs ont rapporté que comparativement aux diabétiques de type 2 ayant 65 ans et plus, ceux âgés de moins de 50 ans avaient moins de chance d'être exposés (recevoir une prescription pour les statines dans les 12 mois de suivi) aux statines (100). Berthold et collaborateurs ont aussi trouvé que toute augmentation de 10 unités d'âge (année) du diabétique de type 2 était associée à une probabilité plus élevée de ne pas recevoir une prescription pour les statines (101).

Le sexe

Le sexe a été examiné dans deux études (100, 102).

Le sexe ne semble pas être toujours associé à la susceptibilité de recevoir une statine. Une étude (102) sur deux (100, 102) a trouvé que le sexe n'était pas associé à la susceptibilité de recevoir une statine.

Certains diabétiques de type 2 américains (*General electric centrality electronic medical record database*) de sexe masculin étaient plus susceptibles d'être exposés (recevoir une prescription pour les statines dans les 12 mois de suivi) aux statines que ceux qui étaient de sexe féminin (100). Par contre, un autre auteur a trouvé que le sexe n'était pas associé à la prescription des statines chez les diabétiques de type 2 hollandais (102).

Les variables cliniques

Les variables cliniques ont été examinées dans cinq études (99-102, 104).

Les variables cliniques qui augmentent la probabilité d'être exposé aux statines étaient: un taux de cholestérol ≥ 241 mg/dL (comparé à ceux qui en avaient moins) (99), un cholestérol-LDL élevé (101) et une micro-albuminurie élevée (albuminurie ≥ 20 mg/dL) (101), une augmentation de 10 mg/dL du taux de cholestérol initial (101), le tabagisme (anciens fumeurs étant plus susceptibles d'être exposés que les nouveaux fumeurs) (101), une maladie liée à l'athérosclérose (101), la présence de maladie cardiovasculaire (100), la maladie coronarienne artérielle (104), et l'hypertension artérielle (101, 102, 104).

Par contre, les comorbidités qui diminuent la probabilité des diabétiques de type 2 d'être exposés aux statines étaient: la présence de complications microvasculaires (99), la présence d'une maladie hépatique (100), une créatinine sérique élevée (100), une alanine amino-transférase élevée (100), une augmentation de 10 unités de l'indice de masse corporelle (101), et une obésité (104).

L'usage concomitant de médicaments

L'usage concomitant de médicaments a été examiné dans trois études (99, 100, 102).

Les diabétiques de type 2 qui utilisaient un traitement hypoglycémiant, ou un traitement antihypertenseur, ou encore un traitement anticoagulant étaient plus susceptibles de recevoir une prescription pour les statines que les personnes qui n'en utilisaient pas (100). De même, les diabétiques de type 2 qui utilisaient de manière concomitante un antidiabétique oral ou d'autres médicaments contre les maladies cardiovasculaires étaient plus susceptibles d'être exposés aux statines que ceux qui ne les utilisaient pas (102). Par contre, l'usage des fibrates ou des résines diminuait la probabilité d'être exposé aux statines (99).

La région géographique

La région géographique a été examinée dans une étude (100).

Comparés à ceux du sud, les diabétiques de type 2 des États-Unis d'Amérique qui habitaient l'ouest, ou le nord-est, ou encore le centre-ouest étaient plus susceptibles d'être exposés aux statines (100).

Le type de médecin visité

Le type de médecin visité a été examiné dans une étude (102).

Les diabétiques de type 2 hollandais qui ont fréquenté un cardiologue ou un interniste dans l'année précédente étaient plus susceptibles d'être exposés aux statines que ceux qui ont visité les généralistes (102).

Le revenu

Le revenu a été examiné dans une étude (102).

Comparativement à ceux qui avaient un salaire élevé, ceux qui avaient un revenu annuel plus faible affichaient la même probabilité d'être exposés aux statines (102).

Parmi les facteurs associés aux indicateurs d'usage des IECA/ARA 2 et des hypolipémiants chez les diabétiques de type 2, la continuité des soins a été peu étudiée.

3 Chapitre 3 : Cadre conceptuel, les caractéristiques du système de santé québécois, résumé de l'état des connaissances

Du chapitre 2, il ressort que certains aspects de l'usage des médicaments chez les diabétiques de type 2 ne seraient pas optimales. Les aspects qui figurent dans les lignes directrices de traitement de l'Association canadienne du diabète, sont le traitement antihyperglycémiant, le traitement de l'hypertension et des dyslipidémies, et la prévention et le traitement des complications microvasculaires et macrovasculaires. Les indicateurs de l'usage des médicaments par les patients ont donc été tirés de ces lignes directrices. Il s'agit de l'adhésion au traitement antidiabétique pour le traitement antihyperglycémiant et de l'usage des IECA/ARA 2 et des hypolipémiants concernant la prévention et le traitement des complications microvasculaires et macrovasculaires. D'autres indicateurs tels que la qualité de prescription des médicaments antidiabétiques auraient pu être tirés des lignes directrices de l'Association canadienne du diabète. Toutefois, l'absence de données de prescription ne nous permettait pas de les évaluer dans le cadre de la présente thèse.

La majorité des facteurs associés à cette utilisation sous optimale des médicaments qui ont été étudiés sont ceux liés à l'individu, ceux liés à son état de santé et ceux liés aux médicaments qu'il utilise. Par contre, les facteurs liés à l'usage des services de santé ont été peu étudiés. C'est pour cela que dans le présent chapitre, nous aurons recours à un cadre conceptuel adapté à l'utilisation des services de santé afin d'étudier leur impact sur la qualité d'usage des médicaments. L'utilisation des services de santé du Québec servira de cadre pratique d'étude de la relation entre l'utilisation des services de santé, notamment la continuité des soins et la qualité d'usage des médicaments chez les diabétiques de type 2.

3.1 Cadre conceptuel : Andersen Behavioral Model

Le modèle socio-comportemental proposé par Andersen et ses collègues est l'un des plus utilisés pour analyser la décision du patient de rechercher des soins de santé (109-112). Le but de ce modèle est de déterminer les facteurs qui facilitent ou

bloquent l'utilisation des services de santé. Récemment, ce modèle (110) a été utilisé pour expliquer la non-adhésion aux traitements médicamenteux hypocholestérolémiants et antiasthmatiques (113). Le modèle classe les prédicteurs de l'utilisation des services en trois catégories, à savoir, les facteurs prédisposants, les facteurs facilitants et les facteurs de besoin (113). Les facteurs prédisposants sont définis comme des facteurs qui façonnent les attitudes envers l'utilisation des services. Au nombre de ceux-ci on a : les caractéristiques sociodémographiques (âge, sexe, niveau de scolarité, état matrimonial et statut occupationnel, etc.), les croyances des patients au sujet du traitement, les caractéristiques de la maladie et les caractéristiques du traitement. Les facteurs facilitants sont ceux qui favorisent ou inhibent l'utilisation des services. Ceux sont les facteurs personnels (la connaissance de la disponibilité des services de santé, la convenance de la résidence par rapport à la structure de soins, le niveau de revenu permettant de payer le traitement, etc.) et ceux de la communauté (la disponibilité des services de santé dans la zone d'habitation du patient, les ressources financières et l'organisation des services de santé, etc.). Les facteurs de besoin représentent les besoins perçus par le patient et ceux évalués par le professionnel de la santé. Selon Andersen, les facteurs de besoin constituent la cause la plus immédiate de l'utilisation des services de santé. Comme représenté dans notre modèle conceptuel (figure 3.1), ces trois facteurs influent sur l'utilisation des services de santé par les patients et leur usage des médicaments. Certains de ces facteurs sont sous le contrôle du patient, mais d'autres facteurs ne le sont pas. Dans le cadre de la présente thèse, nous explorons l'impact de l'utilisation des services de santé (résultante des facteurs prédisposants, des facteurs facilitants et des facteurs de besoins) sur la qualité de l'usage des médicaments. L'utilisation des services de santé inclut la continuité des soins et l'hospitalisation.

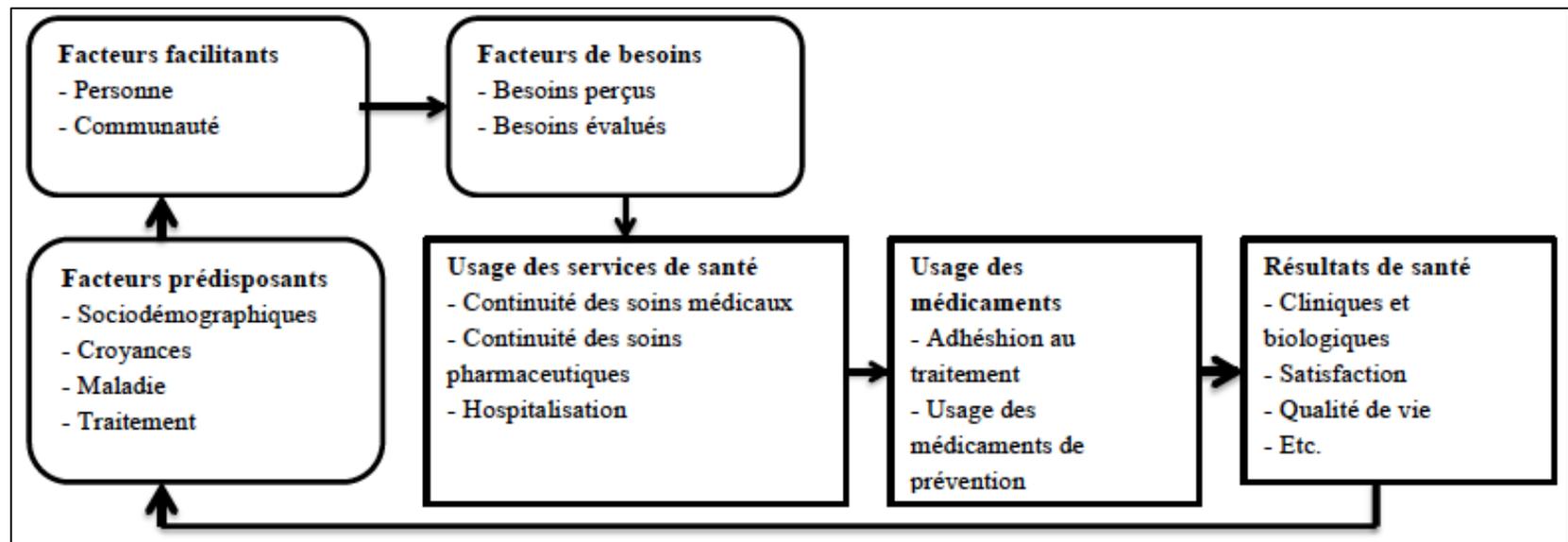


Figure 3.1 Modèle conceptuel liant les facteurs du modèle comportemental d'Andersen (111, 113) et l'usage des médicaments

3.2 Les caractéristiques du système de santé québécois

Certains aspects du système de santé québécois sont susceptibles d'influencer l'usage des médicaments.

Il est important de souligner qu'il s'agit d'une description du système de santé qui n'est pas nécessairement en adéquation avec ce qui est observé dans la vie réelle.

3.2.1 Les caractéristiques du système de santé québécois : administration et organisation des soins pharmaceutiques

Au Québec, quel que soit le type de pharmacies, les activités des pharmaciens communautaires sont régulées par l'Ordre des pharmaciens du Québec (114). En effet, contrairement à d'autres provinces du Canada, les pharmacies communautaires québécoises ne sont possédées que par des pharmaciens. Les activités des pharmaciens doivent leur permettre d'assurer la continuité des soins pharmaceutiques. Selon l'Ordre des pharmaciens du Québec (114), les soins pharmaceutiques sont définis par « ... l'ensemble des actes et services que le pharmacien doit procurer à un patient, afin d'améliorer sa qualité de vie par l'atteinte d'objectifs pharmacothérapeutiques de nature préventive, curative ou palliative ». Les activités réservées au pharmacien dans le cadre de la loi, article 22 (L.Q. 2002, c.33), modifiant l'article 17 de la loi sur la pharmacie, sont essentiellement de:

- 1 « émettre une opinion pharmaceutique » (114);
- 2 « surveiller la thérapie médicamenteuse » (114);
- 3 « initier ou ajuster, selon une ordonnance, la thérapie médicamenteuse en recourant, le cas échéant, aux analyses de laboratoire appropriées » (114);
- 4 « prescrire un médicament requis à des fins de contraception orale d'urgence et exécuter lui-même l'ordonnance, lorsqu'une attestation de formation lui est délivrée par l'Ordre » (114).

Avec l'entrée en vigueur le 20 juin 2015 de la Loi 41, le pharmacien peut prolonger une ordonnance (pour la durée prévue de l'ordonnance originale), prescrire des médicaments lorsqu'un diagnostic n'est pas requis, notamment à des fins préventives, et prescrire et interpréter des analyses de laboratoire (115). En outre, les pharmaciens qui ont suivi une formation réglementaire de l'Ordre peuvent ajuster une ordonnance, substituer un médicament en cas de rupture d'approvisionnement et prescrire des médicaments pour certaines conditions mineures lorsque le diagnostic et le traitement sont connus (115).

Dans la mise en application des soins pharmaceutiques, le pharmacien a besoin d'informations complètes sur les achats de médicaments des patients. Dans le contexte québécois, la complétude des informations sur les achats de médicaments dépend de la loyauté du patient à une seule pharmacie. En effet, toutes les bannières ou chaînes de pharmacies n'échangent pas le dossier pharmaceutique des patients entre elles. D'où, pour aider le pharmacien dans l'accomplissement de ses tâches, il serait important que le patient soit loyal à une seule pharmacie, ou qu'il soit loyal à une chaîne de pharmacie dans laquelle les informations sur les achats de médicaments sont échangées entre pharmacies. Au Québec, une seule chaîne échange entre pharmacies les informations sur les achats de médicaments des clients qui en donnent l'autorisation. En dehors de la complétude des informations sur les achats de médicaments, les contacts fréquents des pharmaciens avec les patients pourraient leur permettre d'améliorer la qualité d'usage des médicaments de ces derniers. Les pharmaciens pourraient aussi être amenés à interagir avec les autres professionnels de la santé impliqués dans la prise en charge des patients.

3.2.2 Les caractéristiques du système de santé québécois : défis

En 2002, des groupes de médecine de famille (GMF) ont été implantés pour améliorer l'accessibilité de la population à des soins médicaux de première ligne et assurer la continuité des soins (116). Déjà en 2012, 2,9 millions de Québécois, soit environ 36,2 % de la population étaient inscrits auprès d'un GMF (116). Cependant, l'accès à un médecin de famille au Québec reste faible par rapport au reste du

Canada. En effet selon une enquête menée par Statistiques Canada, 24,8 % des Québécois de 12 ans et plus contre 14,9 % de Canadiens ont déclaré ne pas avoir accès à un médecin de famille (117). Par ailleurs, l'adoption en 2003 de la Loi sur les agences de développement de réseaux locaux de services de santé et de services sociaux, a permis la création d'agences de la santé et des services sociaux et l'instauration de réseaux locaux de services (RLS) (118). Cette loi avait pour objectif de rapprocher les services sociaux et de la santé de la population et améliorer la continuité des soins. Malgré ces mesures pour améliorer la continuité des soins, des problèmes ont été relevés dans la coordination des soins pour les patients (119). En effet, seulement 72 % des médecins indiquent qu'eux mêmes ou un autre intervenant aident à gérer et coordonner les soins des patients après leur sortie d'hôpital. Une proportion similaire de médecins (74 %) déclare contacter les patients entre visites pour surveiller leur état de santé (119). De même, 86 % de ces mêmes médecins indiquent aider à coordonner les soins avec les services médicaux ou les autres intervenants de la communauté (119). La coordination des soins avec les spécialistes n'est donc pas optimale. Ainsi, 10 % des médecins indiquent que les spécialistes envoient un rapport avec les informations cliniques pertinentes (ce chiffre est de 28 % en Ontario) (119). Enfin, seulement 8 % des médecins indiquent toujours recevoir un avis lorsqu'un patient a été reçu en urgence (contre 30 % en Ontario) (119).

Pour pallier ces problèmes, des ordonnances collectives ont été conçues en avril 2013 par des panels d'experts des différents ordres de professions de santé, l'Institut National d'Excellence en Santé et en Services Sociaux (INESSS) et le représentant des citoyens pour des conditions de santé telles que le diabète, l'hypertension, les dyslipidémies et les affections nécessitant un anticoagulant. Pour le moment, ces ordonnances collectives devraient être exécutées par le médecin, l'infirmière et le pharmacien, mais elles s'étendront progressivement à d'autres professionnels de la santé. Elles seront aussi produites pour d'autres conditions de santé.

Certains points prévus dans la politique du médicament du Québec de 2007 tels que l'utilisation de moyens et de méthodes qui ont pour objet le partage de l'information clinique (la transmission de l'intention thérapeutique, l'envoi du profil de prescription

et la révision de la médication à domicile) ont été proposés (120), mais n'ont pas encore été implantés. Toutes ces mesures visent la circulation de l'information à travers le cycle de gestion du médicament qui comprend les différentes étapes des activités de prescription, de distribution et d'administration des médicaments (121, 122). La circulation de l'information devrait aboutir à un usage optimal de la médication, notamment la conformité aux lignes directrices de traitement et l'adhésion au traitement médicamenteux prescrit.

3.3 La continuité des soins

3.3.1 Histoire et définition

3.3.1.1 Histoire de la continuité des soins «Un peuple sans mémoire est un peuple sans avenir» Aimé Césaire

Continuité des soins médicaux

L'histoire de la continuité des soins, des années 1960 à 1990 a fait l'objet d'une revue systématique publiée par Adair et collaborateurs en 2003 (123). Selon cette revue, la notion de continuité des soins en tant que méthode de délivrance des soins remonte vers les années 1960 en Amérique du nord (124, 125). Depuis ce moment, plusieurs définitions conceptuelles ont été fournies dans la littérature (Tableau 3.1). La première tentative d'opérationnalisation de ces définitions a été rapportée en 1967 par Pugh et collaborateurs (126). Cette première tentative, comme les subséquentes ont amené à concevoir la continuité des soins comme une mesure du degré d'interconnexion entre les structures de santé (mesure institutionnelle). Par la suite, le concept est passé du niveau institutionnel au niveau individuel, c'est-à-dire que la continuité des soins tient compte de l'interaction entre le fournisseur de soins et le client, et de l'interaction entre les fournisseurs eux-mêmes.

Tableau 3.1 Définitions théoriques et traductions en français de la continuité des soins (adapté de Adair et al (123))

Auteurs	Définitions théoriques (anglais)	Traductions en français (faite par nous)
Bass, 1972 (127)	The relatedness between past and present care in conformity with the therapeutic needs of the client	La parenté entre les soins passés et actuels en conformité avec les besoins thérapeutiques du client
Breslau, 1975 (128)	The extent to which a single physician manages the health needs of a patient: the more the patient's visits are with a single physician, the more the care is considered continuous	Le degré auquel un seul médecin gère les besoins de soins d'un patient : plus les visites d'un patient sont avec un seul médecin, plus ses soins sont considérés comme continus
Shortell, 1976 (129)	The extent to which services are received as part of a coordinated and uninterrupted succession of events consistent with the medical care needs of patients	La mesure dans laquelle les services de soins médicaux sont reçus comme une succession coordonnée et ininterrompue d'événements compatibles avec les besoins de soins médicaux des patients
Bachrach, 1981 (130)	A process involving the orderly, uninterrupted movement of patients among the diverse elements of the service delivery system	Un processus impliquant l'ordre, le mouvement ininterrompu de patients entre les divers éléments du système de prestation de services
Bachrach, 1987 (131)	Continuity of care means that the patient will be able to receive all the different services that he or she needs, even though the service system is fragmented and even though many different service delivery agencies must be involved in his or her treatment	La continuité des soins signifie que le patient sera en mesure de recevoir tous les différents services dont il ou elle a besoin, même si le système de service est fragmenté et même si de nombreux organismes de prestation de services doivent être impliqués dans son traitement
Cohen, 1995 (132)	A guarantee for ongoing care, regardless of the framework in which that care is offered, as well as a guarantee that this care is implemented and coordinated by one and the same person	Une garantie pour les soins en permanence, quel que soit le cadre dans lequel les soins sont offerts, ainsi qu'une garantie que ces soins sont mis en œuvre et coordonnés par une seule et même personne
Sytema, 1997 (133)	The degree to which patients receive over time the care they need. Care needed and care delivered can be expressed in terms of inpatient, day, or outpatient care. Continuity of care exists when the need for care and the care delivered are identical	La mesure dans laquelle les patients reçoivent au fil du temps les soins dont ils ont besoin. Les soins nécessaires et les soins dispensés peuvent être exprimés en termes de soins hospitaliers, soins d'un jour, ou de soins ambulatoires. La continuité des soins existe lorsque les soins nécessaires et des soins dispensés sont identiques
Saarento, 1998 (134)	The degree to which the service system links episodes of treatment into a seamless, uninterrupted whole in conformity	La mesure dans laquelle le système de service relie les épisodes de traitement de manière homogène, sans interruption tout en conformité avec

Tableau 3.1 Définitions théoriques et traductions en français de la continuité des soins (adapté de Adair et al (123))

Auteurs	Définitions théoriques (anglais)	Traductions en français (faite par nous)
	with the needs of care of the patients	les besoins de soins des patients

Vers la fin des années 1970, l'émergence des approches de gestion des cas a conduit à une confusion de la continuité des soins avec les interventions visant à l'améliorer, qui sont en fait des programmes de modèles particuliers de soins. C'est en 1977 que la première mesure quantitative de la continuité des soins a été réalisée par Bice et Boxermann (135). Bice et Boxerman s'étaient basés sur les travaux antérieurs de conceptualisation de Shortell (129). Par la suite, Smedby et collaborateurs ont validé le lien qui existe entre les différentes mesures de la continuité des soins dans les bases de données administratives (136). Ce qui a permis d'ériger l'indice de continuité des soins comme la mesure la moins affectée par le nombre de visites aux médecins (136).

Les années 1980 ont été marquées par l'appel à la recherche concernant les effets de la continuité des soins sur les résultats de santé. Ces années ont aussi été marquées par la mise en exergue de l'aspect multidimensionnel de la continuité des soins, notamment l'approche centrée sur le patient (130, 131, 137-139). Cette approche a été initiée pour refléter la complexité de la prise en charge des maladies chroniques comme l'infection au virus de l'immunodéficience humaine et le syndrome de l'immunodéficience acquise, le diabète, les maladies cardiovasculaires, les maladies rhumatologiques et le cancer. D'où la notion de fragmentation des soins qui souligne la nécessité que la prise en charge d'un même patient par plusieurs professionnels de la santé devrait se faire dans une logique de continuité pour ne pas nuire à celui-ci.

À cause de la restructuration (régionalisation et intégration des services) des systèmes de santé dans les pays développés qui est intervenue dans les années 1990, la continuité des soins a été conçue comme un élément de mesure de la réforme du système de santé. D'où la définition de la continuité des soins comme étant « une coordination planifiée du mouvement d'un patient à travers les différentes composantes du système de délivrance des soins » au lieu de « continuité avec le même fournisseur de soins ou le même groupe de fournisseurs de soins » (140).

À partir de la deuxième moitié des années 1990 et le début des années 2000, il y a eu beaucoup de revues de littérature sur la définition et l'application (123, 141) de la

continuité des soins. D'autres revues se sont uniquement focalisées sur sa définition (1). Au regard de la variabilité des effets de la continuité des soins sur les différents résultats de santé, dans différentes populations et dans les diverses maladies, les chercheurs et/ou les responsables des régions de santé se sont réunis pour donner une définition consensuelle applicable à leur région sanitaire ou à leur domaine de recherche (142).

À partir de la seconde moitié des années 2000, il y a eu des revues de littérature sur la quantification de la continuité des soins (143), ou encore ses effets sur les résultats de santé (144, 145). En dehors des revues de littérature, beaucoup d'études isolées ont été conduites pour évaluer l'effet de la continuité des soins sur les hospitalisations (8, 9), la mortalité (10), les coûts de santé (11) et la qualité de vie (13), mais aussi sur certains construits comme la communication (146, 147) et la confiance du patient (146).

Depuis les années 2010, des études ont aussi été menées pour déterminer entre la continuité des soins interpersonnelle et celle institutionnelle, laquelle avait un impact plus important sur les résultats de santé et l'usage des médicaments (148, 149). Les résultats de ces études suggèrent que comparativement à la continuité des soins interpersonnelle, la continuité des soins institutionnelle serait plus associée à une meilleure adhésion au traitement (148) et à une diminution des épisodes d'hospitalisation (149) chez les patients atteints de maladies chroniques. Dans cette même période, certains auteurs se sont intéressés à la validation des mesures de continuité des soins, notamment la concordance entre les mesures autorapportées et celles obtenues à partir des bases de données administratives (150, 151), et l'identification des différents construits contenus dans les instruments utilisés pour mesurer la continuité des soins (152-154).

Continuité des soins pharmaceutiques

L'intérêt pour la continuité des soins pharmaceutiques est né dans la foulée d'études sur le choix des pharmacies et la satisfaction des clients.

L'histoire de la recherche sur le choix des pharmacies et la satisfaction des clients entre les années 1960 et 1990 a été rapportée dans un article publié par Xu et collaborateurs (155). Selon Xu et collaborateurs, les chercheurs étaient intéressés au départ par la connaissance des déterminants du choix de pharmacies par le client (155). Par la suite, ils se sont penchés sur les déterminants de la satisfaction du client avec la ou les pharmacies qu'il fréquente (155). Les études concernant le choix de pharmacies par le client ont commencé vers la fin des années 1960 et le début des années 1970 (155). À cette époque, les facteurs qui entraient en ligne de compte pour le choix étaient par ordre décroissant : l'accessibilité de l'emplacement de la pharmacie, l'appréciation du pharmacien par le client, l'acceptabilité du prix des médicaments, la disponibilité d'un stationnement et le faible temps d'attente pour se faire servir (155).

Durant les années 1980 à 1990, le prix est devenu moins important dans le choix de la pharmacie. En effet, les cinq raisons qui prévalaient de nouveau dans le choix de pharmacies à fréquenter par le client étaient : la promptitude et l'utilité du service, la gentillesse et la fiabilité du pharmacien, l'accessibilité de l'emplacement de la pharmacie, et la convenance des heures d'ouverture (155).

Après ces trois décennies (1960-1990), les chercheurs se sont plus intéressés aux caractéristiques liées à l'individu qui le motivent à choisir une ou plusieurs pharmacies. Les facteurs liés à l'individu étaient, le lieu de résidence, l'ethnicité, l'âge, l'existence d'assurance médicaments et le niveau de scolarité (155).

Durant les années 1990, il y a eu plus d'études sur la satisfaction des clients avec la ou les pharmacies visitées. En effet, après avoir choisi la ou les pharmacies à fréquenter pour ses achats de médicaments, le client pourrait décider d'être loyal à une seule ou à certaines en fonction de sa satisfaction avec cette ou ces dernières (155). Les études sur la satisfaction des clients portaient soit sur le type de service de délivrance des médicaments (vente par correspondance ou dispensation traditionnelle), soit sur la relation pharmacien-malade (communication) (155). Ainsi certains auteurs, dont Johson (156) et MacKeigan (157), ont développé des

instruments pour évaluer le niveau de satisfaction des clients. Ces instruments incluaient comme items : la satisfaction générale, la satisfaction avec l'aspect financier des services, la compétence technique du personnel de la pharmacie, les explications et la considération du personnel de la pharmacie (155). Les auteurs ont aussi précisé que le fait d'avoir une assurance médicaments était aussi déterminant dans le choix et la satisfaction avec une pharmacie (155).

Ces trois décennies (1960-1990) ont certainement servi de tremplin pour l'avènement des soins pharmaceutiques en permettant de déterminer les éléments importants de ceux-ci (la qualité de la relation pharmacien-client et la qualité de l'exploitation de l'information obtenue des dossiers de pharmacie des clients). L'acceptation des soins pharmaceutiques dans la profession a annoncé une nouvelle orientation pour la pratique pharmaceutique jadis focalisée sur la dispensation des médicaments (158). Hepler et collaborateurs ont défini la philosophie des soins pharmaceutiques comme «... 1) la reconnaissance d'un besoin social, 2) l'approche centrée sur le patient, 3) les soins comme un modus operandi (manière de procéder), et 4) les responsabilités spécifiques pour identifier, résoudre et prévenir les problèmes liés au traitement médicamenteux » (158). Les éléments des soins pharmaceutiques sont donc: la surveillance des réactions indésirables, de la duplication de médicaments, de la dose (élevée ou faible), des interactions médicamenteuses, de l'observance du traitement, de l'adéquation du traitement (médicament requis non reçu et médicament reçu non requis) (158).

Depuis les années 1990, avec l'avènement des soins pharmaceutiques, le rôle du pharmacien comme acteur des soins de première ligne dans un système de santé est souligné. Selon Hepler et collaborateurs, en première ligne, pour fournir les soins pharmaceutiques, le pharmacien devrait assurer la continuité des soins en : maintenant une bonne relation avec les patients, en interagissant avec les autres professionnels de la santé et en utilisant de manière judicieuse l'information sur l'usage des médicaments disponible dans le dossier-patient (158). C'est de là que ressort la notion de continuité des soins pharmaceutiques qui sera d'ailleurs renforcée par la nécessité de l'approche multidimensionnelle de la prise en charge des patients

atteints de maladies chroniques (159). La notion de continuité des soins pharmaceutiques a aussi été renforcée par la publication de la politique pharmaceutique australienne qui présente le pharmacien comme un acteur important de la continuité dans l'usage du médicament; ce en collaboration avec les autres professionnels de la santé, dans une approche centrée sur le patient (160). Récemment, en 2013, Rusell et collaborateurs ont explicitement parlé de « continuité des soins pharmaceutiques » (161), en faisant l'analogie entre une mesure de continuité des soins médicaux (*Usual provider continuity index*) (128) et des indices de fidélité ou de loyauté qui ont été développés par d'autres auteurs (88, 162, 163).

3.3.1.2 Définition opérationnelle de la continuité des soins

Au cours de l'histoire, la définition de la continuité des soins a été étroitement liée aux défis rencontrés par les systèmes de santé. C'est Adair et collaborateurs (123), qui dans leur revue systématique ont donné les définitions de la continuité des soins dans leur ordre chronologique. Au tableau 3.1 sont citées, puis traduites les définitions telles quelles ont été formulées par leurs auteurs.

De toutes ces définitions, on peut retenir deux courants de pensée importants. Le premier courant présente la définition selon les praticiens de médecine de famille (128, 131, 132). Selon ces praticiens, les soins sont continus lorsqu'ils sont administrés dans le temps, en adéquation avec les besoins du patient, donc sa satisfaction tout en maintenant une relation personnelle avec son médecin principal. C'est ce qui est repris par *l'American Academy of Family Physicians* : « *the process by which the patient and the physician are cooperatively involved in ongoing health care management toward the goal of high quality, cost-effective medical care* ». (164).

Le second courant de pensée propose une définition selon les praticiens qui suivent les patients atteints de maladies chroniques (127, 130, 133, 134). Selon ce courant, la continuité des soins est définie comme: « *the extent to which services are received as part of a coordinated and uninterrupted succession of events consistent with the medical care needs of patients* ». (129). Tout comme dans le premier courant de

pensée, cette définition prend en compte la prestation des soins au fil du temps et l'adéquation avec les besoins du patient. Par contre, elle met l'accent sur le degré de coordination et la cohérence entre les différents milieux de soins et entre les différents membres du personnel soignant. Cette définition est donc adaptée aux patients qui ont des besoins complexes, qui doivent être suivis par des professionnels de la santé de diverses professions et dans différentes institutions de santé. Cette définition donnée selon la perspective du patient a été récemment reprise par Haggerty et collaborateurs avec des termes plus précis : « *Continuity is the degree to which a series of discrete healthcare events is experienced as coherent and connected and consistent with the patient's medical needs and personal context* » (142).

Longtemps utilisée par les chercheurs appartenant à différents courants de pensée, il a fallu attendre de récents travaux pour avoir une définition et une organisation opérationnelle de la mesure de la continuité des soins. Les travaux les plus importants pour harmoniser les différentes définitions et mesures ont été réalisés aussi bien par Haggerty et collaborateurs (Canada) (142, 165) que par Saultz et collaborateurs (États-Unis d'Amérique) (1).

Au Canada, la définition la plus utilisée est celle de Haggerty et collaborateurs (142). La Fondation canadienne pour la recherche sur les services de santé a commandé un rapport pour développer une compréhension commune de la notion de la continuité des soins pour les patients atteints de maladies chroniques nécessitant une gestion par les fournisseurs de soins primaires et recommander des mesures de continuité pour la surveillance du système de santé. Pour atteindre ces objectifs, la littérature publiée sur la continuité des soins a été examinée et les chercheurs, les experts en la matière, et les décideurs canadiens ont été consultés (142). Une définition a été proposée depuis 2002, mais publiée en 2003 (142). La continuité des soins a été alors définie comme « *the degree to which a series of discrete healthcare events is experienced as coherent and connected and consistent with the patient's medical needs and personal context* » (142). Les praticiens et les chercheurs canadiens ont reconnu trois dimensions de la continuité des soins qui sont : la continuité des soins « informationnelle », la continuité des soins « relationnelle » et la continuité des soins « d'approche » (142).

La continuité des soins « informationnelle » signifie que les informations sur les soins antérieurs sont utilisées pour résoudre les problèmes de santé actuels des patients (142). Quant à la continuité des soins « relationnelle », elle reconnaît l'importance du patient comme une personne; une relation continue entre le professionnel de la santé et le patient est le ciment qui connecte les soins à travers le temps et le pont qui unit les événements discontinus (142). Enfin, la continuité des soins « d'approche » assure que les soins reçus de différents professionnels de la santé sont connectés et cohérents (142). Elle est souvent focalisée sur un problème de santé spécifique, souvent chronique (142).

Dans leur revue systématique publiée en 2003, Saultz et coll ont proposé une définition hiérarchisée en trois dimensions de la continuité des soins : « informationnelle », « longitudinale » et « interpersonnelle » (1). « Une continuité des soins informationnelle suppose une collecte organisée de l'information sociale et médicale sur chaque patient qui est rendue disponible à chaque professionnel de la santé » (1). « Une continuité des soins longitudinale » suppose qu'en addition de la continuité des soins informationnelle, le patient reçoit des soins dans un environnement accessible et familier dans lequel une équipe de professionnels de la santé s'organise pour coordonner ses soins » (1). « Une continuité des soins interpersonnelle suppose qu'en addition de la continuité des soins longitudinale, il existe une relation personnelle et continue entre le médecin et le patient et que le médecin assume personnellement la responsabilité de tous les soins administrés au patient » (1). Il est important de souligner que les définitions proposées par Saultz reposent sur les écrits d'auteurs qui ont mesuré la continuité des soins chez les médecins. Les autres professionnels de la santé n'étaient pas systématiquement recensés dans la revue de littérature de Saultz.

3.3.2 Méthodes de mesure

Concernant la méthode de mesure de la continuité des soins, deux revues systématiques importantes ont été réalisées pour mieux expliquer les mesures de continuité des soins. Dans la première revue réalisée en 2003, Saultz et collaborateurs

ont identifié et classé 21 indices de continuité des soins « interpersonnelle » en fonction de la nécessité de prendre un professionnel de la santé (indice, *index* en anglais) donné comme principal responsable des soins administrés aux patients. Dans cette revue, les deux principales mesures de la continuité des soins dans les bases données administratives étaient le *continuity of care index* et le *usual provider continuity index*. Le *continuity of care index* tient compte de la participation de chaque professionnel de la santé aux soins administrés au patient (1). Par contre, le *usual provider continuity index* est focalisé sur le professionnel de la santé le plus visité dans la période d'étude (1). Celui-ci est considéré comme le principal fournisseur de soins.

Jee et collaborateurs, dans une autre revue systématique, ont analysé les méthodes de mesure en élaborant un cadre conceptuel qui regroupe des indices similaires en cinq catégories : 1) durée, 2) densité, 3) dispersion, 4) séquence et 5) subjectivité de la mesure de continuité des soins interpersonnelle (143). Par exemple, certains indices de continuité des soins sont focalisés sur la durée de la relation entre le médecin et le patient (durée), tandis que d'autres indices mettent l'accent sur la fréquence de visites au même médecin (densité), ou le nombre de différents médecins visités sur une période (dispersion), ou encore la séquence dans laquelle ceux-ci ont été visités (séquence). Chaque catégorie d'indice présente des avantages et des inconvénients qui sont résumés dans le tableau 3.2. De toutes ces catégories, les indices de densité, de dispersion et de séquence sont les plus utilisés, car calculables à partir des bases de données administratives. Les indices de densité étant focalisés sur un seul fournisseur de soins sont moins recommandés pour les maladies chroniques. Les indices de dispersion sont les plus utilisés parce qu'ils prennent en considération le fait que plusieurs patients sont traités par plus d'un fournisseur de soins et que la continuité des soins « interpersonnelle » doit mesurer le degré auquel les patients recherchent des soins chez d'autres fournisseurs de soins en dehors du médecin de famille. Néanmoins, ils ne donnent aucune information sur la séquence des visites aux différents fournisseurs de soins. Les indices de séquence quant à eux sont insensibles à la distribution des visites entre les fournisseurs de soins si la séquence reste constante. En outre, ils ne sont utiles que quand on s'intéresse à la fréquence de

communication entre les fournisseurs de soins, par exemple lors de transferts. D'où, dans le cadre de cette thèse nous avons choisi d'utiliser principalement les indices de dispersion.

Tableau 3.2 Description des différents types d'indicateurs de continuité des soins (adapté de *Canadian Health Services Research Foundation* (166))

Nom de l'Indice	Description (formule)	Étendue du score	Type de mesures				Forces	Faiblesses
			Durée	Densité	Dispersion	Séquence		
Usual Provider of Continuity (UPC) index	Nombre de visites au médecin principal par rapport au nombre total de visites aux médecins dans une période donnée	0 à 1	Oui	Oui	Non	Non	Comme le fournisseur de soins principal est défini, cette mesure serait utile dans l'analyse du rôle d'autres fournisseurs de soins en dehors des médecins	- Évalue seulement les visites avec le fournisseur de soins principal, les autres fournisseurs de soins ne sont pas inclus dans l'indice - N'est pas indépendant du niveau de fréquentation des soins - La mesure diminue au fur et à mesure que le nombre de visites augmente
Continuity of Care (COC) index	Mesure à la fois la dispersion des visites entre différents	0 à 1	Oui	Oui	Oui	Non	- Sensible aux variations dans la distribution des visites au sein des fournisseurs de	- Peut masquer des différences importantes dans la séquence des

Tableau 3.2 Description des différents types d'indicateurs de continuité des soins (adapté de *Canadian Health Services Research Foundation* (166))

Nom de l'Indice	Description (formule)	Étendue du score	Type de mesures				Forces	Faiblesses
			Durée	Densité	Dispersion	Séquence		
	fournisseurs de soins et la concentration des visites par fournisseur						soins - Bonne performance mathématique - Tendance à avoir une moyenne de 0,5 et un large coefficient de variation	visites aux fournisseurs de soins - Dépend du niveau de fréquentation des soins - La mesure diminue au fur et à mesure que le nombre de visites augmente - La mesure baisse rapidement au fur et à mesure que le nombre de différents fournisseurs de soins augmente
Modified Continuity Index (MCI)	Mesure la concentration des soins dans une population de patients en divisant le nombre	0 à 1	Oui	Oui	Oui	Non	Exige seulement une sommation des mesures d'utilisation (par rapport à la COC qui nécessite plus	Les continuités extrêmes ne figurent pas dans la mesure (par exemple, deux visites

Tableau 3.2 Description des différents types d'indicateurs de continuité des soins (adapté de *Canadian Health Services Research Foundation* (166))

Nom de l'Indice	Description (formule)	Étendue du score	Type de mesures				Forces	Faiblesses
			Durée	Densité	Dispersion	Séquence		
	moyen de visites dans un groupe par le nombre moyen de fournisseurs dans la population						de données sur l'utilisation)	à un même fournisseur de soins donnent un résultat intermédiaire plutôt qu'une parfaite continuité)
Modified Modified Continuity Index (MMCI)	Mesure de la concentration des soins avec les fournisseurs au niveau du patient	0 à 1	Oui	Oui	Oui	Non	Exige seulement une sommation des mesures d'utilisation (par rapport au COC qui nécessite plus de données sur l'utilisation)	Les données non séquentielles ne sont pas capturées
Sequential Continuity (SECON) index	Développé pour tenir compte des problèmes rencontrés avec le COC et le MCI Fraction de visites paires séquentielles où le même fournisseur est considéré	0 à 1	Oui	Oui	Non	Oui	Pas trop sensible à un grand nombre de fournisseurs Sensibles aux variations de séquence de visites Potentiellement utile comme	Insensible à la distribution de visites entre les fournisseurs si la

Tableau 3.2 Description des différents types d'indicateurs de continuité des soins (adapté de *Canadian Health Services Research Foundation* (166))

Nom de l'Indice	Description (formule)	Étendue du score	Type de mesures			Forces	Faiblesses
			Durée	Densité	Dispersion		
						mesure de la quantité de communication inter-fournisseurs nécessaire en raison des transferts de soins	séquence reste constante

Abréviation: UPC, Usual Provider of Continuity index; COC, Continuity of Care index; MCI, Modified Continuity Index; MMCI, Modified Modified Continuity Index; SECON, Sequential Continuity index.

En ce qui concerne la précision et l'utilité de la mesure de la continuité des soins, d'importantes considérations devraient être prises en compte. Primo, l'indice de continuité des soins devrait être mesuré pour chaque type de population en considérant l'âge (les patients âgés préfèrent visiter le plus tôt possible un autre médecin que celui personnel pour une maladie aiguë que les patients plus jeunes (167)), la maladie, la raison de consultation (soins aigus, soins chroniques, soins préventifs), les priorités dans l'organisation du système de la santé (les pays européens utilisent plus les mesures de densité que les mesures de dispersion; c'est la situation inverse qui est constatée aux États-Unis d'Amérique et au Canada qui priorisent l'approche multidimensionnelle de prise en charge des patients atteints de maladies chroniques). Secundo, dans la perspective des patients, la continuité des soins « interpersonnelle » devrait englober tous les rapports avec les autres professionnels de la santé en dehors du médecin (168). Donc un score global tenant compte de la relation pharmacien-patient, celle entre les infirmières et le patient en soins internes et externes, et de la relation médecin-patient devrait être développé. Tertio, quelque soit la mesure utilisée, les chercheurs font l'hypothèse que le fait d'avoir le (s) même (s) fournisseur (s) de soins dans la prise en charge d'une maladie chronique, pourrait aider celui (eux)-ci à entretenir une meilleure relation de confiance avec le patient et à connaître ses besoins, donc améliorer les résultats de santé du patient (169).

3.3.3 État des connaissances de l'effet de la continuité des soins sur la qualité de l'usage des médicaments

L'effet de la continuité des soins sur les résultats de santé est assez bien connu, mais celui sur l'adhésion au traitement et l'usage des médicaments selon les lignes directrices de traitement reste peu étudié.

Il existe certaines preuves que la continuité des soins a un effet positif sur l'utilisation optimale des services de santé et sur les résultats de santé des patients. Par exemple, il a été observé dans des revues systématiques que la continuité des soins améliore la prestation des services de prévention (145), diminue le taux d'hospitalisation (144,

145) ainsi que les coûts des soins de santé (145). Il a également été rapporté dans des revues systématiques que la continuité des soins augmente la satisfaction du patient (12, 144). Enfin, dans quelques études, il a été rapporté que la continuité des soins diminue le taux de mortalité (10, 170-172) et augmente la qualité de vie du patient (13). Par contre, son effet sur la qualité de l'usage des médicaments a été peu étudié.

Les bases de données (Pubmed et Embase) ont été fouillées pour déterminer les études observationnelles qui portaient sur l'association entre la continuité des soins et la qualité de l'usage des médicaments. La stratégie de recherche des articles, que nous avons élaborée en avril 2013, est présentée à l'Annexe 2. Les résumés des articles inclus sont présentés dans les tableaux 3.3 (continuité des soins médicaux), 3.4 (continuité des soins pharmaceutiques) et 3.5 (hospitalisation).

Tableau 3.3 Caractéristiques des articles portant sur la continuité des soins médicaux (N=9)

1 ^{er} auteur, année de publication	Pays	Type d'étude	Population, âge	Taille (N)	Variables indépendantes	Variables dépendantes	Analyses	Résultats
Cheng, 2014(173)	Taiwan	Étude de cohorte, 8 ans (2004 à 2011)	Patients souffrant de maladies chroniques (diabète, hypertension, maladie cardiaque, maladie cérébrovasculaire, maladie pulmonaire, maladie rénale chronique, arthroses, dépression et cancer) répartis en 4 groupes (0,1,2,3, comorbidités) et âgés de ≥65 ans	55573 individus (389011 personnes-années)	- Continuité des soins interpersonnelle (indice de dispersion) catégorisée au seuil de 50% - Continuité des soins avec les cliniques catégorisée au seuil de 50%	Patient qui reçoit des médicaments de la même classe thérapeutique (sous-groupe : 4 ^{ème} niveau de la classification ATC) prescrits à différentes visites, par différents médecins avec un chevauchement des durées de prescriptions. La variable a été catégorisée comme une variable dépendant du temps, et ce pour chaque année	Régression avec les équations d'estimation généralisées (distribution binomiale négative avec un lien log) et une structure de corrélation échangeable	- Continuité des soins interpersonnelle : Réduction du risque de 10,7%; 25,7%, 36,2% et 52,9% quand on passe de 0,1,2,3 et plus maladies chroniques, respectivement. - Continuité des soins institutionnelle : réduction du risque de 0,4%, 2,3%, 10,2% et 31,4% quand on passe de 0,1,2,3 et plus maladies chroniques
Chen, 2013(5)	Taiwan	Étude de cohorte, 7 ans (2002 à 2009)	Diabétiques de type 2, nouveaux utilisateurs, ≥18 ans	11299 individus (79093 personnes-années)	Continuité des soins interpersonnelle (indice de dispersion) catégorisée en tertiles	- MPR - Calculé avec les 7 classes d'ADO et sans l'insuline - Seuil de 80%	Modèle de régression à effet aléatoire avec un lien logit	- Moyen versus faible (RC : 1,84 1,74-1,94) - Élevé versus faible (RC : 3,37 3,15-3,60)
Chu, 2012(174)	Taiwan	Étude de cohorte, 6 ans (2004 à 2009)	Personnes âgées admissibles à l'assurance universelle	42912 individus	Continuité des soins interpersonnelle (indice de	- Médicaments à éviter (manque d'efficacité ou risque élevé)	Régression avec les équations d'estimation	- Moyen versus faible (RC : 0,72 0,70-0,73) Élevé versus

Tableau 3.3 Caractéristiques des articles portant sur la continuité des soins médicaux (N=9)

1 ^{er} auteur, année de publication	Pays	Type d'étude	Population, âge	Taille (N)	Variables indépendantes	Variables dépendantes	Analyses	Résultats
			nationale		dispersion) catégorisée en tertiles	- Duplications de médicaments	généralisées (Modèle de régression à effet aléatoire avec un lien logit)	faible (RC : 0,44-0,45) - Moyen versus faible (RC : 0,55-0,56) - Élevé versus faible (RC : 0,22-0,23)
Uijen, 2012(175)	Hollande	Étude transversale (2005-2006)	Patients ayant une défaillance cardiaque chronique et bénéficiant de soins de santé primaires	327 patents provenant de 72 médecins généralistes de 42 centres	Questionnaire validé - Continuité des soins interpersonnelle (Nombre de fournisseurs de soins visités, médecins généralistes ou infirmiers) - Continuité des soins longitudinale (la manière dont les généralistes et les infirmières connaissent leurs patients et communiquent entre eux) - Continuité des soins	Questionnaire de Morisky à 4 items	Test de chi-carré	- Ceux qui fréquentent 3 ou plus de médecins sont moins adhérents que ceux qui visitent moins que ça. - Il n'y a pas eu d'associations claires entre la continuité des soins longitudinale et transitionnelle et l'adhésion aux traitements

Tableau 3.3 Caractéristiques des articles portant sur la continuité des soins médicaux (N=9)

1 ^{er} auteur, année de publication	Pays	Type d'étude	Population, âge	Taille (N)	Variables indépendantes	Variables dépendantes	Analyses	Résultats
					transitionnelle (la manière dont les généralistes et les cardiologues communiquent et coopèrent entre eux)			
Robles, 2011(176)	États-Unis d'Amérique	Étude de cohorte, 2ans (2005 à 2007)	5% d'un échantillon national représentatif d'hypertendus assurés à <i>Medicare part D</i> , ≥67 ans	5590 individus	Continuité des soins inter-personnelle (indice de dispersion) catégorisée en tertiles	- MPR d'antihypertenseurs - Usage des diurétiques thiazidiques (avoir au moins une réclamation) avec un seuil à 80%	- Régression logistique pour évaluer l'adhésion et l'usage des diurétiques thiazidiques	- Moyen vs faible (RC : 0,92 0,80-1,06) Élevé versus faible (RC : 1,06 0,92-1,22) - Moyen versus faible (RC : 1,29 1,06-1,56) Élevé versus faible (RC : 0,96 0,76-1,13)
Brookhart, 2007(177)	Canada	Étude <i>case-crossover</i> , temps de suivi variable selon les individus; le maximum étant de 7 ans (1997 à 2004)	Nouveaux utilisateurs de statine	239911 dont 129167 non persistants (53,8%)	- Visite avec le médecin qui a initié le traitement - Visite à un autre médecin - Test du cholestérol - Hospitalisation pour infarctus	Persistance : Réinitialisation du traitement après discontinuation (absence de renouvellement pendant une période de 90 jours)	Régression logistique	- Médecin index (RC : 6,1 5,9-6,3) - Autre médecin (RC : 2,9 2,8-3,0) - Test de cholestérol (RC : 1,5 1,4-1,5) - Hospitalisation pour infarctus du myocarde (RC : 12,2 8,9-16,9)

Tableau 3.3 Caractéristiques des articles portant sur la continuité des soins médicaux (N=9)

1 ^{er} auteur, année de publication	Pays	Type d'étude	Population, âge	Taille (N)	Variables indépendantes	Variables dépendantes	Analyses	Résultats
					du myocarde - Hospitalisation pour autre cause cardiovasculaire - Hospitalisation pour raison non cardiovasculaire			- Hospitalisation pour autre maladie cardiovasculaire (RC : 3,6 3,1-4,3) - Hospitalisation pour maladie non cardiovasculaire (RC : 1,7 1,5-1,9)
Kerse, 2004(178)	Nouvelle-Zélande	Étude transversale (4 jours)	Patients de la population générale vivant en zone urbaine sélectionnés au hasard	370 patients dont 220 ont reçu une prescription De ces 220, 150 sont allés acheter à la pharmacie 19422 individus	- Même source de soins - Durée de la relation médecin-patient - Importance de voir le même médecin - UPC	- Parmi les patients qui ont reçu une médication, ceux qui l'utilisent 4 jours après sont observants	Régression logistique (en contrôlant pour les observations dépendantes)	- (RC : 5,98; 1,88-19,03) - (RC : 0,86; 0,68-1,09) - (RC : 0,80; 0,51-1,25) - (RC : 0,99; 0,97-1,02)
Benner, 2004(179)	États-Unis	Cohorte rétrospective (3 ans)	Nouveaux utilisateurs de statine enrôlés dans le régime de soins du sud-est des États-Unis (<i>Southeast US managed care</i>)		Suivi du médecin et gestion du profil lipidique après l'initiation du traitement	- Proportion de jours couverts avec les statines - Seuils de 20% et 80% utilisés pour classer en trois catégories	- Modèle linéaire généralisé pour les mesures répétées	- Au moins une visite pour dyslipidémie : (RC : 1,34; 1,24-1,43) - Au moins un test du profil lipidique : (RC :

Tableau 3.3 Caractéristiques des articles portant sur la continuité des soins médicaux (N=9)

1 ^{er} auteur, année de publication	Pays	Type d'étude	Population, âge	Taille (N)	Variables indépendantes	Variables dépendantes	Analyses	Résultats
			<i>plan</i>) âgés de ≥18 ans					1,32; 1,27-1,36) - Au moins une visite pour dyslipidémie et un test des lipides : (RC : 1,35; 1,28-1,41) - Au moins une visite pour une autre raison : (RC : 0,93 0,90-0,96)
Tamblyn, 1996(88)	Canada	Étude de cohorte	Individus assurés à la RAMQ, sélectionnés au hasard et qui ont reçu au moins une prescription pour un médicament destiné aux maladies cardiovasculaires, un psychotrope ou un anti-inflammatoire non stéroïdien, âgés de ≥65 ans	51587 individus	- Présence d'un unique médecin de soins primaires (visite d'un seul généraliste durant un an) - Présence d'un unique dispensateur (un seul numéro d'identification de pharmacie durant un an)	Prescription potentiellement inappropriée (chevauchement de deux ou plusieurs prescriptions potentiellement inappropriées issues de différents médecins prescripteurs)	Régression logistique	- ceux qui ont un médecin de soins primaires : RC 0,70 (cardiovasculaire), 0,79 (psychotrope), 0,94 (AINS) - Ceux qui visitent une seule pharmacie : RC 0,68 (cardiovasculaire), 0,79 (psychotrope), 0,75 (AINS)

Abréviation : ATC, Anatomical and Therapeutic Classification ; RC, Rapport de cotes; MPR, Medication Possession Ratio; ADO, Antidiabétiques oraux; UPC, Usual Provider Continuity Index; AINS, Anti-Inflamatoire Non Stéroïdien.

Tableau 3.4 Caractéristiques des articles portant sur continuité des soins pharmaceutiques (N=3)

1 ^{er} auteur, année de publication	Pays	Type d'étude	Population, âge	Taille (N)	Variables indépendantes	Variables dépendantes	Analyses	Résultats
Tamblyn, 1996(88)	Canada	Étude de cohorte	Individus assurés à la RAMQ, sélectionnés au hasard et qui ont reçu au moins une prescription pour un médicament destiné aux maladies cardiovasculaires, un psychotrope ou un anti-inflammatoire non stéroïdien, âgés de ≥ 65 ans	51587	- Présence d'un unique dispensateur (un seul numéro d'identification de pharmacie durant un an)	Prescription potentiellement inappropriée (chevauchement de deux ou plusieurs prescriptions potentiellement inappropriées issues de différents médecins prescripteurs)	Régression logistique	- 60,45% visitent une seule pharmacie - Ceux qui visitent une seule pharmacie : RC 0,68 (cardiovasculaire), 0,79 (psychotrope), 0,75 (AINS)
Choudhry, 2011(180)	États-Unis d'Amérique	Étude de Cohorte	Utilisateurs d'IECA/ARA ou de statine, 62,5 ans en moyenne	1827395	Nombre de différentes pharmacies visitées sur 3 mois	Proportion de jours couverts par chaque classe de médicaments pendant 1 an	Régression linéaire	- 70% environ de visites à une seule pharmacie - Une visite supplémentaire à une autre pharmacie durant 3 mois diminue l'adhésion annuelle de 1,60 % (statines) et de 2,02% (IECA/ARA)
Marcum, 2014 (181)	États-Unis d'Amérique	Étude de cohorte	Échantillon représentatif de bénéficiaires de <i>Medicare part D</i> , âgés de 65 ans ou plus	926956	La fréquentation de multiples pharmacies a été définie comme l'utilisation simultanée (périodes qui se chevauchent) ou séquentielle	Proportion de jours couverts durant une année par les biguanides, les sulfonyles, les thiazolidinediones et les inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase-IV (seuil de 80%)	Régression logistique	- 38,1 % de l'échantillon a utilisé plusieurs pharmacies - Les personnes qui ne fréquentaient qu'une pharmacie étaient 7 % à 24 % plus susceptibles d'être couverts

Tableau 3.4 Caractéristiques des articles portant sur continuité des soins pharmaceutiques (N=3)

1 ^{er} auteur, année de publication	Pays	Type d'étude	Population, âge	Taille (N)	Variables indépendantes	Variables dépendantes	Analyses	Résultats
					(périodes non chevauchantes) de ≥ 2 pharmacies dans l'année	pour décider si les individus sont observants)		durant au moins 80 % des jours de l'année que ceux qui fréquentaient plus d'une pharmacie

Abréviation : RAMQ, Régie de l'Assurance Maladie du Québec; RC, Rapport de cotes; AINS, Anti-Inflamatoire Non Stéroïdien; IECA/ ARA, Inhibiteurs de l'Enzyme de Conversion de l'Angiotensine/ Antagonistes des Récepteurs de l'Angiotensine.

Tableau 3.5 Caractéristiques des articles portant sur l'hospitalisation (N=3)

1 ^{er} auteur, année de publication	Pays	Type d'étude	Population, âge	Taille (N)	Variables indépendantes	Variables dépendantes	Analyses	Résultats
Alcusky, 2014(182)	États-Unis d'Amérique	Étude cohorte appariée	Diabétiques de type 2, 18 ans et plus	202 hospitalisés et 109 non-hospitalisés	Hospitalisation dans les 180 jours après l'entrée dans la cohorte (oui/non)	Persistance au IECA/ARA et au hypolipémiants durant 60 jours après la sortie d'hôpital	Régression logistique	- IECA/ARA : Maladies cardiovasculaires RC (2,05 ; 0,38 - 10,97) Absence de maladies cardiovasculaires RC (0,39 ; 0,17 - 0,91) - Hypolipémiants RC (0,96 ; 0,47 - 1,97)
Bell, 2011(183)	Canada	Étude de cohorte	Population de personnes âgées, 66 ans et plus	187912 hospitalisés et 208468 non-hospitalisés	Trois cohortes (Hospitalisés, non-hospitalisés, passage aux soins intensifs)	Persistance au renouvellement des médicaments (statines, inhalateurs respiratoires, lévotyroxine, les supprimeurs de l'acidité gastrique, agents anticoagulants) dans les 90 jours après la sortie d'hôpital	Régression logistique	- Statines RC (1,33 ; 1,29-1,37) - Inhalateurs respiratoires RC (1,86 (1,77-1,97) - Lévytyroxine RC (1,18 ; 1,14-1,23) - Supprimeurs de l'acidité gastrique RC (1,50 ; 1,15-1,97) - Agents anticoagulants RC (1,50 ; 1,43-1,56)
Jackevicius, 2002(184)	Canada	Étude de cohorte	Utilisateurs de statines, 66 ans et plus		Trois cohortes (syndrome coronarien aigu, maladie coronarienne artérielle	Persistance avec les statines tous les 120 jours pendant 2 ans	Régression de Cox	- Syndrome coronarien aigu RR (1,14; 1,11-1,16) - Maladie coronarienne

Tableau 3.5 Caractéristiques des articles portant sur l'hospitalisation (N=3)

1 ^{er} auteur, année de publication	Pays	Type d'étude	Population, âge	Taille (N)	Variables indépendantes	Variables dépendantes	Analyses	Résultats
					chronique, absence de maladie coronarienne)			artérielle RR (1,92; 1,87-1,96)

Abréviation : IECA/ ARA, Inhibiteurs de l'Enzyme de Conversion de l'Angiotensine/ Antagonistes des Récepteurs de l'Angiotensine ; RC, Rapport de cotes; RR, Rapport de risques.

3.3.3.1 Effet de la continuité des soins médicaux sur la qualité de l'usage des médicaments

L'effet de la continuité des soins médicaux sur la qualité de l'usage des médicaments a été évalué dans neuf études (5, 88, 173-179). Il a été observé qu'un niveau élevé de continuité des soins médicaux est associé à une susceptibilité plus élevée d'avoir un ratio annuel de possession des médicaments d'au moins 80 % aussi bien chez les nouveaux utilisateurs d'ADO (5, 148) que chez les nouveaux utilisateurs de statines (179). Une continuité des soins médicaux élevée a également été associée à une susceptibilité élevée de déclarer être adhérent au traitement médicamenteux chez les patients souffrant d'insuffisance cardiaque chronique (175). En outre, une continuité des soins médicaux élevée a été associée à une susceptibilité plus élevée de retour à un traitement par les statines chez les décrocheurs de ce traitement (177). Une meilleure continuité des soins médicaux a aussi été associée à une diminution de la susceptibilité de recevoir des prescriptions potentiellement inappropriées (5, 88, 174). En revanche, chez les patients hypertendus, ceux qui avaient une continuité des soins médicaux élevée avaient la même probabilité d'avoir un ratio annuel de possession des médicaments antihypertenseurs d'au moins 80% que ceux qui avaient une continuité des soins médicaux moyenne ou faible (176). Cependant, pour cette étude, lorsque les individus ayant été auparavant hospitalisés et ceux ayant connu des événements cardiovasculaires ont été exclus, une association positive a été trouvée. Toujours chez ces mêmes patients hypertendus n'ayant pas d'événements cardio-vasculaires concomitants, ceux qui avaient une continuité des soins médicaux élevée avaient la même probabilité d'utiliser les diurétiques thiazidiques que ceux qui avaient une continuité des soins médicaux moyenne ou faible (176). Enfin, la continuité des soins n'a pas été associée à la susceptibilité de déclarer être adhérent au traitement médicamenteux dans la population générale (ayant différentes maladies chroniques) (178). Il est à souligner que dans cette dernière étude, les mesures de continuité des soins et d'adhésion aux traitements (échelle de Morisky à 4 items) étaient des mesures autorapportées (178).

Parmi les études ci-dessus rapportées, seulement deux ont porté sur des diabétiques de type 2 (5, 148). Les auteurs de ces deux études avaient observé une association positive entre la continuité des soins médicaux et l'adhésion au traitement antidiabétique. Cependant, ces études étaient limitées à des populations asiatiques (Taiwan (5) et Corée du sud (148)) qui n'ont pas un système de soins basé sur la référence par un médecin de famille du patient vers les autres médecins spécialistes, comme c'est le cas des pays nord-américains. Or, aussi bien la continuité des soins que l'usage des médicaments sont spécifiques à chaque système de santé. En plus, d'importants aspects de l'usage des médicaments tels que la persistance à prendre le traitement antidiabétique et l'usage des médicaments cardiovasculaires (IECA/ARA 2 et hypolipémiants) n'ont pas été pris en compte chez les patients diabétiques de type 2. Enfin, dans sept (5, 88, 173-175, 177, 179) des neuf études (5, 88, 173-179), la continuité des soins a été mesurée de manière concomitante avec les indicateurs de qualité de l'usage des médicaments. Ce qui ne permet pas de savoir laquelle, d'entre la continuité des soins médicaux et la qualité de l'usage des médicaments, a précédé l'autre.

3.3.3.2 *Effet de la continuité des soins pharmaceutiques sur la qualité de l'usage des médicaments*

L'association entre la continuité des soins pharmaceutiques et la qualité de l'usage des médicaments a été évaluée dans trois études (88, 180, 181). Marcum et collaborateurs ont trouvé que les personnes âgées de 65 ans et plus, bénéficiaires de *Medicare Part D*, qui ne fréquentaient qu'une pharmacie étaient 7 % à 24 % plus susceptibles d'être couverts durant au moins 80 % des jours de l'année par les biguanides, les sulfonyles, les thiazolidinediones et les inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase-IV que celles qui fréquentaient plus d'une pharmacie (181). De même, grâce aux données obtenues à partir d'un questionnaire de régimes d'assurance médicaments aux États-Unis, Choudhry et collaborateurs ont trouvé que chaque pharmacie supplémentaire visitée par les patients était respectivement associée à une diminution de 1,6 % et de 2,0 % de la proportion de jours couverts durant une année par une statine et par un IECA/ARA 2 (180). Enfin, dans deux autres études, les individus qui ont obtenu tous leurs médicaments dans une seule

pharmacie étaient moins susceptibles que les autres de recevoir une combinaison potentiellement inappropriée de médicaments (88) ou ayant un potentiel d'interactions médicamenteuses (181).

Ces études étaient limitées aux personnes âgées et des aspects importants de la qualité d'usage tels que la persistance à prendre le traitement antidiabétique, l'usage des médicaments cardiovasculaires (IECA/ARA 2 et hypolipémiants) selon les lignes directrices de traitement n'ont pas été pris en compte.

3.3.3.3 Effet de l'hospitalisation sur la qualité de l'usage des médicaments

L'impact de l'hospitalisation sur la qualité de l'usage des médicaments a été évalué à la fois chez individus hospitalisés et chez l'ensemble des individus hospitalisés et non hospitalisés. Huit études ont spécifiquement porté sur la qualité de l'usage des médicaments chez les personnes hospitalisées (185-192). Dans ces huit études, les auteurs ont rapporté que l'usage des médicaments serait perturbé à la suite d'une hospitalisation. Cependant, dans ces études, la qualité de l'usage des médicaments chez les individus non hospitalisés n'a pas été comparée à celle des individus hospitalisés. Dans seulement trois études, la qualité de l'usage des médicaments chez les individus hospitalisés a été comparée à celle des individus non hospitalisés (182-184). Dans deux (183, 184) de ces trois études (182-184), les auteurs ont observé que, comparés aux individus non-hospitalisés, ceux hospitalisés étaient moins susceptibles de renouveler leurs prescriptions de statines (183, 184) et d'autres médicaments (statines, inhalateurs respiratoires, lévothyroxine, les supprimeurs de l'acidité gastrique, agents anticoagulants) (183) après l'hospitalisation. Les résultats de la troisième étude sont un peu nuancés. En effet, Alcusky et collaborateurs ont trouvé que les diabétiques de type 2 hospitalisés sont moins susceptibles d'acheter des IECA/ARA 2 après leur sortie de l'hôpital que ceux non hospitalisés, mais plus susceptibles d'acheter ces médicaments quand ils ont une maladie cardiovasculaire concomitante (182). Ces mêmes auteurs ont trouvé qu'il n'y avait pas de différence de susceptibilité d'acheter les médicaments hypolipémiants après la sortie d'hôpital entre les diabétiques de type 2 hospitalisés et ceux non hospitalisés, même en présence de maladie cardiovasculaire (182).

Ces études sont limitées aussi bien par l'absence de mesure de l'observance que par le défaut d'information sur l'usage des médicaments hypoglycémiant. L'observance est une composante importante de la mesure d'adhésion (28). Les médicaments hypoglycémiant sont la pierre angulaire de l'arsenal thérapeutique chez les diabétiques de type 2.

3.4 Résumé de l'état des connaissances

En résumé, le lien entre la continuité des soins et certains indicateurs de la qualité de l'usage des médicaments n'est pas clairement établi. En effet, l'association entre la continuité des soins médicaux et certains indicateurs de qualité de l'usage des médicaments (adhésion au traitement pharmacologique et qualité de prescription) n'a pas été évaluée en tenant compte de la temporalité entre les deux variables (144). Quant à l'association entre la continuité des soins pharmaceutiques et ces mêmes indicateurs, elle n'a été évaluée que chez les aînés, et certains indicateurs de qualité de l'usage tels que la persistance à prendre le traitement et la qualité de prescription n'ont pas été prises en compte. En ce qui concerne l'association entre l'hospitalisation et la qualité de l'usage des médicaments, l'observance du traitement, un construit majeur de l'adhésion au traitement n'a pas été évaluée. Ces associations pourraient être évaluées chez les diabétiques de type 2 qui sont à risque d'être exposés à la fois à une discontinuité des soins et à un usage sous optimal de leurs traitements.

4 Chapitre 4 : Les objectifs de la thèse

La présente thèse avait pour objectif général d'évaluer l'association entre la continuité des soins et l'usage des médicaments chez les diabétiques de type 2. Il s'est agi spécifiquement de : 1) estimer l'association entre la continuité des soins médicaux et l'adhésion au traitement antidiabétique et l'usage des médicaments cardiovasculaires (IECA/ARA2 et hypolipémiants) chez les diabétiques de type 2, 2) mesurer l'association entre la continuité des soins pharmaceutiques et l'adhésion au traitement antidiabétique et l'usage des médicaments cardiovasculaires (IECA/ARA2 et hypolipémiants) chez les diabétiques de type 2, 3) mesurer l'association entre l'hospitalisation et l'adhésion au traitement antidiabétique et l'usage des médicaments cardiovasculaires (IECA/ARA2 et hypolipémiants) chez les diabétiques de type 2.

Concernant nos deux premiers objectifs, nous faisons l'hypothèse que les diabétiques de type 2 qui fréquentent les mêmes structures de santé (pharmacies) ou les mêmes professionnels de la santé (médecins) auraient un meilleur usage des médicaments que ceux qui ne fréquentent pas les mêmes structures de santé ou les mêmes professionnels de la santé. En ce qui concerne l'hospitalisation, nous avons formulé deux hypothèses. D'une part, l'hospitalisation pourrait être un épisode de discontinuité des soins pouvant occasionner un moins bon usage des médicaments à la sortie d'hôpital chez les diabétiques de type 2. D'autre part, l'hospitalisation pourrait aussi être une occasion d'améliorer le traitement.

La méthodologie utilisée pour atteindre nos différents objectifs est présentée dans le chapitre suivant (chapitre 5).

5 Chapitre 5: Méthodologie générale

5.1 L'utilité des études de cohorte dans l'analyse des politiques de santé

Dans le cadre de cette thèse, nous avons choisi d'utiliser les bases de données administratives afin de réaliser une étude de cohorte. Dans la hiérarchie des devis d'étude, basée sur leur aptitude à déterminer la causalité, les études expérimentales sont considérées comme le sommet ou étalon (*gold standard*). Cette hiérarchie est la plus appropriée pour évaluer l'efficacité d'un traitement ou d'une intervention. Cependant, les études expérimentales ne sont pas toujours faisables ou appropriées et sont souvent mal adaptées pour répondre à des questions importantes telles que celles sur l'efficacité et la sécurité des traitements dans des populations réelles, l'impact des facteurs de risques sur les résultats de santé, ou l'effet de politiques de santé (193). L'intégration d'informations complémentaires provenant d'études non expérimentales est souvent nécessaire pour ces questions.

Au regard des questions de recherche de cette thèse, une étude expérimentale n'était pas possible pour plusieurs raisons. En dépit de leur grande validité, les études expérimentales ont plusieurs limites méthodologiques (194, 195). Les études expérimentales ne parviennent souvent pas à analyser une exposition à long terme, à détecter les effets à long terme, à identifier les risques et les bénéfices inattendus d'une intervention et à standardiser la méthode de délivrance d'une intervention (196). En outre, ces études ne parviennent pas à prendre en compte les variables contextuelles telles que les caractéristiques du système de santé et celles des professionnels de la santé (197, 198) qui font partie intégrante de la continuité des soins. En outre, à cause de leur courte durée et de leur coût, les études expérimentales sont inappropriées pour évaluer les comportements de santé à long terme tels que l'adhésion aux traitements. Par exemple, plus de la moitié des interventions menées pour améliorer l'adhésion aux traitements chez les diabétiques de type 2 ne seraient pas efficaces sur le terrain (76, 199). Par conséquent, en dépit de la planification d'interventions complexes pour améliorer l'adhésion, les diabétiques de type 2 demeurent peu adhérents à leurs traitements (26, 200).

Il existe un besoin croissant d'informations détaillées fournies par les études observationnelles (études non expérimentales dont font partie les études de cohorte) pour implanter et évaluer les politiques de santé (201). Contrairement aux conditions spéciales des structures (hôpital bien équipé d'une zone urbaine) et des processus de réalisation (sélection d'individus d'âge et de conditions de santé précises, formation spécialisée du personnel qui administre les soins) dans les essais cliniques à répartition aléatoire, les études observationnelles évaluent l'effet de facteurs qui influencent la santé dans une communauté (202). En outre, elles fournissent un outil valide pour évaluer les facteurs de risque qui ne peuvent pas être facilement assignés au hasard tels que la continuité des soins ou ceux liés aux croyances inhérentes des individus, ou encore ceux liés aux caractéristiques du système de santé ou ceux qui peuvent menacer la sécurité des personnes (comme compliquer l'accès aux traitements pour certains patients) (203).

En résumé, notre choix de réaliser une étude de cohorte est soutenu par l'impossibilité sur le plan logistique et éthique de répartir les individus au hasard selon leurs niveaux de continuité des soins médicaux, pharmaceutiques et leurs statuts d'hospitalisation.

Après avoir identifié une étude de cohorte comme appropriée à nos objectifs de recherche, le choix de la source de données à utiliser est devenu la nouvelle équation à résoudre. Quelle est donc la source de données qui a été utilisée?

5.2 Usage des bases de données de la Régie de l'assurance maladie du Québec

Les bases de données administratives comportent des informations nécessaires au remboursement des actes médicaux et pharmaceutiques. Ces bases de données administratives sont déjà disponibles et accessibles aux chercheurs.

Les bases de données utilisées à des fins de recherche présentent beaucoup d'avantages, mais aussi des limites. D'abord, elles contiennent des informations sur les services médicaux, pharmaceutiques et hospitaliers offerts à un grand nombre d'individus de la population sur une longue période (204). En outre, les bases de

données rétrospectives évitent les biais de mémoire concernant l'utilisation des services de santé et l'utilisation des médicaments (205). Par contre, les informations sur les tests de laboratoire et les mesures cliniques des patients n'y sont pas toujours disponibles. Ce manque d'informations cliniques et biologiques peut engendrer aussi bien des biais d'information que de confusion. Le biais de confusion le plus décrit dans les études pharmaco-épidémiologiques est le biais d'indication ou de prescription. Il survient lorsqu'il est difficile de différencier entre l'effet d'un médicament sur un résultat de santé et celui de la maladie pour laquelle il a été prescrit (205). En effet, les raisons de prescription d'un médicament pour un patient sont étroitement liées à la probabilité qu'il développe le résultat de santé. D'où, malgré les méthodes développées pour contrôler le biais d'indication, il demeure une préoccupation pour les études sur l'efficacité ou la sécurité des médicaments (206). Enfin, toutes les bases de données administratives ne contiennent pas de l'information sur les médicaments en vente libre, les échantillons de médicaments, les médicaments reçus en cours d'hospitalisation et les médicaments non remboursables par le régime public.

Dans le cadre de cette thèse, les bases de données détenues ou gérées par la Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ) ont été utilisées pour réaliser nos études de cohorte rétrospective. Il s'agit des données consignées dans le fichier des décès de l'Institut de la statistique du Québec (ISQ), les quatre fichiers de la base de données administrée par la RAMQ et le fichier du Système de maintenance et exploitation pour l'étude des données de la clientèle hospitalière (Med-Écho).

Le fichier des décès de l'ISQ contient les informations sur la date de décès, la catégorie initiale de décès, la cause initiale de décès et dix causes secondaires de décès. Le fichier « Information sur la personne assurée » de la RAMQ contient de l'information sur le numéro d'assurance maladie du bénéficiaire, le sexe du bénéficiaire, l'âge du bénéficiaire, la région du bénéficiaire, le code postal du bénéficiaire et la date de décès, les dates de début et de fin d'admissibilité à l'assurance maladie.

Le fichier « Périodes d'admissibilité » au programme d'assurance médicaments géré par la RAMQ contient de l'information sur le type d'assuré (personnes n'ayant pas accès à une assurance privée (adhérents), prestataires de l'assistance-emploi (PAE), et les personnes âgées de 65 ans et plus) et les dates de début et de fin de la couverture.

Le fichier des services médicaux de la RAMQ contient de l'information sur les services médicaux rendus et payés à l'acte soit la région du lieu de dispensation, la classe et la spécialité du professionnel, le code de l'acte médical, la date de l'acte médical, le code de diagnostic (classification internationale des maladies 9^{ème} édition), le numéro et la région de l'établissement, etc. Étant donné que tous les résidents du Québec ont gratuitement accès aux services médicaux, les données de ce fichier sont complètes pour toute la population.

Le fichier des services pharmaceutiques de la RAMQ contient de l'information sur l'âge, le sexe, la région de résidence et le code de plan des individus. Il contient aussi de l'information sur chaque médicament remboursé notamment, la date du service, le code DIN (*Drug Identification Number*), le code de dénomination commune, la classe du médicament selon l'*American Hospital Formulary System*, la forme, la teneur, la durée de traitement, la quantité du médicament, le numéro et la région de la pharmacie, le numéro, la classe et la région du prescripteur ainsi que les coûts du médicament et du service. Ce fichier contient de l'information sur les prestataires de l'assistance-emploi (PAE), les individus de 65 ans et plus qui ne sont pas admis dans des établissements de soins de longue durée ou dans les centres d'hébergement, et les personnes qui ne sont pas couvertes par un régime d'assurance médicament privé.

Med-Écho contient les données sur les hospitalisations incluant : les dates d'admission et de départ, les diagnostics principaux et secondaires selon la classification internationale des maladies 9^{ème} ou 10^{ème} édition (CIM-9 et CIM-10), le type de soins (soins physiques et psychiatriques de courte durée, soins en chirurgie d'un jour, soins post-mortem), etc. Med-Écho est une base complète, car tous les résidents de Québec ont gratuitement accès aux soins médicaux hospitaliers.

Les informations provenant de ces bases de données la RAMQ peuvent être regroupées pour chaque individu grâce au numéro d'assurance maladie. Après cryptage du numéro d'assurance maladie, les données colligées peuvent être transmises sous anonymat aux chercheurs.

Notre source de données contient 3,2 millions de personnes bénéficiaires du Régime général d'assurance médicament (RGAM). Ces personnes représentent plus de 41% de l'ensemble de la population du Québec estimée à 7 631 552 millions en 2006 (207, 208). En 2006, le RGAM couvrait 1 728 000 adhérents, 512 000 PAE et 960 000 personnes âgées de 65 ans ou plus (PA) (207, 208).

Soulignons qu'au Québec, les données du fichier des services pharmaceutiques de la RAMQ présentent une bonne complétude (> 80% des médicaments prescrits ont été réclamés par les patients) (209), et les données du fichier des services médicaux ont une grande spécificité des codes diagnostiques (> 90%) pour toutes les affections et une moyenne sensibilité ($\geq 52\%$) (210). Quant au fichier sur les hospitalisations, une bonne validité des codes diagnostics a été trouvée pour des aînés ayant subi un infarctus du myocarde (211).

5.3 Considérations éthiques

L'acquisition des données considérées dans ce projet a été approuvée par la Commission d'accès à l'information (CAI) du Québec. Le projet de recherche intitulé « *Effet de la continuité des soins sur la qualité d'usage des médicaments chez les diabétiques de type 2* » a été approuvé par le Comité d'éthique de la recherche du CHU de Québec sous l'identifiant *Projet 2015-2131, C14-10-2131*. L'identifiant unique - qui permet de colliger les informations provenant des différentes bases de données - a été crypté par la RAMQ de sorte qu'il ne soit pas possible d'identifier les patients. Seules les personnes autorisées qui ont signé le formulaire de respect de la confidentialité de la CAI ont eu accès à la base de données. Enfin, le projet rédigé dans le cadre de cette thèse remplit les exigences du comité d'éthique de l'Université Laval.

5.4 Population spécifique à chaque objectif

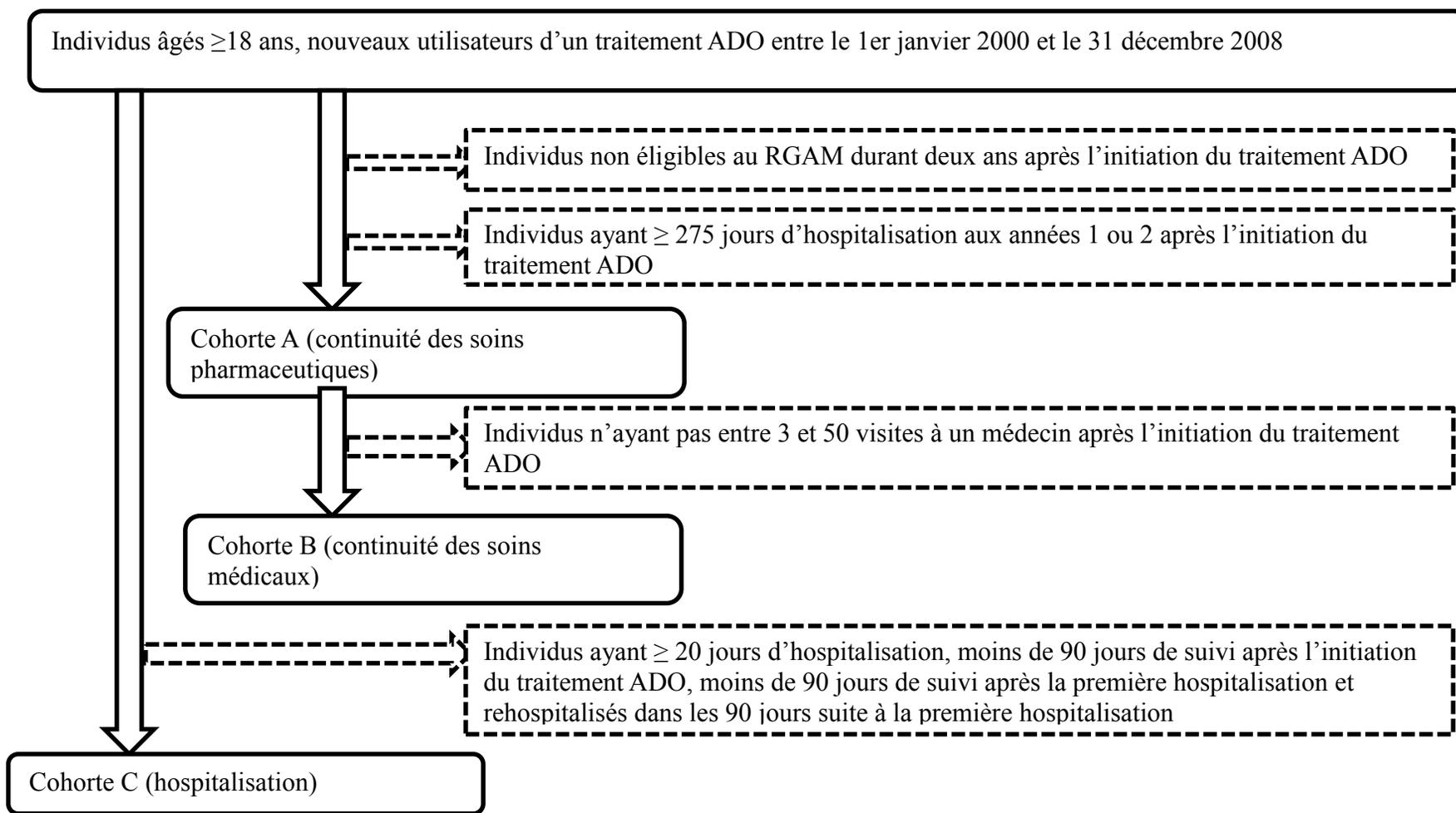
Les données initialement transmises par la RAMQ concernaient tous les nouveaux utilisateurs d'antidiabétiques oraux entre le 1^{er} janvier 2000 et le 31 décembre 2008. De ces individus ont été exclus ceux qui n'avaient pas été admissibles au régime général d'assurance médicaments pendant les deux ans suivant l'initiation du traitement par les ADO, et ceux qui avaient plus de 275 jours d'hospitalisation. Les deux années de suivi étaient nécessaires afin de pouvoir mesurer la continuité des soins dans la première année après l'initiation du traitement antidiabétique oral et l'usage des médicaments dans la deuxième année après l'initiation du traitement. Ceux qui avaient plus de 275 jours d'hospitalisation ont été exclus afin que l'évaluation porte prioritairement sur les individus suivis en soins ambulatoires. En effet, nous nous sommes assurés que les individus avaient passé au moins 90 jours hors de l'hôpital pendant l'année. Cette première cohorte (cohorte A) a été utilisée pour évaluer l'association entre la continuité des soins pharmaceutiques et l'adhésion au traitement antidiabétique. Pour évaluer l'association entre la continuité des soins médicaux et l'adhésion au traitement antidiabétique, les personnes qui n'avaient pas entre 3 et 50 visites au médecin sur une année ont été exclues de la première cohorte. L'exclusion des individus qui n'avaient pas entre 3 et 50 visites est recommandé pour avoir une mesure valide et stable de l'indice de continuité des soins de Bice et Boxerman (135). Cela a permis d'obtenir la deuxième cohorte (cohorte B). Concernant l'association entre l'hospitalisation et l'adhésion au traitement antidiabétique, les données initialement transmises par la RAMQ (nouveaux utilisateurs d'antidiabétiques oraux entre le 1^{er} janvier 2000 et le 31 décembre 2008) ont servi de base à la sélection de la population. En résumé, les individus qui avaient au moins 20 jours d'hospitalisation, au moins 90 jours de suivi après le début de leur traitement antidiabétique, et qui n'étaient pas réhospitalisés dans les 90 jours après la sortie de l'hôpital ont été sélectionnés. La date de sortie de l'hôpital a été fixée comme la date indice. Chaque individu hospitalisé a été apparié à 10 individus non-hospitalisés. À la date d'hospitalisation de chaque individu hospitalisé, nous avons identifié tous les individus non encore hospitalisés à cette date, qui avaient le même âge (± 5 ans à la date indice) et le même sexe. Ensuite, nous avons choisi parmi ces

individus non-hospitalisés ceux qui avaient la même durée de suivi jusqu'à la première hospitalisation que leur personne hospitalisée correspondante. Ceci a permis d'obtenir une troisième cohorte (cohorte C). L'appariement des individus permet de les rendre les plus comparables que possible par rapport aux variables potentiellement confondantes telles que l'âge, le sexe, la durée du diabète.

Pour évaluer l'association entre la continuité des soins (médicaux et pharmaceutiques) et l'hospitalisation et l'usage des IECA/ARA 2 et des hypolipémiants, tous les individus qui avaient moins de 50 ans ont été exclus des cohortes A, B et C. Ceci a été fait pour tenir compte des recommandations des lignes directrices de l'Association canadienne du diabète en vigueur durant la période de suivi des individus inclus dans la cohorte (61-63). Ces lignes directrices s'accordent toutes sur la prévention et le traitement des complications microvasculaires et macrovasculaires chez les individus âgés de 50 ans ou plus, indépendamment de leurs risques cardiovasculaires (61-63).

Il n'a pas été utile de calculer une taille d'échantillon, puisque les études ont porté sur tous les nouveaux diabétiques de type 2 couverts par la RAMQ durant la période d'étude. La population cible de notre étude était donc totalement prise en compte.

La figure 5.1 présente la sélection des individus dans les différentes cohortes.



Abréviation : ADO, antidiabétique oral; RGAM Régime général d'assurance médicament

Figure 5.1 Sélection des individus dans les trois différentes cohortes

5.5 Définition des variables et analyses statistiques

Variables d'exposition

Continuité des soins médicaux : nous avons mesuré la continuité des soins médicaux sur une période de 12 mois après l'initiation du traitement ADO, en utilisant l'indice de continuité des soins (135), qui est une mesure de la dispersion allant de 0 à 1. La valeur maximale indique le plus haut niveau de continuité des soins médicaux. Il mesure le degré de dispersion des visites ambulatoires des patients entre les différents médecins. L'indice de continuité des soins tient donc compte de la contribution de chaque médecin dans la continuité de la prise en charge des patients. Cet indice qui est également utile pour les systèmes de santé sans recommandations antérieures d'un nombre fixe de médecins à consulter sur une période donnée, a été calculé comme suit:

$$\text{Indice de continuité des soins} = \frac{[\sum_{i=1}^M n_i^2] - N}{N(N-1)}$$

N = nombre total de visites; n_i = nombre de visites au $i^{\text{ème}}$ médecin différent, $i = 1, 2 \dots M$; M = nombre de différents médecins visités à l'intérieur du temps de suivi.

Nous avons classé les individus en tertiles de continuité des soins médicaux (faible, moyen, élevé) à partir de l'indice de continuité des soins. Ceci est communément fait dans la littérature (5, 174, 176), car l'indice est spécifique à chaque population et devrait être catégorisé en fonction de sa linéarité avec la variable dépendante étudiée. Le choix des seuils aurait pu être fait selon la significativité clinique, mais il n'y a pas encore d'études de validation concernant les résultats de santé. En outre, Smedby et collaborateurs ont démontré que cette mesure est 1) la plus corrélée à tous les autres indicateurs de continuité des soins (136) et 2) la plus stable quand le nombre de visites aux médecins augmente (136). Enfin, Smedby et collaborateurs ont suggéré de considérer les patients ayant au moins deux visites pour avoir une mesure stable et valide de l'indice de continuité des soins (136), mais la plupart des auteurs ont considéré trois visites et plus (5, 174, 176).

Continuité des soins pharmaceutiques : la continuité des soins pharmaceutiques a été évaluée au cours de la première année après l'initiation du traitement antidiabétique.

Ont été considérés comme ayant une continuité des soins pharmaceutiques élevée, les individus de la cohorte pour lesquels toutes les réclamations (peu importe la classe thérapeutique) faites dans le cadre du RGAM ont été faites dans une seule pharmacie au cours de cette première année.

Hospitalisation : les individus ont été considérés hospitalisés s'ils avaient eu une première hospitalisation de toute cause, d'une durée d'au plus 20 jours et intervenue dans les 90 jours après l'initiation du traitement antidiabétique oral.

Variables dépendantes

Quatre indicateurs de qualité ont été mesurés au cours de la deuxième année après l'initiation du traitement ADO. Il s'agit de la persistance à prendre le traitement et l'observance (parmi ceux qui ont persisté) du traitement antidiabétique, l'utilisation d'un IECA/ARA 2 et l'utilisation d'un hypolipémiant.

Ont été considérés comme persistants à prendre le traitement antidiabétique, les patients qui avaient une réclamation pour un ADO dans une période incluant la date de deuxième anniversaire suivant l'initiation du traitement ADO (81). Pour les ADO, cette période est égale au nombre de jours d'approvisionnement de la plus récente réclamation avant la date du deuxième anniversaire (jour 730) plus un écart admissible d'approvisionnement de 0,5 fois le nombre de jours d'approvisionnement. Pour l'insuline, la période est celle couvrant 90 jours avant la date du deuxième anniversaire (212, 213). Les patients hospitalisés au jour 730 ont été considérés persistants s'ils avaient une réclamation pour un ADO ou de l'insuline dans la période antérieure à la date la plus récente de leur entrée à l'hôpital en suivant la même définition que pour la période incluant la date anniversaire. Le modèle anniversaire que nous avons choisi pour mesurer la persistance, contrairement au modèle des séquences de renouvellement et au modèle de renouvellement minimal, permet de mesurer l'observance (chez les persistants au bout de la deuxième année). Cela permet d'avoir une mesure de ces deux construits de l'adhésion au traitement (82).

L'observance du traitement antidiabétique a été évaluée chez les personnes qui persistaient à prendre leur traitement antidiabétique. Elle a été calculée à l'aide de la

proportion de jours couverts (PDC). La PDC est le nombre total de jours couverts soit par un ADO ou de l'insuline, divisé par le nombre de jours de la deuxième année après l'initiation du traitement ADO, c'est-à-dire 365. Pour les ADO, le nombre de jours d'approvisionnement a été dérivé directement de la base de données de la RAMQ. Comme l'utilisation de l'insuline peut varier sur une base quotidienne, le nombre de jours d'approvisionnement a été préalablement défini comme 90 pour toutes les réclamations d'insuline (212, 213). Comme les médicaments pris à l'hôpital ne sont pas enregistrés dans la base de données de la RAMQ, nous avons soustrait le nombre de jours passés à l'hôpital à la fois du numérateur et du dénominateur de la PDC. Les personnes ayant une PDC de 80 % ou plus ont été considérées observantes. La PDC est l'une des mesures les plus utilisées pour mesurer l'observance dans les bases de données administratives (82). Le seuil de 80 % a été utilisé dans les études précédemment publiées pour mesurer l'observance des ADO (213-216).

Les individus qui avaient au moins un jour couvert par une réclamation d'un IECA/ARA 2 ou d'un hypolipémiant dans la deuxième année après l'initiation du traitement ADO ont été considérés comme utilisateurs de ces médicaments. Cette mesure a déjà été utilisée dans les bases de données administratives pour mesurer l'exposition aux médicaments cardiovasculaires (29-31). Elle permet de maximiser la sensibilité, i.e., d'identifier une proportion élevée d'individus exposés.

Covariables

Les covariables ont été mesurées à l'initiation du traitement ADO et au cours de la première année suivant l'initiation du traitement ADO, dépendamment de la variable considérée. Elles ont été choisies en nous appuyant sur l'état des connaissances et en tenant compte des données disponibles dans les bases de données. Les caractéristiques des individus suivantes ont été mesurées à l'initiation du traitement ADO : sexe, âge, le type d'assuré (adhérents, prestataires de l'assistance-emploi, et les personnes âgées de 65 ans et plus). Les caractéristiques du traitement médicamenteux suivantes ont aussi été mesurées à l'initiation du traitement ADO. Il s'agit du type de thérapie initiale : monothérapie catégorisée en biguanide, sulfonyles, inhibiteurs de l'alphaglucosidase, thiazolidinediones, inhibiteurs de la

DPP4, insuline; polythérapie avec insuline ou non. Les caractéristiques de l'état de santé suivantes ont été mesurées au cours de la première année après l'initiation du traitement ADO. Il s'agit de : la présence de maladie cardiovasculaire et le nombre de médicaments de dénominations communes différentes réclamés. Enfin, nous avons mesuré au cours de la première année après l'initiation du traitement ADO les caractéristiques liées à l'utilisation des services de santé dont la survenue d'une hospitalisation pour une raison quelconque, le nombre de consultations médicales quelle qu'en soit la cause, le nombre de visites à la pharmacie et le nombre de différents médecins visités. L'année de calendrier de la première prescription d'ADO et la spécialité du médecin qui l'avait prescrit (endocrinologue, interniste, omnipraticien ou autre) ont été mesurées à l'initiation du traitement ADO.

Analyses statistiques

Les caractéristiques de la population ont été exprimées en proportions et moyennes. Les individus ont été décrits en fonction des variables d'exposition. Des analyses univariées (test t ou khi-carré) ont été utilisées pour comparer les caractéristiques des individus. Nous avons d'abord fait une régression logistique pour chaque indicateur de l'usage des médicaments. Nous avons fait ce choix afin de pouvoir comparer nos résultats à ceux d'études antérieures ayant aussi utilisé la régression logistique (88, 180, 181). Or, comme les rapports de cotes obtenus de la régression logistique surestiment les rapports de risque quand la prévalence des variables dépendantes dans la population d'étude dépasse 10% (217), ce qui est le cas dans notre population d'étude, nous avons fait une régression log-binomiale et une régression de poisson modifiée. Nous avons inclus dans les modèles toutes les variables potentiellement confondantes pertinentes à chaque étude. Les rapports de cotes et les rapports de prévalences ajustés ont été calculés avec leur IC à 95 %. La multicolinéarité a été évaluée en utilisant la procédure décrite par Belsley et collaborateurs (218). Le seuil de signification statistique qui a été considéré dans nos analyses est de 0,05. Les analyses ont été effectuées en utilisant le logiciel SAS dans sa version 9.4.

6 Chapitre 6: Effet de la continuité des soins médicaux sur la qualité de l'usage des médicaments chez les diabétiques de type 2.

Anara Richi Dossa, Jocelyne Moisan, Line Guénette, Sophie Lauzier, Jean-Pierre Grégoire

Cet article sera soumis pour publication dans le *Canadian Medical Association Journal* sous le titre suivant : «*Association between interpersonal continuity of care and medication persistence and compliance, and the use of guidelines-recommended drugs in type 2 diabetes*». La version présentée dans la thèse est différente de l'article final qui sera publié. Les différences entre les deux versions viendront des révisions des comités de lecture avant la publication.

6.1 Résumé de l'étude

Introduction: Nous avons évalué l'association entre la continuité des soins interpersonnelle (CDSI) et quatre indicateurs d'usage des médicaments.

Méthodes: Nous avons mené une étude de cohorte de nouveaux utilisateurs du traitement antidiabétique (TA) oral âgés de 18 ans et plus (n = 60 924). L'association entre la CDSI et les indicateurs d'usage des médicaments dans les deux années suivant l'entrée dans la cohorte a été estimée en conduisant une régression de poisson modifiée.

Résultats: Comparativement aux individus ayant une CDSI élevée, ceux ayant une CDSI intermédiaire et faible étaient moins susceptibles d'être persistants (rapport de prévalences ajusté [RPA] 0,97; intervalle de confiance à 95% [IC] 0,96-0,98/0,96; 0,95-0,96, respectivement) et observants de leur TA (0,98; IC 95% 0,97-0,99/0,95; 0,94-0,97, respectivement), et d'utiliser un hypolipémiant (0,97; IC 95% 0,96-0,98 et 0,96; 0,94-0,97, respectivement). La probabilité d'utiliser un IECA/ARA 2 ne différait pas selon le niveau de CDSI.

Interprétation: Une CDSI élevée était faiblement associée à la persistance et à l'observance du TA.

6.2 Abstract

Background: We sought to determine whether higher interpersonal continuity of care (ICoC) - defined as the ongoing relationship between a patient and an individual physician -is associated with drug use among individuals who initiated an oral antidiabetes drug (AD) treatment.

Methods: We conducted a cohort study of new users of oral AD aged ≥ 18 years ($n = 60,924$). Individuals were categorized according to tertiles of their ICoC index measured during the 1st year after oral AD initiation. Four indicators of drug use were assessed during the 2nd year: 1) persistence with AD, 2) compliance among those considered persistent, 3) use of an angiotensin-converting enzyme inhibitor or an angiotensin II receptor blocker (ACEi/ARB), and 4) use of a lipid-lowering drug. The association between ICoC and indicators of drug use was assessed using modified poisson regressions.

Results: Compared to individuals with a high ICoC, those with intermediate and low ICoC were less likely to be persistent (adjusted prevalence ratio (APR) 0.97, 95% confidence interval [CI] 0.96-0.98 and 0.96, 0.95-0.97, respectively) and compliant with their AD (APR 0.98, 95% CI 0.97-0.99 and 0.95, 0.94-0.97, respectively). The likelihood to use an ACEi/ARB did not differ depending on ICoC category. Compared to individuals with high ICoC, the likelihood to use a lipid-lowering drug was lower for those with intermediate and low ICoC (APR 0.96, 95% CI 0.97-0.98 and 0.96, 0.94-0.97, respectively).

Interpretation: A high ICoC was weakly associated with higher likelihood of use of drugs including AD persistence and compliance.

Key words: Continuity of care; Medication adherence; Drug use; Diabetes Mellitus, Type 2

6.3 Introduction

Interpersonal continuity of care (ICoC) refers to the ongoing relationship between a patient and an individual physician (1). ICoC is an important component of the quality of care and there is good evidence from a systematic review that a high ICoC is associated with decreased hospitalization and emergency department visits and improved patient satisfaction (144). To what extent a high ICoC is associated with a higher likelihood of optimal drug use is less clear.

Examples of relevant drug use pattern include persistence (consistently refilling prescriptions for the prescribed length of time) and compliance (taking the drug in accordance with the prescribed dosage and schedule) with treatment (28), and exposure to guidelines-recommended drugs. To our knowledge, the relationship between ICoC and some indicators of the optimal use of drugs has been assessed in nine studies (5, 88, 173-179). In seven of these studies (5, 88, 173-175, 177, 179), a positive relationship between ICoC and indicators was observed. For example, a high ICoC was associated with higher persistence with statins (177), higher compliance with oral antidiabetes drugs (AD)(5), statins (179) and drugs used in heart failure (175), and reduced exposure to potentially inappropriate drug combinations (5, 88, 174). These seven studies were however limited by the fact that their design was cross-sectional and do not provide information on the temporal relationship between ICoC and indicators of drug use. With respect to the two studies in which a positive association was not observed, in one, researchers did not find an association between ICoC and compliance with drugs used for chronic conditions (178) while in the other, ICoC was not associated with compliance with antihypertensive drugs and use of thiazides (176).

Type 2 diabetes is a chronic condition usually necessitating long-term use of drugs to control hyperglycemia, and for many patients, of drugs to prevent or to treat associated cardiovascular diseases (18). However, to a large extent the use of drugs in type 2 diabetes is not optimal. In one study conducted in the province of Quebec (Canada) by our team, it was observed that less than 79% of patients persisted with

the oral AD one year after initiation and among them, only 78% were compliant as they obtained drug supplies for at least 80% of days during the year (25). Results from other studies suggest that at least 40% of type 2 diabetes patients who should be exposed to cardioprotective angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin II receptor blockers (ACEi/ARB) (29-31) and lipid-lowering drugs (30, 31) according to guidelines do not fill such drugs.

As type 2 diabetes patients may have to consult many physicians during their therapeutic journey, we hypothesized that higher ICoC could have an impact on how of drugs are used. Therefore, we conducted a study aiming to assess the association between ICoC and four indicators of drug use among new users of oral AD: 1) persistence with AD; 2) compliance with AD among those considered persistent; 3) use of ACEi/ARB and 4) use of lipid-lowering drugs.

6.4 Methods

Study design and data sources

We conducted a cohort study among individuals insured by the Quebec Public drug plan using administrative data from the Quebec Health Insurance Board (*Régie de l'Assurance Maladie du Québec* [RAMQ]), the Quebec registry of hospital admissions (Med-Echo) and the Quebec Institute of Statistics (*Institut de la Statistique du Québec*, ISQ). The RAMQ databases contain information on individual characteristics (age, sex, guaranteed income supplement (GIS) status, public drug plan eligibility), their use of outpatient medical services (date, primary diagnosis and the identification number of the physician consulted), each drug claimed (drug identification, date, quantity supplied, number of days' supply, and the pharmacy identification number). Med-Echo is the source of data for hospital admissions (dates, primary and secondary diagnoses) while vital statistics were obtained from ISQ.

With a unique identifier, it is possible to link at individual level, the information contained in these databases. ICoC was measured during the first year while the

indicators of drug use were assessed in the second year of follow-up (Figure 6.1).

Population

We included all individuals aged 18 or more years who were dispensed an oral AD between Jan. 1, 2000 and Dec. 31, 2006 and who had been continuously eligible for the public drug plan throughout the entire year before the first claim registered on or after Jan. 1, 2000 (Figure 6.2). To ensure that we included only new users of oral AD, we excluded those who had received an oral AD or insulin in the 1-year period before the first claim.

We excluded people for whom we did not have a follow-up period of at least 730 days because they died or lost coverage to the public drug plan. This was done to allow the measurement of ICoC and indicators of optimal drug use in the first and the second year of follow-up, respectively. Next, to obtain a measurement of outpatient drug compliance over a period of at least 90 days, we excluded people who had 275 days or more of hospitalization in the first or in the second year after oral AD initiation. We also excluded those with no drug claim recorded in the database (irrespective of the pharmacological class) during the year after OAD initiation. Moreover, to ensure a valid measurement of ICoC, as recommended by Bice (135), we excluded individuals who had less than 3 or more than 50 outpatient visits in the 12 months after oral AD initiation. Lastly, for the assessment of the association between ICoC and the use of an ACEi/ARB and of a lipid-lowering drug, we excluded individuals aged less than 50 years at oral AD initiation. We did so since Canadian clinical guidelines available during the study period, consistently recommended those drugs to be taken by individuals with diabetes aged 50 years or more irrespective of blood pressure and blood lipid levels (61-63).

Variables

We measured ICoC with an index proposed by Bice (135). This index measures the extent to which patient ambulatory visits are dispersed among different physicians and takes into account the contribution of each physician in the continuity of the

patients care. This index, is calculated as follows: $= \frac{[\sum_{i=1}^M n_i^2] - N}{N(N-1)}$ (N= total number of outpatients visits; n_i = number of visits to i^{th} different physician; $i=1,2,\dots, M$; M= number of physicians within the follow-up time). The values of the index range from 0 to 1, 1 indicating the highest level of ICoC. Since index scores have no validated thresholds, we categorized ICoC in three categories (low, intermediate and high) using tertiles, as did previous researchers (5, 174, 176).

We assessed the four indicators of drug use during the second year after oral AD initiation. Patients were considered persistent with their AD treatment if they had any oral AD or insulin available 730 days after oral AD initiation based on the number of days supplied at the most recent dispensing before the second anniversary date plus a permissible gap of 0.5 times the days' supply for oral ADs. The number of oral AD days' supply was derived directly from the RAMQ database. As the use of insulin may vary on a daily basis, the number of days' supply was beforehand defined as 90 for all insulin claims (25, 212). Patients hospitalized on day 730 were considered persistent if they had filled any oral AD or insulin in the period prior to the date of their most recent hospital entry along the same lines as those defined above.

We measured compliance with AD among those who persisted with their treatment using the proportion of days covered (PDC) (219). The PDC was calculated as the total number of days covered by either any oral AD or insulin divided by the number of days in the second year after oral AD initiation i.e. 365. For oral ADs, the number of days' supply was derived directly from the RAMQ database and number of days' supply was beforehand defined as 90 for all insulin claims (212). As information on drugs taken in hospital is not recorded in Med-Echo, we removed the number of days spent in hospital from both the PDC numerator and denominator. Individuals with a PDC of 80% or more were considered compliant. It has been shown that a PDC < 80% predicts subsequent hospitalization in diabetes (220).

We considered patients who had at least one claim for an ACEi/ARB or a lipid-lowering drug (see Supplemental File 6.1) in the second year after oral AD initiation to use these drugs.

Covariates included socio-demographic, health and healthcare use characteristics, and those related to the first oral AD claim. We measured socio-demographic characteristics at oral AD initiation: age, sex and socioeconomic status (no/partial/maximum guaranteed income supplement or welfare). We assessed the presence of health-related and healthcare use variables in the first year after oral AD initiation. Health-related variables were conditions likely to affect treatment with ACEi/ARB (hypertension) and with lipid-lowering drugs (stroke, coronary artery disease and congestive heart failure). The presence of those conditions was confirmed by either an ambulatory or a hospital diagnosis (corresponding ICD-9 and ICD-10 codes are provided in Supplemental File 6.2). In addition, we considered the number of distinct drugs claimed as a co-morbidity indicator (221). Healthcare use variables included loyalty to a pharmacy (1; > 1 different pharmacies visited irrespective of the drug class) and number of hospitalizations for any cause. Characteristics related to the initial oral AD claim were the type of treatment, specialty of the initial prescriber and calendar year of oral AD initiation.

Statistical analysis

We conducted four generalized linear model with a log link and a Poisson working model (222) to assess the association between ICoC index and: 1) persistence with AD, 2) compliance with AD among those persistent, 3) use of an ACEi/ARB, and 4) use of a lipid-lowering drug. In the first and second regression analyses, potential confounders included age, sex, socioeconomic status, number of distinct drugs claimed, loyalty to a pharmacy, hospitalization for any cause, initial oral AD treatment type, calendar year of oral AD initiation and specialty of the initial oral AD prescriber. In addition to the above-mentioned variables, history of hypertension was included in the third regression analysis, and history of stroke, coronary artery disease and congestive heart failure in the fourth one. Adjusted odds ratios (APR) with their 95% confidence intervals (CI) were computed. We assessed multicollinearity using the procedure described by Belsley et al. (218).

We tested the sensitivity of our results to the 80% PDC threshold for compliance by

repeating the analysis using 70% and 90% as cut-off points. Analyses were performed using SAS, version 9.4 [SAS Institute Inc., Cary, NC, USA].

6.5 Results

There were a total of 60,924 people included in the initial cohort. Their characteristics are displayed in Table 6.1. The median ICoC value (first quartile [Q1]- third quartile [Q3]) was 0.14 (0.04-0.33).

A total of 49,007 (80.4%) patients were persistent with their AD treatment two years after oral AD initiation (Table 6.2). Compared to patients with high ICoC, those with intermediate and low ICoC were 3% and 4% less likely to be persistent with their AD, respectively (Table 6.3). Among persistent patients, 39,246 (80.1%) complied with their AD (Table 6.2). Compared to patients with high ICoC, those with intermediate and low ICoC were 2% and 5% less likely to be compliant with their AD, respectively (Table 6.3). Among the 52,769 patients aged 50 years or over, 35,019 (66.4%) used an ACEi/ARB while 34,981 (66.3%) used a lipid-lowering drug (Table 6.2). We did not observe a statistically significant difference in the likelihood of using an ACEi/ARB between individuals with high, intermediate and low ICoC (Table 6.3). On the other hand, compared to people with high ICoC, those with intermediate and low ICoC were 3% and 4% less likely to use a lipid-lowering drug respectively.

The association between ICoC and each of the four indicators was not sensitive to change in the PDC cut-off points (data not shown).

6.6 Discussion

One main result emerged from our study: as the ICoC decreases, individuals are less likely to persist and comply with their AD.

The decreased likelihood to persist and be compliant with AD as the ICoC decreases is in line with results observed in four studies conducted among users of oral ADs (5), statins (177, 179) and antihypertensive drugs (175). For example, compared to oral

ADs new users with low index of continuity of care, those with medium and high index were 1.8 fold and 3.4 fold more likely to have a one-year medication possession ratio $\geq 80\%$, respectively (5). In this study (5), authors conducted logistic regression analyses that overestimate the risk ratio when the prevalence of the outcome in the study population is more than 10% (222). By contrast, in our study, to obtain prevalence ratios, we conducted modified poisson regression analyses (222).

In contrast, our results are different from those observed in two studies, one conducted among people treated for multiple chronic diseases (178) and the other on people treated for hypertension (176). Kerse et al. did not observe an association between a lower ICoC and medication non-adherence. However, both ICoC and medication adherence were self-reported as opposed to being measured using administrative data as we did (178). Self-reported measures of adherence exhibit poor agreement with those based on pharmacy dispensing administrative data (223). In addition, adherence was assessed with no attempt to distinguish persistence and compliance from each other as we did (178). Likewise, Robles et al. found no association between ICoC and compliance with antihypertensive drugs as measured by a 1-year proportion of days covered $\geq 80\%$ (176). However, in this latter study, when excluding individuals who had been hospitalized or had a cardiovascular event, a statistically significant positive association was observed between higher levels of ICoC and compliance.

The decreased likelihood of persistence and compliance we have observed among individuals with lower ICoC suggests that the ICoC might have a positive effect on both their persistence and compliance with AD. Several elements from previous findings may lead to generating hypotheses explaining these associations. First, in a systematic review of articles that elicit patients preferences, patients reported that ICoC improves their physician knowledge about them, their ability to communicate their health issues, and leads to trust and confidence in their physician (146). In prior studies, better physician communication skills (224) and patients' trust in the provider (169, 225) were associated with self-reported medication adherence. Thus, it is likely

that these reported benefits of ICoC has an effect on persistence and compliance with AD.

However, our results suggest that new users of oral AD with a high ICoC are not more likely to be exposed to ACEi/ARB. Although to our knowledge this particular issue has never been assessed among patients on AD treatment, this finding is consistent with results reported by Robles et al. (176). They observed that the likelihood of using thiazides was not different between individuals with low, intermediate and high ICoC (176). People with a high ICoC score are those who consult few different physicians and therefore, they have a lower likelihood to consult specialists (e.g. cardiologists or internists) who are known to be more likely to prescribe guidelines-recommended drugs (103, 226). Indeed, in our study population patients who consulted a specialist (cardiologist or internist) in the year after oral AD initiation were more likely to be exposed to an ACEi/ARB than those who consulted only a general practitioner in the same period. By contrast, our results suggest that a high ICoC could translate into patients' higher likelihood of exposure to lipid-lowering drugs. However, as the strength of the association was very small, the clinical significance of this result is unclear.

Our study has some limitations. First, as we assumed that drugs claimed were all taken, we may have overestimated persistence and compliance with AD, and use of an ACEi/ARB or a lipid-lowering drug, thus leading to a non-differential misclassification with an effect estimate biased toward the null. Second, prescribing behaviors of physician could not be assessed as we had no data on prescribing. Therefore, it is difficult to determine to what extent the low proportion of patients exposed to ACEi/ARB and to lipid-lowering drugs is due to suboptimal prescribing or to primary non-adherence i.e. the fact that patients did not fill drugs prescribed by physicians. Indeed, the magnitude of primary non-adherence cannot be ignored as suggested by the findings of a community-based study conducted in the USA in which respectively 19.5% and 19.9%, of patients did not fill e-prescriptions of antihypertensive and lipid-lowering drugs in the year after a prescription was issued (79). In addition, the RAMQ databases lack information on psychosocial variables

(e.g. patient's perception of risk of disease and benefits of the treatment) that are likely to influence drug persistence and compliance (227). Therefore, we were not able to adjust effect estimates for those potential confounding variables. Moreover, to get a valid ICoC measure we had to exclude all members of the source cohort who had less than three physicians visits in the year where we assessed the continuity of care. To what extent these latter individuals are less sick or have not an as good access to a physician than those included in the study is unknown. We cannot predict the impact of this exclusion on our measures of associations. Finally, we assessed ICoC in the first year of treatment and drug use indicators in the year after. Therefore we cannot assume that the association we have observed between ICoC and drug use indicators would remain the same if drug use indicators were assessed in subsequent years.

There are many means to measure interpersonal continuity of care, all with different strengths and weaknesses (166). We chose the ICoC mainly because it takes into account the total number of physician visits, a core element to measure the dispersion of those visits. Although we assumed ICoC measures the interpersonal continuity of care, there is limited evidence to support this assertion (166). There is also no information about its clinical significance. Contrary to the sequential continuity index that measures what proportion of consecutive visits are with the same provider, the ICoC does not account for the order of care. This aspect of continuity is particularly important when considering the different needs of individuals regarding information transfer between providers (166). However, sequential continuity index does not take into account consistent providers if they are not seen in the same order within time.

Our study has also strengths. First, it was a real-life cohort study involving a large number of individuals. In addition, in the assessment of persistence and compliance with AD we took into account the use of insulin, which is an important component of the AD treatment. Failing to consider insulin use would have led us to underestimate persistence and compliance with AD. Finally, since we measured that ICoC in the first year after OAD initiation and drug use indicators in the second year, we were able to study their temporal relationship.

6.7 Conclusion

Prior studies have shown that individuals with a high ICoC as opposed to those with a low ICoC have a lower likelihood of hospitalization and emergency department visits, and a higher likelihood of patient satisfaction (228). Our results suggest that it may also be weakly associated with better persistence and compliance with the AD among individuals newly treated for type 2 diabetes. The association between ICoC and exposure of those patients to cardio-protective drugs remains however unclear and needs further investigation.

6.8 Acknowledgements

Conflict of interest statement: The Chair on adherence to treatments funded this study. The Chair was supported by the Laval University Foundation and through unrestricted grants from AstraZeneca Canada, Merck Canada, Sanofi Canada, Pfizer Canada and the *Prends soin de toi* Program.

Acknowledgment

The authors thank Eric Demers for his assistance in statistical analyses.

Table 6.1 Characteristics of patients at or in the year after oral antidiabetes drug initiation according to interpersonal continuity of care (ICoC) levels (N = 60,924)

Characteristics	Levels of ICoC						P-value
	High (0.25–1.00) N = 20,305		Intermediate (0.07-0.24) N = 19,898		Low (0.00-0.06) N = 20,721		
	N	%	N	%	N	%	
Sociodemographic variables							
Age in years (mean) (median) (Q1- Q3)	(64.2)	(67)	(65.1)	(67)	(65.0)	(67)	<0.0001*
		(57-74)		(58-74)		(57-74)	
Sex							0.031
Men	9,730	47.9	9,486	47.7	9,675	46.7	
Women	10,575	52.1	10,412	52.3	11,046	53.3	
Socio-economic status at oral antidiabetes drug initiation							<0.0001
No guaranteed income supplement (GIS)	10,921	53.8	10,645	53.5	10,477	50.6	
Partial GIS	4,936	24.3	5,108	25.7	5,473	26.4	
Welfare or maximum GIS	4,448	21.9	4,145	20.8	4,771	23.0	
Health-related variables †							
History of chronic conditions							
Hypertension							<0.0001
Yes	7,199	35.5	9,049	45.5	9,857	47.6	
No	13,106	64.5	10,849	54.5	10,864	52.4	
Stroke							<0.0001
Yes	555	2.7	1,302	6.5	1,894	9.1	
No	19,750	97.3	18,596	93.5	18,827	90.9	
Coronary artery disease							<0.0001
Yes	3,220	15.9	6,074	30.5	7,198	34.7	
No	17,085	84.1	13,824	69.5	13,523	65.3	
Congestive heart failure							<0.0001
Yes	1,132	5.6	2,576	12.9	3,319	16.0	
No	19,173	94.4	17,322	87.1	17,402	84.0	
Number of distinct drugs claimed (mean) (median) (Q1-Q3)	(10.5)	(10)	(13.0)	(12)	(13.3)	(12)	<0.0001*
		(7-13)		(9-16)		(9-17)	
Healthcare use variables ¶							
Loyalty to a pharmacy							<0.0001

Table 6.1 Characteristics of patients at or in the year after oral antidiabetes drug initiation according to interpersonal continuity of care (ICoC) levels (N = 60,924)

Characteristics	Levels of ICoC						P-value
	High (0.25–1.00) N = 20,305		Intermediate (0.07-0.24) N = 19,898		Low (0.00-0.06) N = 20,721		
	N	%	N	%	N	%	
Yes	12,118	59.7	10,767	54.1	11,092	53.5	
No	8,187	40.3	9,193	45.9	9,629	46.5	
Hospitalization for any cause							<0.0001
Yes	3,863	19.0	7,877	39.6	9,038	43.6	
No	16,442	81.0	12,021	60.4	11,683	56.4	
Initial oral AD related characteristics							
Initial oral AD treatment							<0.0001
Monotherapy with metformin	16,069	79.1	15,089	75.8	15,844	76.4	
Monotherapy with sulfonylurea	2,897	14.3	3,294	16.5	3,494	16.9	
Monotherapy with another oral AD	190	0.9	291	1.5	293	1.4	
Bitherapy	1,140	5.6	1,210	6.1	1,085	5.2	
Tri-quadri-and pentatherapy	9	0.1	14	0.1	5	0.1	
Initial oral antidiabetes drug prescriber							<0.0001
General practitioner	16,728	82.5	15,671	78.8	17,415	84.2	
Endocrinologist or internist	2,380	11.7	2,957	14.9	2,274	11.0	
Other	1,167	5.8	1,242	6.3	996	4.8	
Calendar year of oral antidiabetes drug initiation							<0.0001
2000	2,212	10.9	2,529	12.7	2,705	13.1	
2001	2,236	11.0	2,429	12.2	2,672	12.9	
2002	2,286	11.3	2,523	12.7	2,754	13.4	
2003	2,625	12.9	2,657	13.3	2,895	13.9	
2004	3,407	16.8	3,107	15.6	3,198	15.4	
2005	3,543	17.4	3,179	15.9	3,282	15.8	
2006	3,996	19.7	3,474	17.6	3,215	15.5	

* Chi-square test for proportions and Wilcoxon test for medians

† Variables measured in the 1st year following oral antidiabetes drug initiation (day of initiation and 365th day included)

Table 6.2 Frequency of persistence and compliance with antidiabetes drug treatment, of use of ACEi/ARB and of lipid-lowering drug according to levels of interpersonal continuity of care (ICoC)

Quality of drug use indicators*	Levels of ICoC		
	High <i>N in category</i> (N with the drug use indicator; %)	Intermediate <i>N in category</i> (N with the drug use indicator; %)	Low <i>N in category</i> (N with the drug use indicator; %)
Persistence with antidiabetes drug treatment among the 60,924 eligible individuals	20,305 (16,820; 82.8)	19,898 (15,886; 79.8)	20,721 (16,301; 78.7)
Compliance with antidiabetes drug treatment among the 49,007 individuals who were persistent	16,820 (13,592; 80.8)	15,886 (12,817; 80.7)	16,301 (12,837; 78.7)
Use of an ACEi/ARB among the 52,769 eligible individuals	17,560 (11,350; 64.6)	17,293 (11,641; 67.3)	17,916 (12,028; 67.1)
Use of a lipid-lowering drug among the 52,769 eligible individuals	17,560 (11,542; 65.7)	17,293 (11,523; 66.6)	17,916 (11,916; 66.5)

Abbreviations: ACEi/ARB, Angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin II receptor blockers.

* Indicators of optimal drug use were measured in the 2nd year after oral antidiabetes drug initiation

Table 6.3 Adjusted prevalence ratios (APR) and 95% confidence intervals (CI) of persistence and compliance with antidiabetes drug treatment, of use of ACEi/ARB, and of lipid-lowering drug according to levels of interpersonal continuity of care (ICoC)

Indicators of optimal drug use*	Levels of ICoC		
	High ICoC	Intermediate ICoC	Low ICoC
	APR	APR (95% CI)	APR (95% CI)
Persistence with antidiabetes drug treatment* among the 60,924 eligible individuals	1.00 [†]	0.97 [†] (0.96-0.98)	0.96 [†] (0.95-0.97)
Compliance with antidiabetes drug treatment* among the 49,007 individuals who were persistent	1.00 [†]	0.98 [†] (0.97-0.99)	0.95 [†] (0.94-0.97)
Use of an ACEi/ARB* among the 52,769 eligible individuals	1.00 [‡]	1.00 [‡] (0.99-1.02)	1.00 [‡] (0.98-1.01)
Use of lipid-lowering drug* among the 52,769 eligible individuals	1.00 [§]	0.97 [§] (0.96-0.98)	0.96 [§] (0.94-0.98)

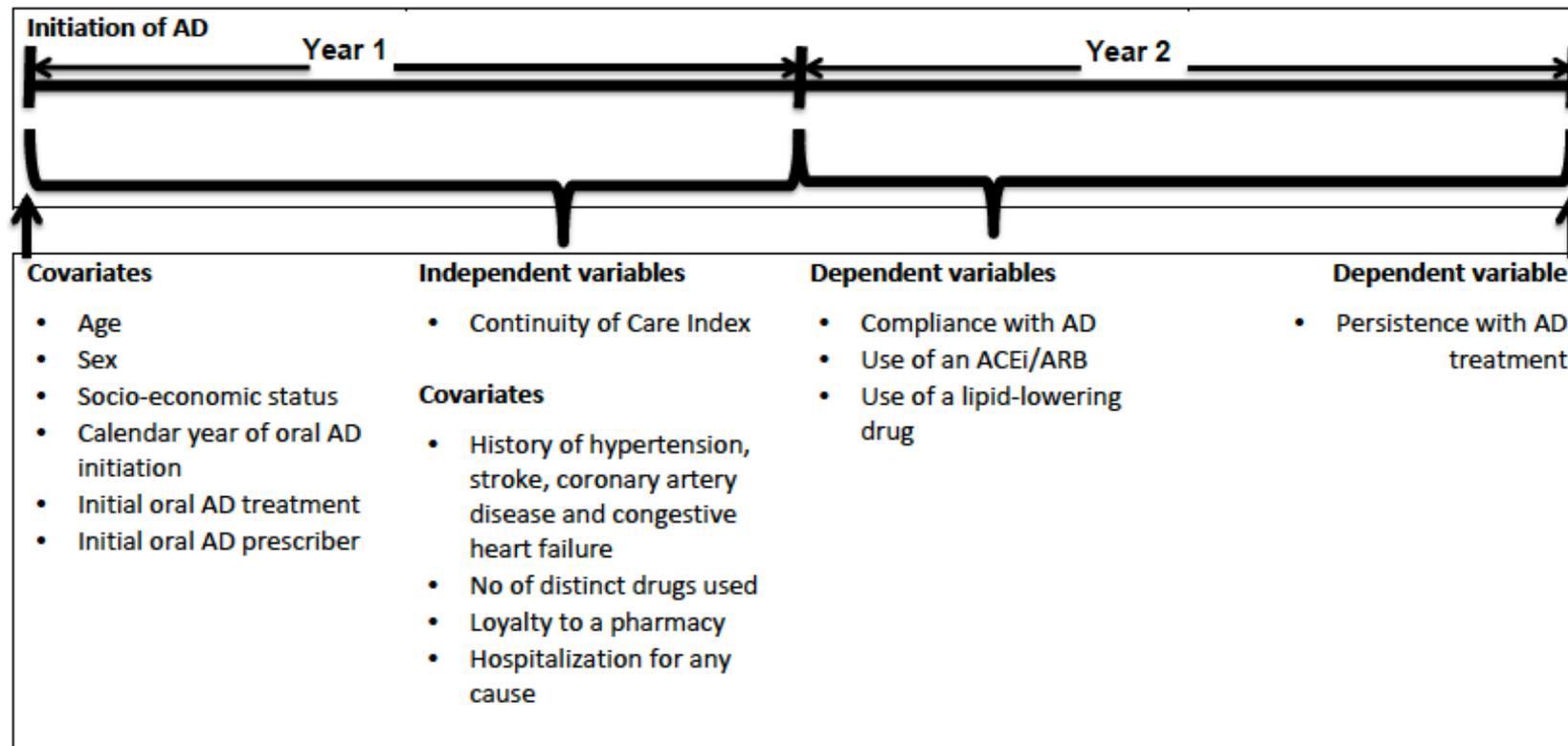
Abbreviations: ACEi/ARB, Angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin II receptor blockers

* Indicators of optimal drug use were measured in the 2nd year after oral antidiabetes drug initiation

[†] Adjusted for: age, sex and socioeconomic status at oral antidiabetes drug initiation, calendar year of oral antidiabetes drug initiation, number of distinct drugs used, hospitalization for any cause and loyalty to a pharmacy in the year following oral antidiabetes drug initiation, initial oral antidiabetes drug treatment and the initial oral antidiabetes drug prescriber.

[‡] Adjusted for: age, sex and socioeconomic status at oral antidiabetes drug initiation, calendar year of oral antidiabetes drug initiation, number of distinct drugs used, hospitalization for any cause and loyalty to a pharmacy in the year following antidiabetes drug initiation, initial antidiabetes drug treatment, the initial oral antidiabetes drug prescriber and history of hypertension.

[§] Adjusted for: age, sex and socioeconomic status at oral antidiabetes drug initiation, calendar year of oral antidiabetes drug initiation, number of distinct drugs used, hospitalization for any cause and loyalty to a pharmacy in the year following oral antidiabetes drug initiation, initial oral antidiabetes drug treatment, the initial oral antidiabetes drug prescriber, and history of stroke, coronary artery disease and congestive heart failure.



Abbreviations: AD, Antidiabetes drugs; ACEi/ARB, angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin II receptor blockers.

Figure 6.1 Study design and timeline for measurement of variables

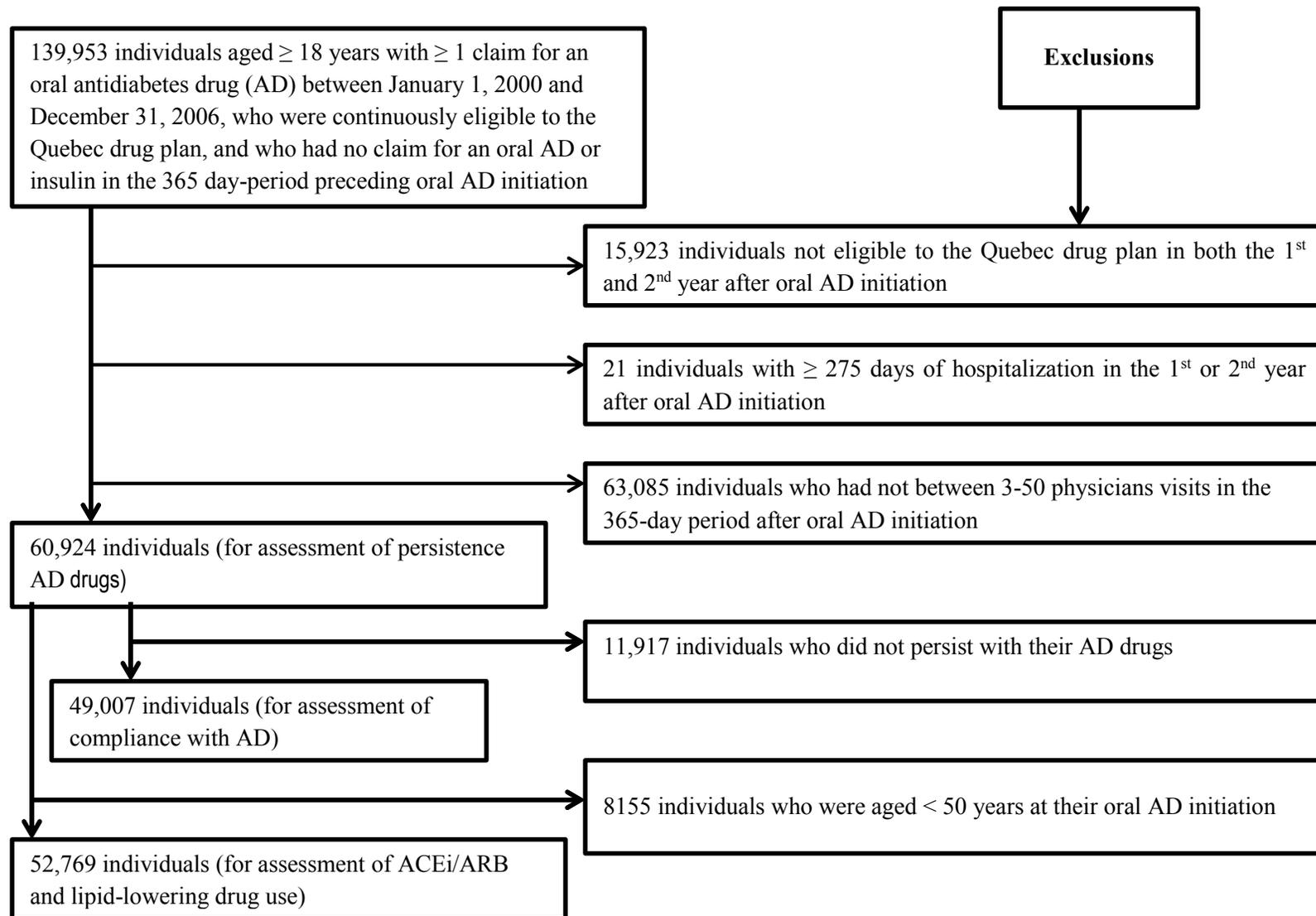


Figure 6.2 Selection of the study population

Supplemental file 6.1: Classification of drugs			
Therapeutic classes	Classes of drugs	Chemical entities	INN codes
Anti-hypertensive drugs	ACEi	Captopril	42071
		Enalapril	45476; 45572; 47025
		Ramipril	47079; 46216; 47655
		Lisinopril	45576; 47040
		Cilazapril	47056; 47320
		Fosinopril	47002
		Perindopril	47117; 46258
		Quinapril	45629; 47301; 47449
		Trandolapril	47250; 47440
		Benazepril	47049
	ARB	Candesartan	47309; 46529; 47412; 46760
		Valsartan	46418; 47259; 47369;
		Eprosartan	47389; 47534; 47532

Supplemental file 6.1: Classification of drugs			
		Irbesartan	46459; 47282; 47354
		Losartan	47135; 46284; 46441; 47207
		Telmisartan	47333; 46587; 47413;
		Olmesartan	47763; 47764
Lipid-lowering drugs	Statin	Atorvastatin	47232; 46355
		Fluvastatin	47083; 46240
		Lovastatin	45500
		Cerivastatin	47272; 46425
		Pravastatin	45570; 47169
		Rosuvastatin	46860
		Simvastatin	45564; 46584
		Amlodipin /atorvastatin	47609
		Pravastatine /acetylsalicylic acid	47595
		Niacin/lovastatin	47604
	Fibrates	Bezafibrate	47092
		Gemfibrozil	44879
		Fenofibrate	45574; 46575; 47373; 47366; 47596; 47754

Supplemental file 6.1: Classification of drugs			
		Clofibrate	02067
	Niacin and derivatives	Nicotinic acid	06487; 19089
		Niacin	47560; 46803; 47604; 06461; 33582
	Bile acid sequestrants	Cholestyramin	01989; 19089
		Colestipol	44905

Abbreviations : INN, International Non-proprietary Name; ACEi, Angiotensin-converting enzyme inhibitors; ARB, angiotensin II receptor blockers.

Supplemental file 6.2: Disease related ICD-9 and ICD-10 codes		
Diseases	ICD-9 codes	ICD-10 codes
Hypertension	401-405	I10-I13 and I15
Stroke	430-434, 436-438	I60-I64, G46
Coronary artery disease	411-414	I20-I25
Congestive heart failure	428, 440, 441	I50, I51, I67, I75, I27

Abbreviations : ICD-9, International Classification of Diseases 9th version; ICD-10, International Classification of Diseases 10th version.

7 Chapitre 7 : Effet de la continuité des soins pharmaceutiques sur la qualité de l'usage des médicaments chez les diabétiques de type 2.

Anara Richi Dossa, Jean-Pierre Grégoire, Sophie Lauzier, Line Guénette, Caroline Sirois, Jocelyne Moisan

L'article reproduit dans ce chapitre a été publié en juillet 2015 dans *Medicine* (Medicine 2015; 94(27) : e1082) sous le titre : «*Association Between Loyalty to Community Pharmacy and Medication Persistence and Compliance, and the Use of Guidelines-Recommended Drugs in Type 2 Diabetes*». Il est présenté dans sa version définitive publiée avec l'autorisation du journal. Cependant, en raison des règles de la faculté des études supérieures, le résumé en français diffère légèrement de la version définitive publiée. Comme nous avons publié les résultats de la régression logistique, les résultats de la régression de poisson modifiée ont été ajoutés en annexe. Ainsi, en utilisant le modèle de poisson avec un lien log (222), nous avons obtenu des résultats de forces d'association plus faibles que celles de la régression logistique (voir annexe A3).

7.1 Résumé de l'étude

Introduction : Nous avons mesuré l'association entre la loyauté à une pharmacie et quatre indicateurs d'usage des médicaments.

Méthode : Nous avons réalisé une étude de cohorte constituée de nouveaux utilisateurs d'un traitement antidiabétique (TA) oral âgés de 18 ans et plus. Une régression logistique a été conduite pour chaque indicateur d'usage des médicaments.

Résultats : Parmi les 124 009 individus inclus, 59,75% étaient considérés loyaux. Les individus non loyaux étaient moins susceptibles de persister à leur TA (rapport de cotes ajusté [RCA] : 0,89 ; intervalle de confiance à 95% [IC 95%] : 0,86-0,91), d'observer leur TA (RCA : 0,82 ; IC à 95% : 0,79-0,84), d'utiliser un IECA/ARA 2 (0,85; IC 95% : 0,83-0,88) ou un hypolipémiant (0,83 ; IC 95%: 0,80-0,85) que les loyaux.

Conclusion : Les résultats soulignent le rôle que des services pharmaceutiques continus pourraient avoir sur l'usage des médicaments des patients diabétiques de type 2.

7.2 Abstract

Background: Pharmacists record data on all drugs claimed and may build a personal relationship with their clients. We hypothesized that loyalty to a single pharmacy could be associated with drug use.

Objective: To assess the association between pharmacy loyalty and quality of drug use among individuals treated with oral antidiabetes drugs (OAD).

Research design: This is a cohort study using Quebec Health Insurance Board data. Associations were assessed using multivariable logistic regression.

Subjects: New OAD users, aged ≥ 18 years.

Measures: Individuals who filled all their prescription drugs in the same pharmacy during the first year of treatment were considered loyal. During year two of treatment we assessed four indicators of drug use: 1) persistence with antidiabetes treatment, 2) compliance with antidiabetes treatment among those considered persistent, 3) use of an angiotensin-converting enzyme inhibitor or of an angiotensin II receptor blocker (ACEi/ARB), and 4) use of a lipid-lowering drug.

Results: Of 124,009 individuals, 59.75% were identified as loyal. Non-loyal individuals were less likely to persist with their antidiabetes treatment (Adjusted odds ratio= 0.89; 95% CI: 0.86-0.91), to comply with their antidiabetes treatment (0.82; 0.79-0.84), to use an ACEi/ARB (0.85; 0.83-0.88) and to use a lipid-lowering drug (0.83; 0.80-0.85). Use decreased as the number of different pharmacies increased (linear contrast tests $< .001$).

Conclusions: Results underscore the important role pharmacists could play in helping their clients with chronic diseases to better manage their drug

treatments. Further research is needed to determine to what extent the positive effects associated with pharmacy loyalty are specifically due to pharmacists.

Key words: Community pharmacy services; Medication adherence; Patient compliance; Persistence; Continuity of care; Type 2 diabetes.

7.3 Introduction

Community pharmacists play a crucial role in optimizing their clients' drug therapy. However, to properly assess and deal with any drug therapy related problem they might detect, pharmacists need reliable and complete information on the prescribed drugs purchased. In Canada's Quebec province, pharmacists must maintain a pharmacy record for each client dispensed prescription drugs. These records include client information (name, address, birth date, known allergies, disease, etc.), plus the prescribed drugs purchased (drug name, dosage, number of authorized renewals, date of purchase, number of pills dispensed, number of days' supply, etc.). By putting this information to use, pharmacists can manage their clients' drug therapy. However, since these records are largely pharmacy-based, unless clients purchase all their drugs at the same pharmacy (loyal to one pharmacy only) pharmacists cannot detect drug therapy related problems and take action to optimally manage the whole drug therapy.

Instances of drug therapy related problems include non-persistence (not continuously refilling prescriptions for the prescribed length of time) and non-compliance (not taking the drug in accordance with the prescribed dosage and schedule) with treatment, and the absence of guideline-recommended treatments. To our knowledge, only three studies (88, 180, 181) have evaluated the association between pharmacy loyalty and quality of drug use. In the first study, the use of a single dispensing pharmacy was associated with a lowered likelihood of a potential inappropriate drug combination (88). Marcum et al. observed that those using multiple pharmacies had higher likelihood of non-compliance (defined as the proportion of days covered lesser than 0.80) and of potential drug-drug interaction (181). While Choudhry et al. observed, using that same definition of non-compliance, that it decreased as the number of pharmacy visits increased among statins and angiotensin-converting

enzyme inhibitors or angiotensin II receptor blockers (ACEi/ARB) users (180). However, the study populations were limited to seniors and did not examine important aspects of quality use of drugs, such as persistence with treatment and the use of guidelines-recommended drugs.

Type 2 diabetes is a chronic condition necessitating the long-term use of many drugs, notably an oral antidiabetes drug (OAD) or insulin and cardioprotective agents: ACEi/ARB and lipid-lowering drugs (63). Non-persistence and non-compliance with OAD treatment in Quebec province have been well described (25, 26). For example, researchers reported a 65% and 56% likelihood of persisting with the initial OAD over a 12-month period for patients initiated on metformin and sulfonylurea, respectively (26). Among new users of OAD, 38% would not persist or not comply (i.e. obtain drug supplies for at least 80% of the days) with their antidiabetes drug treatment during the first year of treatment (25). Furthermore, drug management of cardiovascular risks among patients taking an antidiabetes drug treatment is suboptimal (29, 30).

We hypothesized that pharmacy loyalty could be associated with a better quality of drug use (i.e. persistence and compliance with treatment and with exposure to guideline-recommended drugs), and that quality these indicators could decrease as the number of different pharmacies visited increases. Consequently, we conducted a study among new OAD users to assess the association between pharmacy loyalty and four quality indicators of drug use: persistence with antidiabetes drugs, compliance with antidiabetes drugs among those considered persistent, use of an ACEi/ARB and use of a lipid-lowering drug. In addition, we assessed the association between the number of different pharmacies visited and the same four quality indicators.

7.4 Methods

Study design

We conducted an inception cohort study. We assessed pharmacy loyalty and the number of different pharmacies visited during the first year after OAD initiation, and then we measured quality indicators of drug use in the second year. Figure 7.1 shows the study design and timeline representation of the variables measured.

Data sources

We used administrative data from Quebec's provincial health insurance agency (*Régie de l'assurance maladie du Québec* (RAMQ)). The provincial public health insurance plan covers all permanent residents of Quebec province for both medical services and hospitalizations. In addition, the public drug plan covers prescribed drugs for all residents aged 65 or more, residents without a private drug insurance group plan and all welfare recipients. Beneficiaries of the public drug plan represent 43% of the province's population (229). The RAMQ databases contain specifics on all beneficiaries and billing data from physicians and pharmacists. RAMQ also manages the Quebec hospitalization registry. In short, for each insured individual the RAMQ beneficiary database contains the beginning and end dates of eligibility for the public drug plan, age, sex, beneficiary type and date of death, if applicable. The physicians' billing database contains the dates of medical visits and the main reason (International Classification of Diseases (ICD) codes) for those visits. For each drug dispensed the pharmaceutical services database includes: prescription fill date, International Non-proprietary Name (INN) codes, plus dosage form, number of days' supply, and the anonymous identification number of the dispensing pharmacy. The RAMQ drug plan database is considered accurate for prescription drug claims (209). The hospitalization registry contains information on hospitalization: dates, length of stay, primary and secondary diagnoses (ICD-9 or ICD-10 codes).

Study population

We asked RAMQ to identify all individuals insured with the Quebec public drug plan, aged 18 or more, with at least one claim for an OAD recorded in the prescription claim database between January 1, 2000 and December 31, 2008 and who had been continuously eligible for the public drug plan throughout the entire

year before the first claim registered on or after January 1, 2000. RAMQ provided the data recorded in its databases pertaining to each of these individuals for the entire period beginning one year before the first OAD claim date (OAD initiation) on or after January 1, 2000, and continuing to December 31, 2008, or the date of loss of drug plan eligibility or death, whichever came first.

Using this information, we assembled a population that included only new OAD users with a minimum two-year follow-up (Figure 7.2). This enabled us to measure pharmacy loyalty and quality indicators of drug use for every individual in the first and second year of follow-up, respectively. Hence, we excluded all individuals with one or more claims of an OAD in the 1-year period before the OAD initiation date or after January 1, 2000; those whose first OAD claim was after December 31, 2006; those not eligible for the Quebec drug plan for the entire two-year period after OAD initiation; and those with no drug claim recorded in the database (irrespective of the pharmacological class) during the year after OAD initiation. The RAMQ database contains no records of drugs taken in the hospital, so, to ensure a valid measurement of compliance with drugs, we then excluded any individuals hospitalized for 275 or more days in the first or second year after OAD initiation. We did this because it was suggested that researchers use the expected number of days' supply covered by at least three claims to estimate drug use compliance (83). Since Quebec pharmacists supply most patients with their OADs for a 30-day period (26), this corresponds to approximately 90 days' supply. Finally, for the assessment of the association between pharmacy loyalty and use of an ACEi/ARB and use of a lipid-lowering drug, we also excluded individuals aged less than 50 years at OAD initiation. We did this because Canadian clinical guidelines available during the study period, consistently recommended that individuals with diabetes, aged 50 years or more, take those drugs (61-63).

Independent variables

Pharmacy loyalty during the first year after OAD initiation was assessed using two independent variables. First, individuals who filled all their prescriptions, irrespective of the drug class, at the same pharmacy were considered loyal. Second, we classed

individuals in four categories (1, 2, 3, 4-23 pharmacies) according to the number of different pharmacies where they filled drugs.

Quality Drug use indicators

During the second year after OAD initiation we assessed the four quality indicators: persistence and compliance (among those who persisted) with antidiabetes drug treatment, use of an ACEi/ARB and use of a lipid-lowering drug.

Patients were deemed persistent with their antidiabetes drug treatment two years after initiation, if they had filled any OAD or insulin in the OAD initiation second year anniversary period. For any OAD, we defined this period as equal to the number of days supplied at the most recent dispensing before the second anniversary date (day 730) plus a permissible gap of 0.5 times the days' supply. For insulin, the second year anniversary refill period was the 90-day period before the second anniversary date (25, 212). Patients hospitalized at day 730 were considered persistent if they had filled any OAD or insulin in the period before the date of their most recent hospital entry, similar to those defined for the second-year anniversary period.

We used proportion of days covered (PDC) to assess compliance with antidiabetes drugs among the individuals persisting with their treatment. The PDC is the total number of days covered by either any OAD or insulin, divided by the number of days in the second year after OAD initiation, i.e. 365. For OADs, the number of days' supply was derived directly from the RAMQ database. Since insulin use may vary on a daily basis, the number of days' supply was defined beforehand as 90 for all insulin prescriptions dispensed (25, 212). Drugs taken in hospital are not recorded in the RAMQ database, so we removed the number of days spent in hospital from both the PDC numerator and denominator. Individuals with a PDC of 80% or more were deemed compliant. Previously published studies have used the 80% threshold to measure compliance with OADs (25, 214, 215).

Individuals supplied an ACEi/ARB or a lipid-lowering drug for at least one day in the second year after OAD initiation, were regarded as taking these drugs. Table, supplemental digital content 7.1 shows the INN codes used to classify the drugs.

Potential confounding variables

Besides calendar year of OAD initiation, potential confounders also included socio-demographic, health-related and healthcare use variables. We assessed socio-demographic characteristics at OAD initiation date (age (continuous), sex and beneficiary type (no/partial/maximum guaranteed income supplement) as an indicator of socio-economic status). In the first year after OAD initiation we looked for the presence of certain health-related variables and healthcare use variables: history of hypertension, stroke, coronary artery disease and congestive heart failure (see table, supplemental digital content 7.2 for the corresponding ICD-9 and ICD-10 codes), number of different drugs used as an indicator of comorbidity (221), number of physician visits, hospitalization for any cause, and the provision of antidiabetes drugs or ACEi/ARB or lipid-lowering drugs on a weekly basis. In Quebec province, several pharmacies offer their clientele the possibility of having drugs dispensed for seven days in pill organizers, instead of the usual 30 days provision. This practice may affect both pharmacy loyalty and the quality of drugs use. In our study, if individuals claimed $\geq 80\%$ of their antidiabetes drugs or ACEi/ARB or lipid-lowering drugs for 7-day periods in the year following OAD initiation, they were considered to be supplied their drugs on a weekly basis.

Statistical analysis

Frequency distributions described the study population's characteristics at OAD initiation and throughout the following year. We also calculated the proportion of loyal individuals according to each quality indicator. We conducted four multivariable logistic regression analyses for the association between pharmacy loyalty and: 1) persistence with antidiabetes drug treatment, 2) compliance with antidiabetes drugs, 3) use of an ACEi/ARB, and 4) use of a lipid-lowering drug. In the first and second logistic regression analyses, potential confounders included:

calendar year of OAD initiation, age (continuous variable), sex, beneficiary type, number of different drugs used, number of physician visits, hospitalization for any cause and provision of drugs on a weekly basis. In the third analysis, besides these variables we also included history of hypertension, and in the fourth analysis, history of stroke, coronary artery disease and congestive heart failure. We did so because hypertension is a condition for which the use of ACEi/ARB is recommended, while lipid-lowering drugs are recommended to patients suffering from stroke, coronary artery disease and congestive heart failure. Multicollinearity was assessed using the procedure described by Belsley et al (218). We also computed adjusted odds ratios (AOR) with their 95% confidence intervals (CI).

Similar analyses took place to assess the association between the number of different pharmacies visited and the four quality indicators. We also did a linear contrast test for all quality indicators to determine whether there was a significant trend effect with the increase in the number of different pharmacies visited.

We tested the sensitivity of our results to the 80% PDC threshold for compliance by repeating the analysis using 70% and 90% as cut-off points. Analyses were performed using SAS, version 9.3 [SAS Institute Inc., Cary, NC, USA].

Ethical considerations

To guarantee anonymity, RAMQ assigned each individual a unique encrypted number. The *Commission d'accès à l'information du Québec* gave approval for RAMQ to send us the data. The research ethics committee of the *CHU de Québec* approved the study.

7.5 Results

Of the 124,009 individuals comprising our study population (Figure 7.2), 74,098 (59.8%) were deemed loyal to a single pharmacy. Of those remaining, 33,754 (27.2%), 10,860 (8.8%) and 5,297 (4.3%) filled drugs in two, three and four to 23 pharmacies, respectively. Of the individuals who filled drugs in two pharmacies, 11,398 (33.8%) filled only one prescription in the second pharmacy, 9,231 (27.4%)

switched definitely to the second and 9,648 (28.6%) went back and forth between the two. Since 3,477 (10.3%) of the 33,754 individuals filled their last prescription of the first year in the second pharmacy we could reach no conclusion concerning their pharmacy-visiting pattern. Table 7.1 gives the study population characteristics according to pharmacy loyalty.

In total, 100,216 (80.8%) individuals were persistent with their antidiabetes drug treatment two years after OAD initiation (Table 7.2). Individuals not loyal to a single pharmacy were 11% less likely to be persistent. Among the persistent individuals, 78,321 (78.2%) were compliant with antidiabetes drugs during their second year of treatment. Individuals not loyal to a single pharmacy were 18% less likely to be compliant. Of the 107,133 individuals included in the ACEi/ARB and lipid-lowering drug use analyses, 64.1% and 63.7% used an ACEi/ARB and a lipid-lowering drug, respectively. Individuals not loyal to a single pharmacy were 15% less likely to use an ACEi/ARB and 17% less likely to use a lipid-lowering drug in the second year after OAD treatment initiation.

Compared to loyal individuals, those who visited two, three, and four to 23 different pharmacies were 8%, 17% and 20% less likely to be persistent with their antidiabetes drug treatment two years after OAD initiation, respectively (Table 7.3). Of those who persisted, individuals who visited two, three, and four to 23 different pharmacies were 12%, 27% and 35% less likely respectively, than loyal individuals to be compliant with their antidiabetes drugs. Compared to loyal individuals, those who visited two, three, and four to 23 different pharmacies were also 12%, 17% and 26% less likely respectively to use an ACEi/ARB and 15%, 22% and 32% less likely to use a lipid-lowering drug. The trend of a decrease in quality with an increase in the number of pharmacies was statistically significant (linear contrast test for all quality indicators was $< .001$).

Since the prevalence of the quality indicators was high, we carried out four log-binomial regression analyses (217), in addition to the four logistic regression analyses. The associations observed between pharmacy loyalty and the four quality indicators remained unchanged in effect, size and statistical significance (data not

shown). Similarly, associations were not sensitive to the cut-off point's variation for PDC (data not shown).

7.6 Discussion

Two major findings emerged from this study: individuals loyal to a single pharmacy were more likely to have better quality indicators of drug use and, for all indicators, the quality decreased with the increase in number of pharmacies where drugs were filled.

We found that non-loyal individuals were less likely to be persistent with antidiabetes drugs and non-loyal persistent individuals were less likely to be compliant with antidiabetes drugs than loyal individuals. As far as we knew, the association between pharmacy loyalty and persistence with treatment had never been assessed. Our findings are however, consistent with a recent study in which elderly beneficiaries of Medicare Part D who used a single pharmacy had 7% to 24% higher odds of being covered for $\geq 80\%$ of the days in a year with biguanides, sulfonylureas, thiazolidinediones, and dipeptidyl peptidase-IV inhibitors (181). Our findings are also consistent with results from a study using data from a United States Pharmacy Benefit Manager, in which each additional pharmacy visited by patients was associated with a 1.6% and 2.0% decrease in the proportion of days covered in a year by a statin and an ACEi/ARB, respectively (180). In a recent systematic review of pharmacy services interventions on adherence, Jalal et al (230) concluded that patient education by pharmacists and telephone contact had a statistically significant positive effect on medication adherence. Our results suggest this could be facilitated when patients fill their drugs in the same pharmacy.

We observed that non-loyal individuals were less likely to use an ACEi/ARB and a lipid-lowering drug; a finding consistent with findings of two previous studies in which individuals who obtained all their drugs in a single pharmacy had a lower risk of receiving a potential inappropriate drug combination (88) and of a potential drug-drug interaction (181). We believe our study is the first to investigate the effect of loyalty to a pharmacy on the use of guidelines-recommended drugs. This result is also

in line with our hypothesis that with comprehensive information available, pharmacists might also detect drug-related problems of non-exposure to guidelines-recommended drugs, and suggests that pharmacists might intervene to resolve said problems, e.g. by discussion with prescribers.

This study has some limitations. First, we assumed that all drugs claimed were taken, which may have led to overestimation of persistence and compliance. This non-differential misclassification could have biased the effect estimates toward the null. Second, we assessed pharmacy loyalty in the first year of treatment and quality indicators in the year after. Therefore we cannot assume that the association we have observed between pharmacy loyalty and drug use quality would remain the same if quality indicators were assessed in subsequent years. We also assumed there was no information sharing between pharmacies. However, this is not always the case in the province of Quebec. For example, at the client's request, pharmacists may transfer the pharmacy record to another pharmacy. Moreover, in pharmacies affiliated with one of Quebec's pharmacy chains, client records are chain-based rather than pharmacy-based. We had no way to identify individuals whose record was transferred to another pharmacy, nor those individuals who filled their drugs in more than one pharmacy of a pharmacy chain with shared records. Nonetheless, despite the fact that some pharmacists had the information available on drugs that their "non-loyal" clients had filled elsewhere, we still observed an association between pharmacy loyalty and better quality of drug use. This tends to suggest that better quality of drug use might to some extent be due to the quality of the personal relationships that pharmacists were able to develop with the clients who filled all their drugs in their pharmacy. Next, our results apply only to the population covered by the RAMQ public drug plan. However, our results are likely to be generalizable to jurisdictions sharing, on one hand, similar guidelines for the treatment of type 2 diabetes and, on the other hand, a similar organization of pharmacy practice and similar public drug program.

Our study also has strengths. First, it involved a great number of patients insured under the provincial drug benefit plan and who initiated an OAD between 2000 and 2006. Furthermore, the group includes all seniors in the general population, providing

population-based data for this age group. Second, ours is a real-life study that took into account that some individuals change medication patterns (OAD to another OAD or insulin). Moreover, we took the use of insulin into account when we assessed persistence and compliance. Insulin remains an important component of the treatment for individuals with diabetes and failure to consider its use would have led us to underestimate persistence and compliance with all antidiabetes drugs. Third, contrary to previous studies that were cross-sectional (88, 181), loyalty to pharmacy was defined before measuring quality indicators in order to ensure its anteriority.

The positive association between pharmacy loyalty and persistence and compliance with antidiabetes drugs and with guidelines-recommended drugs underscores the important role pharmacists could play in helping their clients with chronic diseases to better manage their drug treatments. However, only further research can determine to what extent the positive effects associated with pharmacy loyalty are specifically due to pharmacists, and not due to other factors such as convenience (e.g., people use the same pharmacy simply because the location is convenient).

7.7 Acknowledgments

The authors thank Eric Demers for statistical analyses and Joanne Vidal for editing the manuscript. These persons gave permission to be named.

Table 7.1 Characteristics of patients at oral antidiabetes drug initiation or in the year after, according to pharmacy loyalty (N = 124,009)

Characteristics	Pharmacy loyalty				P-Value*
	Yes		No		
	N	%	N	%	
Calendar year of oral antidiabetes drug (OAD) initiation					
2000	9,264	12.5	6,926	13.9	< .001
2001	9,452	12.8	6,714	13.4	
2002	9,562	12.9	7,013	14.1	
2003	9,890	13.4	6,869	13.8	
2004	11,781	15.9	7,607	15.2	
2005	11,839	16.0	7,324	14.7	
2006	12,310	16.6	7,458	14.9	
Socio-demographics at OAD initiation					
Median age in years (interquartile range Q1- Q3)	67	(58-74)	66	(55-73)	< .001
Sex					< .001
Men	35,872	48.4	23,383	46.8	
Women	38,226	51.6	26,528	53.2	
Beneficiary type					< .001
No guaranteed income supplement (GIS)	40,770	55.0	27,153	54.4	
Partial GIS	18,730	25.3	11,528	23.1	
Welfare or maximum GIS	14,598	19.7	11,230	22.5	
Health-related variables in the year following OAD initiation ‡					
Chronic conditions					
Hypertension					< .001
Yes	26,290	35.5	18,335	36.7	
No	47,808	64.5	31,576	63.3	
Chronic kidney disease					.03
Yes	1,234	1.7	911	1.8	

Table 7.1 Characteristics of patients at oral antidiabetes drug initiation or in the year after, according to pharmacy loyalty (N = 124,009)

Characteristics	Pharmacy loyalty				P-Value*
	Yes		No		
	N	%	N	%	
No	72,864	98.3	49,000	98.2	
Stroke					< .001
Yes	2,615	3.5	2,039	4.1	
No	71,483	96.5	47,872	95.9	
Coronary artery disease					< .001
Yes	13,064	17.6	9,188	18.4	
No	61,034	82.4	40,723	81.6	
Congestive heart failure					< .001
Yes	4,885	6.6	3,649	7.3	
No	69,213	93.4	46,262	92.7	
Median number of different drugs used (Q1-Q3)	9	(6-12)	10	(7-14)	< .001
Healthcare use variables in the year following OAD initiation †					
Drugs provided on a weekly basis in the year after OAD initiation‡					.14
Yes	3,637	4.9	2,543	5.1	
No	70,461	95.1	47,368	94.9	
Number of physician visits					< .001
0	21,772	29.4	11,448	22.9	
1-3	24,525	33.1	15,470	31.0	
4-6	12,178	16.4	8,621	17.3	
7-9	6,484	8.8	5,210	10.4	
≥ 10	9,139	12.3	9,162	18.4	
Hospitalization for any cause					< .001

Table 7.1 Characteristics of patients at oral antidiabetes drug initiation or in the year after, according to pharmacy loyalty (N = 124,009)

Characteristics	Pharmacy loyalty				P-Value*
	Yes		No		
	N	%	N	%	
Yes	13,096	17.7	11,491	23.0	
No	61,002	82.3	38,420	77.0	

* χ^2 test for proportions and Wilcoxon test for medians.

† Variables measured in the first year following oral antidiabetes drug initiation (day of initiation and 365th day included).

‡ $\geq 80\%$ of antidiabetes drugs or ACEi/ARB or lipid-lowering drugs claimed for periods of 7 days.

Table 7.2 Quality indicators of drug use in the second year following antidiabetes drug treatment initiation according to pharmacy loyalty in the first year following this initiation

Quality indicators	Pharmacy loyalty		Crude odds ratios	95% Confidence intervals	Adjusted odds ratios	95% Confidence intervals
	No N (%)	Yes {reference} N (%)				
Persistence with antidiabetes drug treatment N = 124,009	39,618 (39.5)	60,598 (60.5)	0.86	0.83-0.88	0.89*	0.86-0.91
Compliance with antidiabetes drug treatment among those who persist N = 100,216	30,251 (38.6)	48,070 (61.4)	0.84	0.82-0.87	0.82*	0.79-0.84
Use of an ACEi/ARB N = 107,133	26,117 (38.0)	42,534 (62.0)	0.91	0.88-0.93	0.85 [†]	0.83-0.88
Use of a lipid-lowering drug N = 107,133	25,733 (37.7)	42,471 (62.3)	0.88	0.85-0.90	0.83 [‡]	0.80-0.85

Abbreviations: ACEi/ARB, angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin II receptor blockers.

* Adjusted for age, sex and beneficiary type at oral antidiabetes drug (OAD) initiation, calendar year of OAD initiation, and number of different drugs used, hospitalization for any cause, number of physician visits, and provision of drugs on a weekly basis in the year following OAD initiation.

[†]Adjusted for age, sex and beneficiary type at OAD initiation, calendar year of OAD initiation, and number of different drugs used, hospitalization for any cause, number of physician visits, diagnosis of hypertension, and provision of drugs on a weekly basis in the year following OAD initiation.

[‡] Adjusted for age, sex and beneficiary type at OAD initiation, calendar year of OAD initiation, and number of different drugs used, hospitalization for any cause, number of physician visits and diagnosis of stroke, coronary artery disease and congestive heart failure, and provision of drugs on a weekly basis in the year following OAD initiation.

Table 7.3 Quality indicators of drug use in the second year following antidiabetes drug treatment initiation according to the number of different pharmacies visited in the first year following this initiation

Quality indicators	Number of pharmacies visited in the first year following oral antidiabetes drug (AOD) initiation							
	Loyal		Non-loyal					
	1 (reference)		2		3		4-23	
	N (%)	AOR Adjusted odds ratios	N (%)	Adjusted odds ratios (95% Confidence intervals)	N (%)	Adjusted odds ratios (95% Confidence intervals)	N (%)	Adjusted odds ratios (95% Confidence intervals)
Persistence with antidiabetes drug treatment N= 124,009	60,598 (60.5)	1.00	27,096 (27.0)	0.92* (0.89-0.96)	8,468 (8.4)	0.83* (0.79-0.87)	4,054 (4.1)	0.80* (0.74-0.85)
Compliance with antidiabetes drug treatment N=100,216	48,070 (61.4)	1.00	21,011 (26.8)	0.88* (0.85-0.91)	6,306 (8.0)	0.73* (0.69-0.77)	2,934 (3.8)	0.65* (0.60-0.70)
Use of an ACEi/ARB N=10713 ¹	42,534 (62.0)	1.00	18,220 (26.5)	0.88 [†] (0.86-0.91)	5,538 (8.1)	0.83 [†] (0.79-0.87)	2,359 (3.4)	0.74 [†] (0.69-0.79)
Use of a lipid-lowering drug N=107133	42,471 (62.3)	1.00	17,981 (26.4)	0.85 [‡] (0.82-0.87)	5,429 (8.0)	0.78 [‡] (0.74-0.81)	2,323 (3.4)	0.68 [‡] (0.63-0.73)

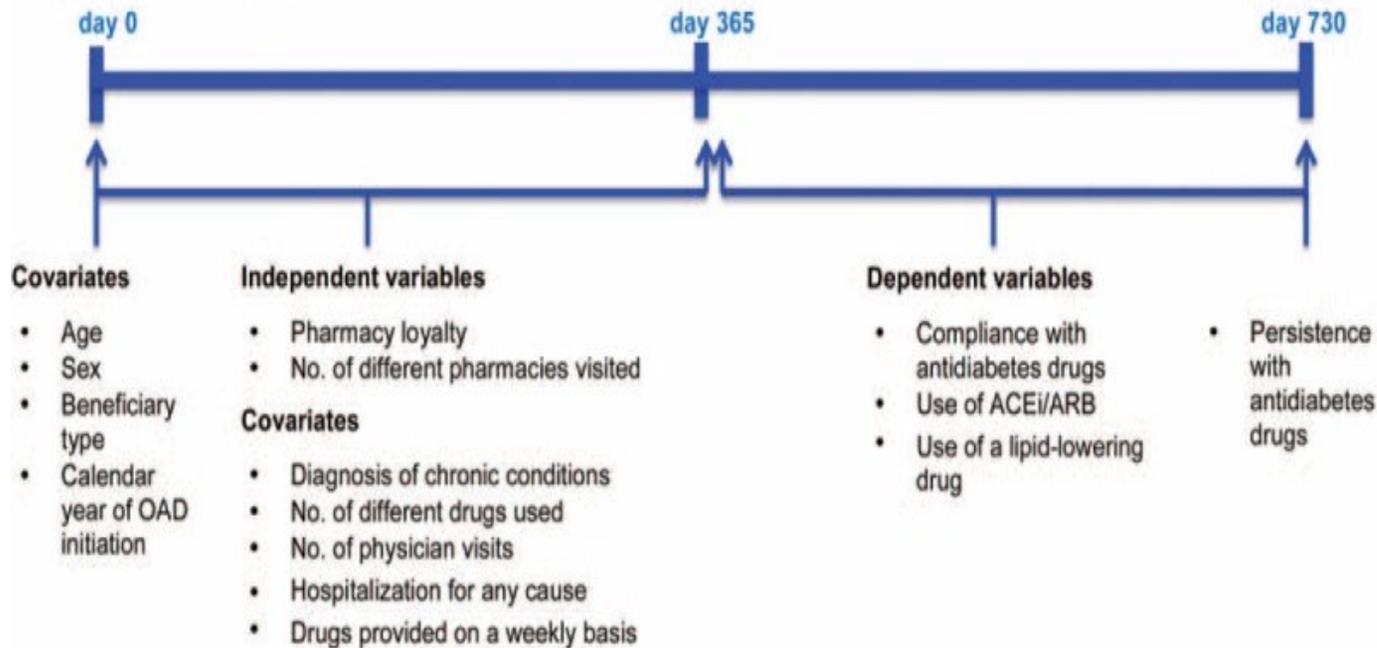
Abbreviations: ACEi/ARB, Angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin II receptor blockers.

* Adjusted for age, sex and beneficiary type at oral antidiabetes drug (OAD) initiation, calendar year of OAD initiation, and number of different drugs used, hospitalization for any cause and number of physician visits, and provision of drugs on a weekly basis in the year following OAD initiation.

[†] Adjusted for age, sex and beneficiary type at OAD initiation, calendar year of OAD initiation, and number of different drugs used, hospitalization for any cause, number of physician visits, diagnosis of hypertension, and provision of drugs on a weekly basis in the year following OAD initiation.

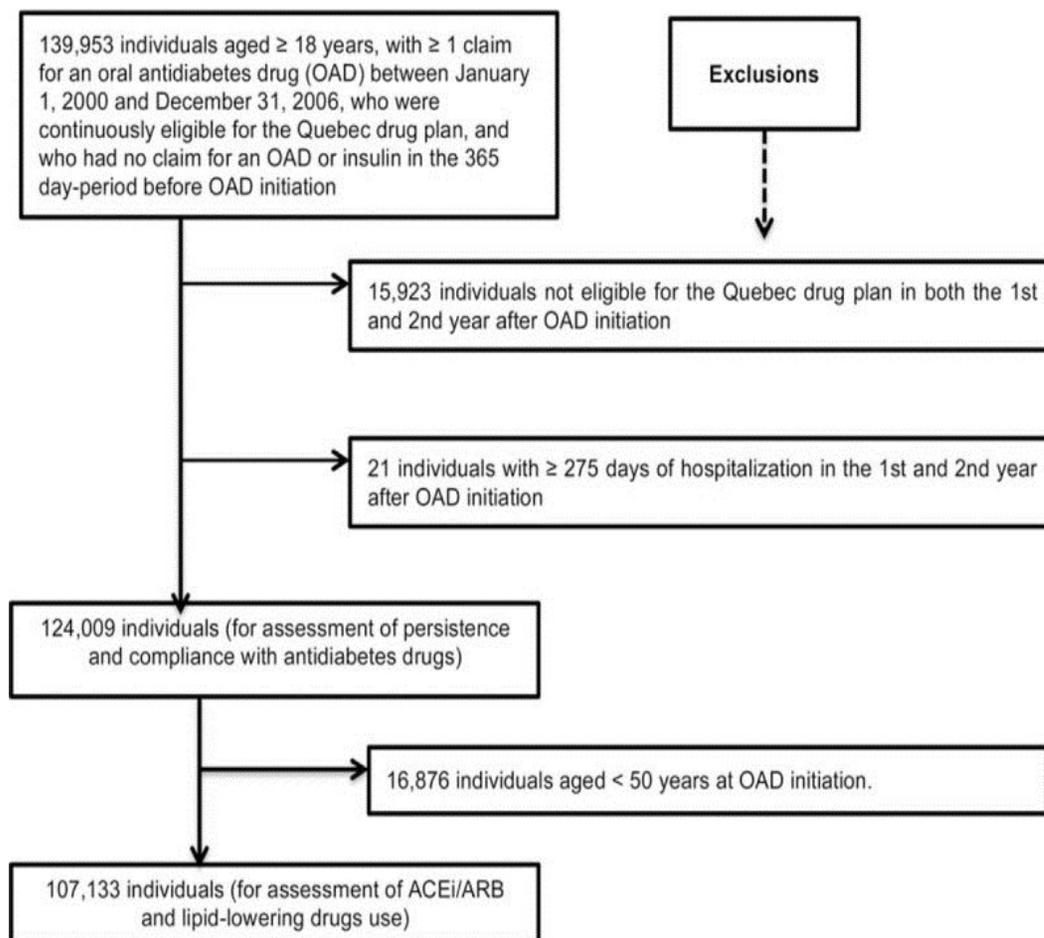
[‡] Adjusted for age, sex and beneficiary type at OAD initiation, calendar year of OAD initiation, and number of different drugs used, hospitalization for any cause, number of physician visits and diagnosis of stroke, coronary artery disease and congestive heart failure, and provision of drugs on a weekly basis in the year following OAD initiation.

Oral antidiabetes drug (OAD) treatment initiation



Abbreviations: ACEi/ARB, angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin II receptor blockers; OAD, oral antidiabetes drug.

Figure 7.1 Study design and timeline representation of variables measured.



Abbreviations: ACEi/ARB, angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin II receptor blockers; OAD, oral antidiabetes drug.

Figure 7.2 Selection of the study population.

Supplemental digital content 7.1: Classification of drugs			
Therapeutic classes	Classes of drugs	Chemical entities	INN codes
Anti-hypertensive drugs	ACEi	Captopril	42071
		Enalapril	45476; 45572; 47025
		Ramipril	47079; 46216; 47655
		Lisinopril	45576; 47040
		Cilazapril	47056; 47320
		Fosinopril	47002
		Perindopril	47117; 46258
		Quinapril	45629; 47301; 47449
		Trandolapril	47250; 47440
	Benazepril	47049	
	ARB	Candesartan	47309; 46529; 47412; 46760
		Valsartan	46418; 47259; 47369;
		Eprosartan	47389; 47534; 47532
		Irbesartan	46459; 47282; 47354
		Losartan	47135; 46284; 46441; 47207
		Telmisartan	47333; 46587; 47413;
		Olmesartan	47763; 47764
	Lipid-lowering drugs	Statin	Atorvastatin
Fluvastatin			47083; 46240
Lovastatin			45500
Cerivastatin			47272; 46425
Pravastatin			45570; 47169
Rosuvastatin			46860

Supplemental digital content 7.1: Classification of drugs			
		Simvastatin	45564; 46584
		Amlodipin /atorvastatin	47609
		Pravastatine /acetylsalicylic acid	47595
		Niacin/lovastatin	47604
	Fibrates	Bezafibrate	47092
		Gemfibrozil	44879
		Fenofibrate	45574; 46575; 47373; 47366; 47596; 47754
		Clofibrate	02067
	Niacin and derivatives	Nicotinic acid	06487; 19089
		Niacin	47560; 46803; 47604; 06461; 33582
	Bile acid sequestrants	Cholestyramin	01989; 19089
		Colestipol	44905

Abbreviations: INN, International Non-proprietary Name; ACEi, Angiotensin-converting enzyme inhibitors; ARB, angiotensin II receptor blockers.

Supplemental digital content 7.2: Disease related ICD-9 and ICD-10 codes		
Diseases	ICD-9 codes	ICD-10 codes
Hypertension	401-405	I10-I13 and I15
Stroke	430-434, 436-438	I60-I64, G46
Coronary artery disease	411-414	I20-I25
Congestive heart failure	428, 440, 441	I50, I51, I67, I75, I27
Chronic kidney disease	585	N18

Abbreviations: ICD-9, International Classification of Diseases 9th version; ICD-10, International Classification of Diseases 10th version.

8 Chapitre 8: Effet de la continuité des soins hospitaliers sur la qualité de l'usage des médicaments chez les diabétiques de type 2.

Anara Richi Dossa, Jocelyne Moisan, Line Guénette, Sophie Lauzier, Jean-Pierre Grégoire

Cet article sera soumis pour publication dans le journal *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* sous le titre suivant : «*Hospitalization, medication persistence and compliance, and the use of guidelines-recommended drugs among type 2 diabetes patients: a matched cohort study*». La version présentée dans la thèse sera différente de l'article final qui sera publié. Les différences entre les deux versions viendront des révisions des comités de lecture avant la publication.

8.1 Résumé de l'étude

Introduction: Nous avons évalué l'association entre l'hospitalisation et quatre indicateurs de l'usage des médicaments.

Méthodes: Nous avons mené une étude de cohorte appariée de nouveaux utilisateurs de traitement antidiabétique (TA) oral, âgés de 18 ans et plus. Nous avons estimé l'association entre l'hospitalisation et chacun des quatre indicateurs en utilisant des régressions de poisson modifiées.

Résultats: Comparativement aux personnes non hospitalisées, les personnes hospitalisées étaient moins susceptibles d'être persistantes à leur TA (Rapport de prévalences ajusté [RPA]: 0,97; intervalle de confiance à 95% [IC 95%]: 0,97-0,98) et observantes du TA (0,95; IC 95% : 0,95-0,96), et d'utiliser un IECA/ ARA 2 (0,58; IC 95% : 0,54-0,61) ou un hypolipémiant (0,80; IC 95% : 0,77-0,83) dans les 90 jours après la sortie de l'hôpital.

Conclusions: Nos résultats suggèrent que l'hospitalisation est une opportunité manquée d'améliorer l'usage des médicaments chez les diabétiques de type 2.

8.2 Abstract

Background: Hospitalization is an opportunity to optimize patients drug use, whereas it could be also a source of discontinuity of care.

Objectives: We assessed the association between hospitalization and four indicators of the use of drugs among individuals treated with oral antidiabetes drug (AD).

Methods: We carried out a matched cohort study of new users of oral AD, aged ≥ 18 years. Individuals with a hospitalization were included in the hospitalized group. Using a density sampling-like method, non-hospitalized individuals were matched to those hospitalized on age, sex and length of follow-up up to the first hospitalization. Four indicators of drug use were assessed in the 90-day period following hospital discharge (corresponding date for non-hospitalized individuals): 1) persistence with AD, 2) compliance with AD among those who persisted, 3) use of an ACEi/ARB, and 4) use of a lipid-lowering drug. We assessed the association between hospitalization and each of the four indicators using modified poisson regression.

Results: The cohort included 33,161 hospitalized individuals who were matched to 331,610 non-hospitalized ones. Compared to non-hospitalized individuals, those hospitalized were less likely to be persistent (adjusted odds ratio= 0.97; 95% CI: 0.97-0.98) and compliant (0.95; 0.95-0.96) with their AD in the 90 days after hospital discharge. Among individuals free of cardiovascular diseases, compared to non-hospitalized individuals, those hospitalized were less likely to use an ACEi/ARB (0.58; 0.54-0.61) or a lipid-lowering drug (0.80; 0.77-0.83) in the 90 days after the release from hospital. Among individuals with a history of cardiovascular disease, compared to non-hospitalized individuals those hospitalized were more likely to use an ACEi/ARB (1.68; 1.67-1.70) and a lipid-lowering drug (1.08; 1.06-1.09) after discharge.

Conclusions: Results suggest that hospitalization is a missed opportunity to improve the quality of drug use. Strategies are needed to improve the use of drugs among type 2 diabetes patients discharged from hospital.

8.3 Introduction

It has been observed that around 38% of type 2 diabetes patients are admitted to hospital within two years after diagnosis (231). A hospital stay could have an effect on the patient use of drugs after discharge. On one hand, drug use may be improved since hospitalization provides health professionals with an opportunity to review drug treatments and if needed, to improve the appropriateness of use. Moreover they may mentor, educate and counsel patients about their treatment and disease, which can improve self-management (18). Hospitalization could also be a wake-up call for the patients concerning the gravity of their disease status and the necessity of self-management to avoid complications and death. On the other hand, a hospitalization can result in an increased complexity of treatment and in new drugs to manage, meaning new habit and abilities to develop. For example, among patients admitted to hospital, it has been reported that an ongoing medication (in outpatient setting) is modified at hospital admission for 54% to 83% (189) of them, and at discharge for 50% to 90% (73, 186, 190, 232). In addition, there could be a lack of communication between primary care and hospital care providers (228, 233-235).

To our knowledge, the effect of hospitalization on the use of drugs after hospital discharge is not well established. According to three studies (182-184), compared to those who were not hospitalized, hospitalized individuals have a higher (182) or lower (183, 184) likelihood (and sometimes not different (182)) to be persistent with the drugs prescribed by their doctors.

Many individuals with type 2 diabetes have to use antidiabetes drugs (AD) as they cannot achieve adequate glycemic control through lifestyle interventions only (18). Lack of adherence, i.e., non-persistence (not continuously refilling prescriptions for the prescribed length of time) (28), and noncompliance (not taking the drug in accordance with the prescribed dosage and schedule) (28) with AD treatment is a major barrier to the metabolic control of type 2 diabetes (236-238). It increases the risk of diabetes complications and hospitalization (239) as well as the economic burden of diabetes (240, 241). In addition to AD, angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin II receptor blockers (ACEi/ARB) and lipid-lowering drugs

are recommended to prevent or to treat microvascular and macrovascular complications in individuals aged 40 years or more (ACEi/ARB) and 55 years or more (lipid-lowering drugs) with one or more cardiovascular risk factors (18). However, some studies have shown that the use of ACEi/ARB (29-31) and lipid-lowering drugs among type 2 diabetes patients is suboptimal (30, 31).

As the effect of hospitalization on the ambulatory use of drugs of patients after hospital discharge remains unclear, we conducted a study among new users of oral AD. This study aimed to assess the association between hospitalization and four indicators of drug use: 1) persistence with AD; 2) compliance with AD among those considered persistent; 3) use of an ACEi/ARB and 4) use of a lipid-lowering drug.

8.4 Methods

Study design and data source

We conducted a new user matched cohort study using administrative data from the Quebec health insurance board (*Régie de l'Assurance Maladie du Québec* [RAMQ]) and the Quebec registry of hospitalizations (*Maintenance et exploitation des données pour l'étude de la clientèle hospitalière* [Med-Écho]). RAMQ is a governmental agency responsible for the payment of outpatient and inpatient medical services provided by physicians paid on a fee-for-service basis to all permanent residents of Quebec. RAMQ also manages the reimbursement of pharmaceutical services provided by pharmacists to residents eligible to the public drug plan. Those include individuals aged 65 years or above, welfare recipients and those who do not have a private drug insurance group plan. Med-Écho contains the information concerning all residents' stays in hospital.

With a unique identifier, using both RAMQ databases and Med-Écho registry, it is possible to link at the individual level, the information concerning public drug plan eligibility, socio-demographics (age, sex, beneficiary type), medical outpatient visits (date, primary diagnosis, the identification number of the physicians visited), hospitalizations (date, primary and secondary diagnoses, length of stay at hospital, the

identification number of the physicians visited) and drug claims (date, drug identity, number of days' supply, and the identification number of the visited pharmacy). Figure 8.1 shows the study design and timeline representation of the variables measured.

Study population

The source population comprised all Quebec residents aged 18 or older who were newly dispensed an oral AD between 1 January 2000 and 31 December 2008 (Figure 8.2). From this cohort of new users, we first selected a group of hospitalized individuals made of those who had at least one hospitalization during their follow-up. Among them, we excluded individuals who had been hospitalized for more than 20 days at the first hospital stay. This was done to avoid the selection of individuals with severe or life-threatening diseases or those with a loss of autonomy. Next, to ensure a valid measurement of compliance we excluded individuals with less than 90 days of follow-up before and after the date of first hospital admission (83). We then excluded those re-hospitalized within 90 days after hospital discharge. In summary, individuals included in the hospitalized group were those hospitalized less than 20 days, at least 90 days after the beginning of their AD treatment and who were still in the cohort without another hospitalization 90 days after hospital discharge. The date of hospital discharge was set as the index date.

Each hospitalized individual was matched to 10 non-hospitalized individuals. At the date of hospitalization of each hospitalized individual, we identified all individuals not yet hospitalized at that date who had the same age (± 5 years at the index date) and sex. Then, we selected among these non-hospitalized individuals those who had the same length of follow-up at the date of hospitalization of with their matched hospitalized individual.

To assess the association between hospitalization and the use of an ACEi/ARB and of a lipid-lowering drug, we excluded individuals aged less than 50 years at oral AD initiation. We did so because the Canadian clinical guidelines available during the study period, consistently recommended those drugs to be taken by all individuals

with diabetes aged 50 years or more irrespective of their blood pressure or lipids levels (61-63).

Measurements and variables

Independent variables

A first hospitalization of any cause 90 days or more after oral AD initiation was considered as independent variable. Individuals who were hospitalized formed the exposed group while their matched non-hospitalized counterpart formed the non-exposed group.

Dependent variables (outcomes variables)

The four drug use indicators were assessed at day 90 (persistence with AD treatment) and during the 90-day period following the index date: compliance (among those who persisted) with AD treatment, use of an ACEi/ARB and use of a lipid-lowering drug.

Patients who had either an oral AD or insulin available on day 90 after the index date were considered persistent with their AD treatment. For oral ADs, we defined the period of availability as equal to the number of days supplied at the most recent dispensing before the 90th day after the index date plus a permissible gap of 0.5 times the days' supply. Individuals who had a claim for insulin in the 90 days after the index date were considered persistent (25, 212).

Compliance with AD was assessed among individuals persisting with their treatment using the proportion of days covered (PDC). The PDC is the total number of days covered by either any oral AD or insulin in the 90-day period after the index date divided by 90. For oral ADs, the number of days' supply was derived directly from the RAMQ database. As the use of insulin may vary on a daily basis, the number of days' supply was beforehand defined as 90 for all insulin prescriptions dispensed (212). Individuals with a PDC of 80% or more were considered compliant. A PDC less than 80% has been shown to be a predictor of subsequent hospitalization in diabetes (220).

Individuals who were supplied an ACEi/ARB or a lipid-lowering drug for at least one day in the 90 days after the index date, were considered to use these drugs. The International Nonproprietary Names codes used to classify the drugs according to their chemical entities are provided in supplemental file 8.1.

Covariates

Potential confounders included socio-demographic, health and healthcare use characteristics, and characteristics related to the first oral AD claim. The socio-demographic characteristics measured at oral AD initiation was beneficiary type (no, partial, or maximum guaranteed income supplement (GIS)). We assessed the presence of the following health-related characteristics: history of cardiovascular disease including hypertension, chronic kidney disease, stroke, coronary artery disease and congestive heart failure (corresponding outpatient ICD-10 codes are provided in the supplemental file 8.2) in the period between one year before oral AD initiation and the first hospitalization, and the number of different drugs used in the period between oral AD initiation and the first hospitalization. In the period between oral AD initiation and the first hospitalization, we also assessed healthcare use characteristics including, loyalty to a pharmacy (1; > 1 different pharmacies visited) and the number of different physicians visited. Characteristics related to the first oral AD claim were: the initial oral AD treatment (metformin monotherapy, sulfonylurea monotherapy, other oral AD monotherapy, AD bi-therapy, AD tri-quadri- and penta-therapy), the specialty of the physician who prescribed the initial oral AD (general practitioner, endocrinologist or internist, other), and calendar year of oral AD initiation.

Statistical analysis

Characteristics of the study population at oral AD initiation, and between the year before oral AD initiation and the date of hospitalization were described using frequency distributions. We had no information on the characteristics of the study population during hospitalization. Each quality indicator was described according to

the status of hospitalization. The incidence of a first hospitalization among the initial cohort was computed.

We performed four generalized linear model with a log link and a Poisson working model (222) to assess the association between hospitalization and: 1) persistence with AD treatment, 2) compliance with AD, 3) use of an ACEi/ARB, and 4) use of a lipid-lowering drug. All potential confounders were included in the four conditional logistic regression analyses. We also tested the interaction between the presence of cardiovascular disease and hospitalization in each of these models, and whenever it was positive, an interaction term was included (182). Multicollinearity was assessed using the procedure described by Belsley et al. (218). Adjusted prevalence ratios (APR) with their 95% confidence intervals (CI) were computed.

We also tested the sensitivity of the compliance results to the 80% PDC threshold for compliance by repeating the analysis using 70% and 90% as cut-off points. Analyses were performed using SAS, version 9.3 [SAS Institute Inc., Cary, NC, USA].

8.5 Results

From the 181,801 new users of oral AD, 73,154 (40.2%) had at least one hospitalization during their follow-up (incidence rate of hospitalization: 14.84 per 100 person-years (confidence interval: 14.73-14.95)). After exclusions, 33,161 of them were included in the hospitalized group. They were matched to 331,610 individuals not hospitalized. Table 8.1 shows the study population characteristics according to hospitalization status (Table 8.1).

On the 90th day following the index date, 27,136 (81.8%) of hospitalized and 274,122 (82.7%) of non-hospitalized individuals were still persistent with their AD (Table 8.2). Compared to non-hospitalized individuals, those hospitalized were 3% less likely to be persistent with their AD (Table 8.3). Among persistent individuals, 21,936 (80.8%) of hospitalized individuals complied with their AD treatment, while 224,993 (82.1%) of non-hospitalized individuals did. Compared to individuals non-hospitalized, those hospitalized were 5% less likely to be compliant with their AD in

the 90-day period after hospitalization. Among individuals aged ≥ 50 years old, 19,895 (67.6%) of those who were hospitalized used an ACEi/ARB in the 90 days after hospitalization, while 183,469 (62.3%) of those non-hospitalized did it. Also, among individuals aged ≥ 50 years old, 18,833 (64.0%) of the hospitalized individuals used a lipid-lowering drug in the 90 days after hospitalization, while 186,459 (63.3%) of those non-hospitalized used it. As the interaction term between history of cardiovascular disease and hospitalization was statistically significant ($p < .0001$), the use of ACEi/ARB and of lipid-lowering drug was function of both hospitalization and history of cardiovascular disease status. Compared to individuals non-hospitalized and without cardiovascular disease, those hospitalized without cardiovascular disease, were 42% less likely to use an ACEi/ARB in the 90 days after hospitalization. Compared to individuals non-hospitalized and with cardiovascular disease, those hospitalized with cardiovascular disease were 32% more likely to use ACEi/ARB in the 90 days after hospitalization. Compared to individuals non-hospitalized and without cardiovascular disease, those hospitalized without cardiovascular disease, were 20% less likely to use a lipid-lowering drug. Individuals hospitalized and with cardiovascular disease were 8% more likely than non-hospitalized and with cardiovascular disease, to use a lipid-lowering drug in the 90 days after hospitalization.

The associations between hospitalization and each of the four outcome variables were not sensitive to the PDC cut-offs (data not shown).

8.6 Discussion

This study shows important results. On one hand, there is a negative association between hospitalization and persistence and compliance with AD, the use of ACEi/ARB and lipid-lowering drugs within the following 90 days. On the other hand, the association between hospitalization and the use of ACEi/ARB and lipid-lowering drugs in the 90 days after hospital discharge was modified by the presence of cardiovascular diseases.

We found that compared to individuals who were non-hospitalized, those hospitalized were less likely to be persistent and to be compliant with their AD. To our knowledge, this is the first study to assess the association between hospitalization and persistence, and compliance with AD drugs after discharge. However, three studies examined the association between hospitalization and persistence with 1) statin (184) 2) levothyroxine, statin, respiratory inhalers, gastric acid suppressors, and antiplatelet/anticoagulant agent (183); and 3) ACEi/ARB and lipid-lowering drugs (182). A negative association between hospitalization and persistence, consistent with our findings was found in two studies (184, 191), while in one study the results depended on the presence of cardiovascular disease (182). In a population-based cohort of elderly, Bell et al. found that hospitalized individuals were 18%, 33%, 50%, 50% and 86% more likely to experience medication discontinuation (failure to renew a prescription within 90 days after hospital discharge) of levothyroxine, statin, respiratory inhalers, gastric acid suppressors and antiplatelet/anticoagulant agents than non-hospitalized, respectively (183). Jackevicius et al. observed in elderly with coronary disease that compared to non-hospitalized individuals, those hospitalized were 92% less likely to renew a statin prescription every 120 days from the first prescription through two years of follow-up (184). Alcusky et al. found that in type 2 diabetes patients compared to individuals not hospitalized and without cardiovascular disease, those hospitalized and without cardiovascular disease were 61 % less likely to fill a prescription of ACEi/ARB within 60 days after hospital discharge (182). They also found that compared to individuals non-hospitalized and with cardiovascular disease, those not hospitalized and with cardiovascular disease had not a different likelihood (Odds Ratio (OR): 2.05 [95% CI 0.38-10.97]) to fill a prescription of ACEi/ARB within 60 days after hospital discharge (182). They finally found that non-hospitalized individuals and hospitalized ones had the same likelihood (OR: 0.96 [95% CI 0.47-1.97]) of using a lipid-lowering drug within 60 days after hospital discharge (182).

The different results observed by Alcusky et al (182) as opposed to others (183, 184) could be due to the time window used to measure persistence. In Alcusky et al (182), those who were refilling their treatment in the first 60 days were considered non-

persistent. In Bell et al (183) and Jackevicius et al (184), non-persistent individuals were those late at refilling their treatment in the 90 and 730 days after hospitalization, respectively. It is known that the time window affects the measure of both persistence and compliance with drugs (219). Then, is recommended to measure compliance on at least 3 claims that correspond to 90 days (83).

Hospitalization was associated with a decrease of the likelihood to be compliant with AD among those considered persistent. This result suggests that hospitalization could have a negative impact on the most important constructs of medication adherence: persistence and compliance (28). The negative association between hospitalization and persistence, and compliance with drugs could be explained by the fact that the patients treatment were modified, but probably not followed by adequate education or counseling before and after release (200, 242). In their review, Rubin et al identified patient's comprehension of the treatment regimen and its benefits through effective patient-provider communication as the most important factors that can positively affect medication adherence among type 2 diabetes patients (200). Then, hospitalization could have decreased information continuity (availability and transfer between health professionals (228, 242)) and therapeutic goals alignment between the patients and their health professionals (242).

A negative association was observed between hospitalization and the use of ACEi/ARB and lipid-lowering drugs, but the likelihood of use was higher in presence of cardiovascular diseases. A hospitalization could change both physicians' and patients' perception of the severity of cardiovascular diseases and the need to use ACEi/ARB and lipid-lowering drugs. So, after being exposed to the morbidity associated to non-optimal use of these drugs, physicians could have decided to prescribe them, and patients to better use them. In addition, we cannot exclude that hospitalized individuals may have a lower life expectancy. For some of them, it may not be appropriate to prescribe cardioprotective treatment after hospital discharge.

Our study has limitations. First, in the selection of our cohort, we excluded individuals who were readmitted to hospital or died after the first hospitalization, which are probably less persistent and compliant. This could have underestimated our

measures of association toward the null value. However, these exclusions were helpful in making hospitalized individuals comparable to non-hospitalized. Second, RAMQ databases lack information on prescriptions issued by physicians, the actual consumption of the drugs purchased, some clinical data (e.g. glycated hemoglobin, blood pressure and serum lipids levels), and some psychosocial variables such as the perceived risk of hospitalization and benefits related to the use of drugs. It was therefore not possible to determine if prescriptions of AD, ACEi/ ARB and lipid-lowering drugs were issued by doctors, but not purchased by the patients. Indeed, as suggested by the findings of a community-based study conducted in the USA, respectively 19.5% and 19.9%, of patients did not fill e-prescriptions of antihypertensive and lipid-lowering drugs in the year after a prescription was issued (79). Concerning prescriptions filled by patients, it is possible that the drugs purchased were not consumed because of side effects or in tolerance problems. Hence, this could have underestimated our measures of association toward the null value. The lack of information on confounding variables may have biased our results, but we cannot predict the direction and the magnitude of such bias. Nevertheless, we observed associations between hospitalization and the four drug use indicators. Third, despite individuals were matched on age, sex and length of follow-up, we cannot exclude residual confounding due to unmeasured confounding variables. This could have introduced a residual confounding in our measures of association. Finally, we assessed hospitalization before the drug use indicators in the 90 days after hospitalization. Therefore we cannot assume that the association we have observed between hospitalization and drug use indicators would remain the same if drug use indicators were assessed in subsequent longer period.

Our study has also strengths. First, we conducted a cohort study including a large number of individuals followed up in real life. The only other study that focused on type 2 diabetes patients had a fairly small sample size to obtain stable associations (182). Moreover, the matching allowed us to select fairly comparable hospitalized and non-hospitalized individuals. Unlike previous studies, we also distinguished between persistence and compliance, two major constructs of adherence to treatment (28). Finally, we took into account the use of insulin in our measures of persistence

and compliance. We would have underestimated these measures without including the use of insulin.

8.7 Conclusion

Our results suggest that hospitalization could be a missed opportunity to significantly improve the use of drugs among type 2 diabetes patients without cardiovascular diseases. This is a problem that could be addressed by health professionals. Among potential solutions, it has been suggested that it could be interesting, when patients are admitted to hospital, that primary physicians be involved in their treatment (233, 234), and after release, that the summary of the information during hospitalization be sent to his primary care physician (228, 233-235). Moreover, pharmacists could be implicated in the reconciliation of medication and could inform the primary care physician about the changes in medication (243, 244). Finally, Himmel et al suggested that hospital drug policy should encourage clinicians to continue drug regimens in newly admitted patients whenever medically appropriate and caution clinicians against making unnecessary changes to drug regimens prescribed by general practitioners (187).

8.8 Acknowledgments

Conflict of interest statement: The Chair on adherence to treatments funded this study. The Chair was supported by the Laval University Foundation and through unrestricted grants from AstraZeneca Canada, Merck Canada, Sanofi Canada, Pfizer Canada and the *Prends soin de toi* Program.

Acknowledgment

The authors thank Eric Demers for his assistance in statistical analyses.

Table 8.1 Characteristics of the study population at oral AD initiation, between the year before oral AD initiation and the first hospitalization, and between oral AD initiation and the first hospitalization, according to hospitalization status (N=364,771)

Characteristics	Non-hospitalized		Hospitalized		P value*
	N	%	N	%	
Sociodemographic variables at oral AD initiation					
Age in years (mean) (median) (Q1- Q3)	(66)(68)	(59-74)	(66)(68)	(59-75)	-
Sex					-
Men	160,460	48.4	16,046	48.4	
Women	171,150	51.6	17,115	51.6	
Beneficiary type at oral AD initiation					< .0001
No guaranteed income supplement (GIS)	189,288	57.1	17,059	51.4	
Partial GIS	85,099	25.7	9,342	28.2	
Welfare or maximum GIS	57,223	17.2	6,760	20.4	
Health-related variables					
History of cardiovascular disease [†]					< .0001
Yes	210,416	63.4	28,047	84.6	
No	121,191	36.6	5,114	15.4	
Number of different drugs used (mean) (median) (Q1-Q3) [‡]	(11)(10)	(7-14)	(16)(14)	(10-20)	< .0001
Healthcare use variables[‡]					
Loyalty to a pharmacy					< .0001
Yes (1 pharmacy visited)	164,671	49.7	14,348	43.3	
No (>1 different pharmacies visited)	166,939	50.3	18,813	56.7	
Number of different physicians visited	(3)(2)	(1-5)	(8)(6)	(4-10)	< .0001
Initial oral AD related characteristics					
Initial oral AD treatment					< .0001
Monotherapy with metformin	267,861	80.7	25,030	75.5	
Monotherapy with sulfonylurea	47,294	14.3	6,009	18.1	
Monotherapy with another oral AD	3,012	0.9	466	1.4	
Bitherapy	13,367	4.0	1,645	4.9	
Tri-quadri-and pentatherapy	76	0.1	11	0.1	
Initial oral AD prescriber					< .0001
General practitioner	291,621	88.3	28,145	85.1	
Endocrinologist or internist	26,895	8.1	3,354	10.1	
Other	11,807	3.6	1,586	4.8	
Calendar year of oral AD initiation					< .0001

Table 8.1 Characteristics of the study population at oral AD initiation, between the year before oral AD initiation and the first hospitalization, and between oral AD initiation and the first hospitalization, according to hospitalization status (N=364,771)

Characteristics	Non-hospitalized		Hospitalized		P value*
	N	%	N	%	
2000	39,250	11.8	5,723	17.3	
2001	41,342	12.5	5,357	16.1	
2002	44,720	13.5	5,071	15.3	
2003	44,066	13.3	4,528	13.6	
2004	50,303	15.2	4,327	13.0	
2005	44,998	13.6	3,674	11.1	
2006	39,290	11.8	2,778	8.4	
2007	23,905	7.2	1,520	4.6	
2008	3,736	1.1	183	0.6	

Abbreviations: AD, Antidiabetes drug

* Chi-square test for proportions and Wilcoxon test for medians.

† Variables measured in the period between one year before oral AD initiation and the first hospitalization.

‡ Variables measured in the period between oral AD initiation and the first hospitalization.

Table 8.2 Frequency of persistence and compliance with antidiabetes drug (AD) treatment, of use of ACEi/ARB, and of lipid-lowering drug according to hospitalization status

Quality of drug use indicators*	Hospitalization status	
	Non-hospitalized <i>N in category</i> (N with the drug use indicator; %)	Hospitalized <i>N in category</i> (N with the drug use indicator; %)
Persistence with AD treatment N = 364,771	331,610 (274,122; 82.7)	33,161 (27,136; 81.8)
Compliance with AD treatment N = 301,258	274,122 (224,993; 82.1)	27,136 (21,936; 80.8)
Use of an ACEi/ARB N = 324,110	294,701 (183,469; 62.3)	29,409 (19,895; 67.6)
Use of a lipid-lowering drug N = 324,110	294,701 (186,459; 63.3)	29,409 (18,833; 64.0)

Abbreviations: AD, Antidiabetes drug; ACEi/ARB, Angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin II receptor blockers.

* Indicators of optimal drug use were measured in the period between the release from hospital and 90 days later.

Table 8.3 Adjusted prevalences ratios (APR) and 95% confidence intervals (CI) of persistence and compliance with antidiabetes drug (AD) treatment, and of use of ACEi/ARB and of lipid-lowering drug according to hospitalization status

Quality indicators	Hospitalization status		
	Non-hospitalized APR (95% CI)	Hospitalized APR (95% CI)	
		With cardiovascular disease	Without cardiovascular disease
Persistence with AD treatment* N = 60,924	1.00 [†]	0.97 (0.97-0.98) [†]	
Compliance with AD treatment* N = 49,007	1.00 [†]	0.95 (0.95-0.96) [†]	
Use of an ACEi/ARB* N = 52,769	1.00 [‡]	1.68 (1.67-1.70) [‡]	0.58 (0.54-0.61) [‡]
Use of lipid-lowering drug* N = 52,769	1.00 [‡]	1.08 (1.06-1.09) [‡]	0.80 (0.077-0.83) [‡]

Abbreviations: ACEi/ARB, Angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin II receptor blockers.

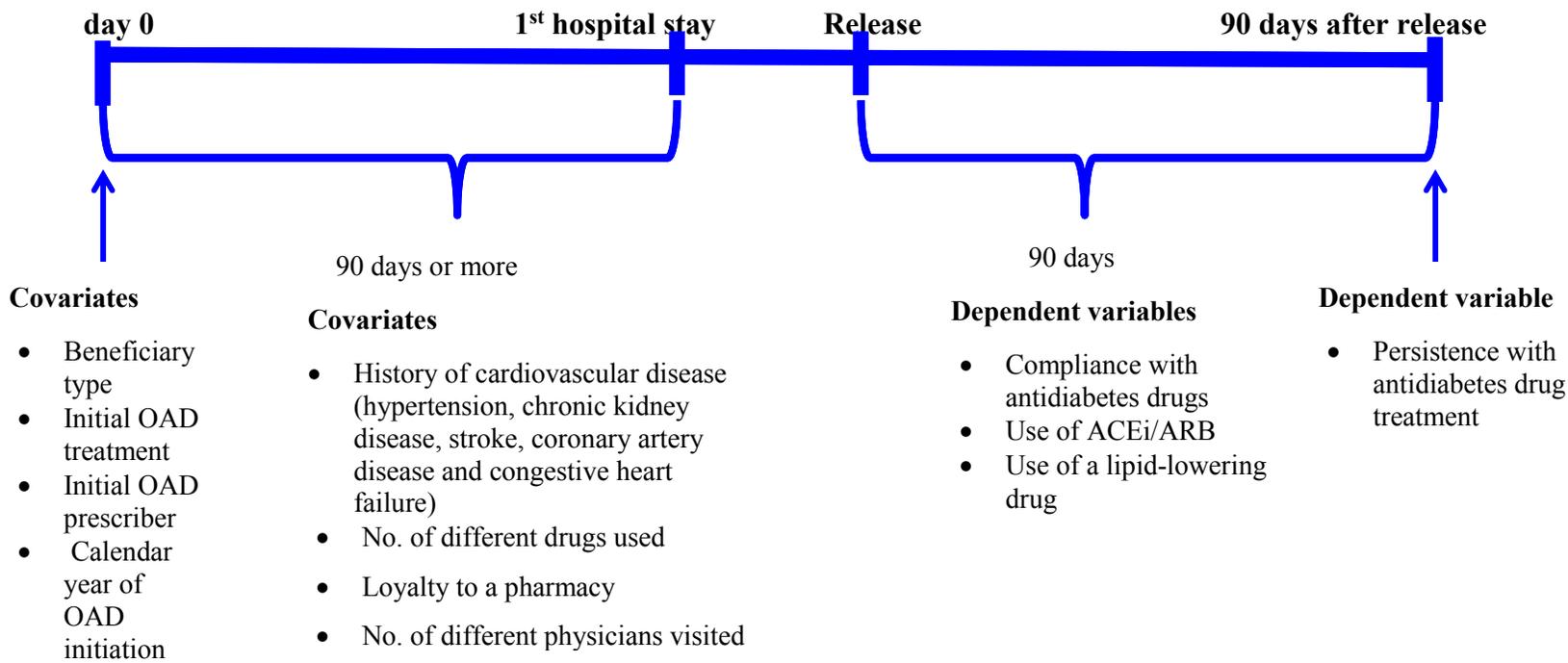
* Indicators of optimal drug use were measured in the period between the release from hospital and 90 days later.

[†] Adjusted for: Beneficiary type at oral AD initiation, history of cardiovascular disease in the period between one year before oral AD initiation and the index date, number of distinct drugs used, number of different physicians visited and loyalty to a pharmacy in the period between oral AD initiation and the index date, initial oral AD treatment, initial oral AD prescriber, and the calendar year of oral AD initiation.

[‡] Adjusted for: Beneficiary type at oral AD initiation, history of cardiovascular disease in the period between one year before oral AD initiation and the index date, number of distinct drugs used, number of different physicians visited and loyalty to a pharmacy in the period between oral AD initiation and the index date, initial oral AD treatment, initial oral AD prescriber, and the calendar year of oral AD initiation. An interaction term (hospitalization and history of cardiovascular disease) was also added to the models.

OAD treatment initiation

Index date



Abbreviations: ACEi/ARB=angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin II receptor blockers, OAD=oral antidiabetes drug

Figure 8.1 Study design and timeline representation of variables measured

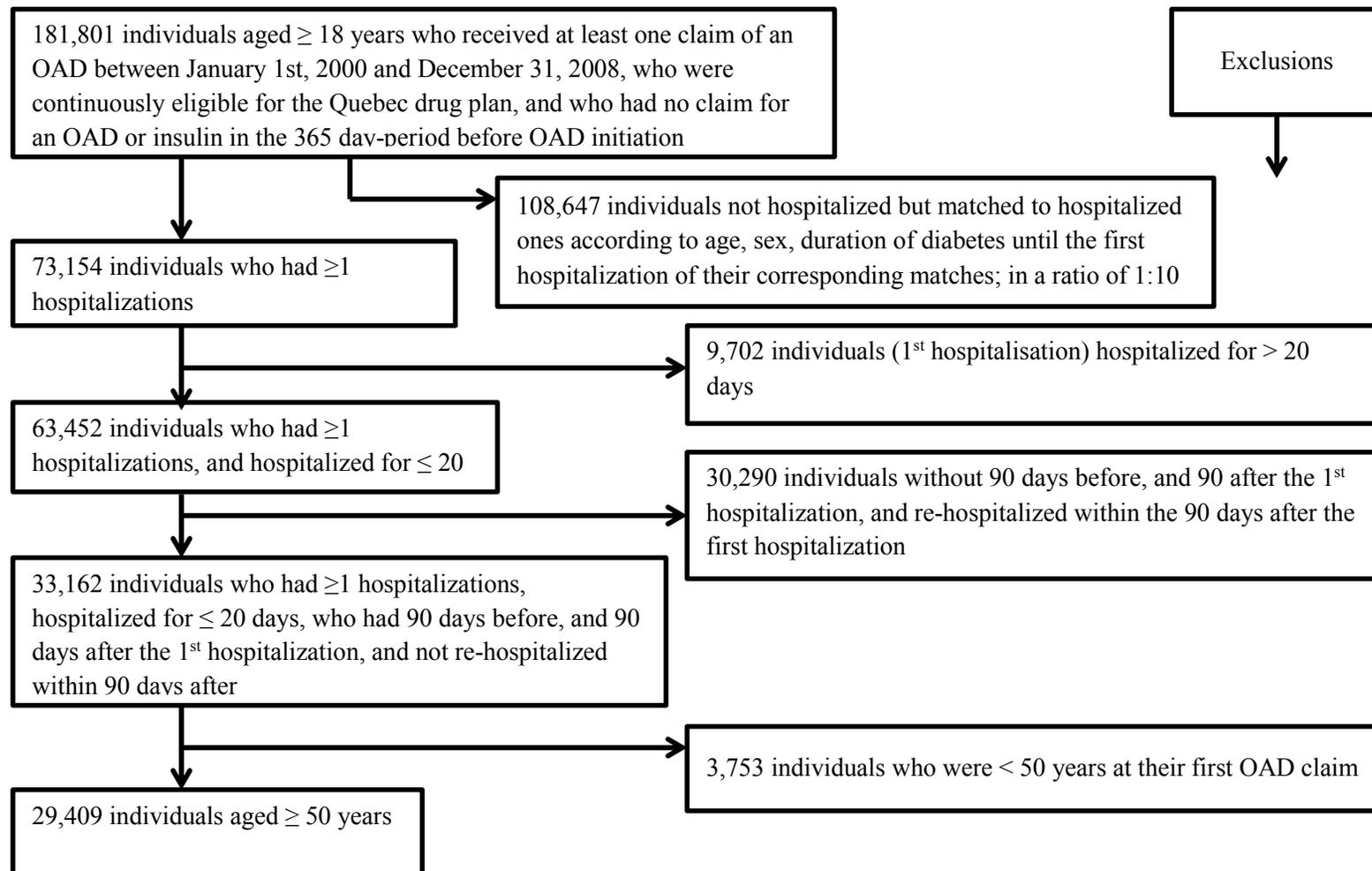


Figure 8.2 Selection of the study population

Supplemental file 8.1: Classification of drugs			
Therapeutic classes	Classes of drugs	Chemical entities	INN codes
Anti-hypertensive drugs	ACEi	Captopril	42071
		Enalapril	45476; 45572; 47025
		Ramipril	47079; 46216; 47655
		Lisinopril	45576; 47040
		Cilazapril	47056; 47320
		Fosinopril	47002
		Perindopril	47117; 46258
		Quinapril	45629; 47301; 47449
		Trandolapril	47250; 47440
	Benazepril	47049	
	ARB	Candesartan	47309; 46529; 47412; 46760
		Valsartan	46418; 47259; 47369;
		Eprosartan	47389; 47534; 47532

Supplemental file 8.1: Classification of drugs			
		Irbesartan	46459; 47282; 47354
		Losartan	47135; 46284; 46441; 47207
		Telmisartan	47333; 46587; 47413;
		Olmesartan	47763; 47764
Lipid-lowering drugs	Statin	Atorvastatin	47232; 46355
		Fluvastatin	47083; 46240
		Lovastatin	45500
		Cerivastatin	47272; 46425
		Pravastatin	45570; 47169
		Rosuvastatin	46860
		Simvastatin	45564; 46584
		Amlodipin /atorvastatin	47609
		Pravastatine /acetylsalicylic acid	47595
		Niacin/lovastatin	47604
	Fibrates	Bezafibrate	47092
		Gemfibrozil	44879
		Fenofibrate	45574; 46575; 47373; 47366; 47596; 47754

Supplemental file 8.1: Classification of drugs			
		Clofibrate	02067
	Niacin and derivatives	Nicotinic acid	06487; 19089
		Niacin	47560; 46803; 47604; 06461; 33582
	Bile acid sequestrants	Cholestyramin	01989; 19089
		Colestipol	44905

Abbreviations: INN, International Non-proprietary Name; ACEi, Angiotensin-converting enzyme inhibitors; ARB, angiotensin II receptor blockers.

† ACEi: Angiotensin-converting enzyme inhibitors

‡ ARB: angiotensin II receptor blockers.

Supplemental file 8.2: Disease related ICD-9 and ICD-10 codes		
Diseases	ICD-9 codes	ICD-10 codes
Hypertension	401-405	I10-I13 and I15
Stroke	430-434, 436-438	I60-I64, G46
Coronary artery disease	411-414	I20-I25
Congestive heart failure	428, 440, 441	I50, I51, I67, I75, I27
Chronic kidney disease	585	N18

Abbreviations: ICD-9, International Classification of Diseases 9th version; ICD-10, International Classification of Diseases 10th version.

9 Chapitre 9 : Discussion générale

9.1 Synthèse des résultats

Cette thèse avait pour premier objectif d'estimer l'association entre la continuité des soins médicaux et l'usage des médicaments chez les diabétiques de type 2. Nos résultats suggèrent que la continuité des soins médicaux serait faiblement associée à la persistance et à l'observance des antidiabétiques oraux. Elle serait aussi faiblement associée à l'usage des hypolipémiants, mais ne le serait pas à l'usage des IECA/ARA 2. En ce qui concerne l'usage des hypolipémiants, bien que l'association que nous avons observée était statistiquement significative, elle était de faible amplitude. Son importance clinique ne semble donc pas grande. Il ressort de l'étude de ce premier objectif que les diabétiques de type 2 qui fréquentent les mêmes médecins seraient faiblement plus susceptibles de persister et d'observer leur traitement antidiabétique que ceux qui sont suivis par différents médecins. La signification clinique de ces résultats est toutefois difficile à établir.

La seconde étude avait pour objectif de mesurer l'association entre la continuité des soins pharmaceutiques, mesurée comme la loyauté à une seule pharmacie et l'usage des médicaments chez les diabétiques de type 2. Nous avons trouvé une faible association entre la continuité des soins pharmaceutiques et la persistance et l'observance du traitement antidiabétique, l'usage des IECA/ARA 2 et l'usage des hypolipémiants. Il faut noter que les résultats reposant sur les rapports de prévalence révèlent des associations dont l'amplitude n'est pas grande (entre 0,94 et 0,98). Nous retenons de l'étude de ce deuxième objectif que les diabétiques de type 2 qui visitent la même pharmacie seraient plus susceptibles de persister et d'observer leur traitement antidiabétique, et d'utiliser les IECA/ARA 2 et hypolipémiants que ceux qui visitent plusieurs pharmacies.

Le troisième objectif de cette thèse était de mesurer l'association entre l'hospitalisation et l'usage des médicaments chez les diabétiques de type 2. Bien que les associations soient faibles, nos résultats suggèrent que l'hospitalisation était négativement associée à la susceptibilité de persister et d'observer le traitement

antidiabétique, et d'utiliser les IECA/ARA2 et les hypolipémiants. Nous avons aussi observé que les associations négatives entre l'hospitalisation et l'usage des IECA/ARA 2 et les hypolipémiants étaient modifiées par la présence de maladies cardiovasculaires. En fait, l'hospitalisation augmenterait légèrement la susceptibilité des individus ayant des maladies cardiovasculaires à utiliser les IECA/ARA 2 et les hypolipémiants après la sortie de l'hôpital, en comparaison des individus non hospitalisés et n'ayant aucune maladie cardiovasculaire.

Des trois objectifs de cette thèse, il ressort que contrairement à l'hospitalisation, les continuités des soins médicaux et pharmaceutiques seraient faiblement associées à la susceptibilité de persister et d'observer le traitement antidiabétique chez les diabétiques de type 2. Par contre, seulement la continuité des soins pharmaceutiques serait faiblement associée à la susceptibilité des diabétiques de type 2 d'utiliser les médicaments cardiovasculaires incluant les IECA/ARA 2 et les hypolipémiants.

Le modèle d'Andersen suggère qu'il y a une association entre l'usage des services de santé et l'usage des médicaments, notamment l'adhésion au traitement antidiabétique et l'usage des médicaments cardiovasculaires (IECA/ARA 2 et hypolipémiants). Or, c'est ce que nous avons observé, du moins en ce qui a trait à la continuité des soins pharmaceutiques et son rôle sur l'usage des médicaments. Comme la continuité des soins pharmaceutiques serait associée à tous les indicateurs de l'usage des médicaments, les pharmaciens pourraient participer à l'amélioration de ces indicateurs chez les diabétiques de type 2 qui visitent la même pharmacie. Étant donné que la continuité des soins médicaux serait aussi faiblement associée à la persistance et à l'observance des antidiabétiques, on pourrait penser qu'une synergie d'action entre le médecin et le pharmacien pourrait être bénéfique pour l'amélioration de ces indicateurs de l'usage des médicaments.

En résumé, la continuité des soins ambulatoires offerts par le médecin et le pharmacien serait faiblement associée à la persistance et à l'observance du traitement antidiabétique et à l'exposition aux médicaments cardiovasculaires chez les diabétiques de type 2. Par contre, l'hospitalisation serait faiblement associée à une moins bonne utilisation de ces derniers médicaments.

Il est important de préciser que la continuité des soins peut être un phénomène caractérisant l'offre de services mais aussi un phénomène découlant des choix de l'utilisateur. S'il s'agit d'un choix de l'utilisateur, il est peut-être légitime de se demander jusqu'à quel point l'adhésion et la continuité des soins ne mesurent pas des caractéristiques similaires comme une attitude nonchalante par rapport à sa santé.

9.2 Forces et limites des études

9.2.1 Forces des études

La principale force de nos études est le fait d'avoir conduit des études observationnelles qui tiennent compte de la vie réelle chez les diabétiques de type 2. Ainsi, la continuité des soins et l'usage des médicaments réelles des diabétiques de type 2 québécois assurés par le régime général d'assurance médicaments du Québec ont été évaluées. Par ailleurs, la grande taille d'échantillon (individus suivis entre le 1^{er} janvier 2000 et le 31 décembre 2008) disponible pour ces études a permis d'avoir des mesures associations précises et très stables. En outre, étant donné la qualité de l'information contenue dans les bases de données des services médicaux et des services pharmaceutiques, il est assez probable que les individus aient utilisé les services de santé et qu'ils aient été exposés aux médicaments étudiés. Enfin, nous avons mesuré la continuité des soins et la survenue d'une hospitalisation avant de mesurer les indicateurs de qualité d'usage des médicaments. Le respect du principe de l'antériorité est important pour l'évaluation de la causalité, c'est-à-dire des effets de la continuité des soins et de l'hospitalisation sur la qualité de l'usage des médicaments.

La présente thèse est certainement l'une des premières à donner des informations sur l'association entre la continuité des soins (continuité des soins médicaux, continuité des soins pharmaceutiques, hospitalisation) et la persistance et l'observance du traitement antihyperglycémiant incluant l'insuline et les ADO. En effet, l'insuline, une composante importante de la pharmacothérapie chez les diabétiques de type 2 n'a souvent pas été considérée dans d'autres études. En ce qui concerne l'hospitalisation, il s'agit de la seule étude à mesurer son impact sur l'observance du traitement

antidiabétique. Les études antérieures s'étaient focalisées sur la persistance à prendre le traitement antidiabétique. Enfin, bien que les données biologiques des patients n'aient pas été accessibles, il s'agirait des premières études à évaluer l'association entre la continuité des soins et l'usage des médicaments cardiovasculaires (IECA/ARA 2 et hypolipémiants) selon les lignes directrices de traitement du diabète de type 2.

9.2.2 Limites des études

Nos études présentent quelques limites dont certaines ont été mieux décrites dans les articles.

9.2.2.1 *Limites de la mesure des variables indépendantes*

Une première limite concernant la continuité des soins médicaux est le défaut de données institutionnelles présentée comme une continuité des soins informationnelle selon certains auteurs (148, 149)). Le manque de données institutionnelles aurait pu nous faire manquer des mesures d'association plus grandes, vu que l'étude qui en a tenu compte a trouvé de très fortes associations entre le type d'hôpital (cliniques, hôpital général, centre de santé publique, hôpital de niveau tertiaire) que le patient fréquente et l'usage de ses médicaments (148). C'est-à-dire que les patients qui fréquentaient les mêmes établissements seraient plus susceptibles d'observer leurs traitements que ceux qui fréquentaient divers types d'établissements (148). Une deuxième limite de la mesure de la continuité des soins médicaux interpersonnelle, est que d'autres dimensions de la continuité des soins telles que les dimensions longitudinale et informationnelle agiraient différemment sur chaque indicateur de la qualité d'usage des médicaments. Par exemple, chez les patients ayant une insuffisance cardiaque chronique, la dimension interpersonnelle serait associée à la persistance et à l'observance du traitement, mais pas les dimensions longitudinale et informationnelle (175). Il se pourrait donc que chez les diabétiques de type 2, la dimension interpersonnelle serait associée à la persistance et à l'observance du traitement antidiabétique tandis que celles longitudinale et informationnelle seraient associées à l'usage des IECA/ARA 2 et des hypolipémiants. Il serait donc intéressant

de mesurer et d'introduire les dimensions informationnelle et longitudinale dans les analyses statistiques pour tenir compte de leur impact sur les indicateurs de la qualité de l'usage des médicaments. Toutefois, il reste à définir et opérationnaliser les dimensions informationnelle et longitudinale dans les bases de données administratives.

Il est important de souligner qu'au niveau de la continuité des soins pharmaceutiques, nous avons utilisé un indicateur qui mesure plus la continuité des soins informationnelle que celle interpersonnelle. Pour cela, il aurait fallu utiliser un indice mesuré chez le pharmacien au lieu de la pharmacie. Cela permettrait de tenir compte du fait que les patients peuvent avoir des contacts plus fréquents avec différents pharmaciens travaillant dans la même pharmacie plutôt qu'un même pharmacien.

En ce qui concerne l'hospitalisation, il n'a pas été possible de savoir si réellement elle entraînait une discontinuité des soins. Pour y parvenir, il faudrait combiner aux données administratives, les données spécifiques à l'hospitalisation comme le nombre et le type de médecins impliqués dans la prise en charge des patients en cours d'hospitalisation. Il serait aussi utile d'avoir de l'information sur l'éventualité de la rencontre du patient avec un pharmacien avant la fin de son hospitalisation. Il serait enfin utile d'avoir de l'information sur le temps entre la sortie de l'hôpital et la rencontre du médecin habituel ou du médecin de famille. Ces deux dernières variables sont utiles, car le médecin pourrait faire un bilan des médicaments consommés par le patient après la sortie d'hôpital et améliorer leur utilisation. Il en est de même pour le pharmacien qui pourrait en plus contacter le médecin prescripteur s'il venait à constater une erreur thérapeutique après la sortie d'hôpital.

9.2.2.2 Limites de la mesure des variables dépendantes

Cette thèse mesure des patrons d'usage de médicaments qui peuvent être des signes de la qualité de l'usage. En effet, nous avons eu de l'information sur les médicaments qui devraient être prescrits par le médecin et consommés par les diabétiques de type 2. Cependant, pour avoir une mesure plus directe de la qualité, il aurait été utile d'avoir de l'information sur les données cliniques et biologiques pour porter un

jugement final sur sa valeur. D'où vivement les méga-données (en anglais *big data*) qui sont composées à la fois d'informations sur les données cliniques et biologiques, les informations sur les réclamations sur les services médicaux, pharmaceutiques et hospitaliers. Par exemple, en absence d'informations sur les raisons cliniques (présence de contre-indications) et biologiques (taux d'hémoglobine glyquée et taux des lipides sanguins) qui ont amené un médecin à ne pas prescrire une médication à un patient diabétique de type 2, on ne pourrait pas strictement parler de mauvaise qualité de prescription.

Les mesures d'usage des médicaments présentent des limites concernant leur quantification. Primo, nous avons utilisé le modèle anniversaire pour mesurer la persistance au traitement antidiabétique. Dans le modèle anniversaire (*anniversary model*), la persistance est mesurée au bout d'un intervalle de temps fixe; par exemple la persistance à prendre un traitement au bout d'un an. D'autres types de mesure de la persistance existent (81). Il s'agit du modèle de renouvellement minimal (*Minimum-refill model*) et du modèle des séquences de renouvellement (*refill sequence model*) (81). Nos résultats auraient pu être différents si nous avions utilisé une autre méthode de mesure de la persistance. Néanmoins, la méthode du modèle anniversaire nous a permis de pouvoir mesurer également l'observance (chez les persistants au bout de la deuxième année), cela permettant d'avoir une mesure plus complète des deux construits de l'adhésion au traitement (82).

Secundo, il reste d'importantes considérations à clarifier au sujet de la définition de l'observance. D'abord, le seuil de catégorisation des individus qui serait approprié n'a pas été clairement établi dans la littérature. C'est-à-dire qu'on ne sait pas si en disant que les individus qui ont une proportion de jours couverts supérieure à 80 % (plutôt que 90 %) sont observants, cela correspond à une réalité clinique (contrôle de la glycémie, diminution de la morbidité ou de la mortalité). Ensuite, plusieurs méthodes de calcul de la proportion de jours couverts pour les individus qui consomment au moins deux classes de médicaments ont été proposées (219). Ces méthodes devraient être adaptées à chaque question de recherche pour choisir la plus appropriée. Pour chaque mesure d'observance, il faudrait donc répondre à la question : est-ce qu'un

patient est observant s'il a une proportion de jours couverts pour chacun des deux médicaments qui est supérieure ou égale à 80 %, ou si la moyenne de la proportion des jours couverts pour les deux classes de médicaments est supérieure ou égale à 80 %, ou enfin si la proportion de jours couverts quand au moins un médicament est disponible est supérieure ou égale à 80 %? Il aurait fallu conduire un processus de validation pour retenir la méthode qui renvoie le plus à une réalité clinique chez les diabétiques de type 2 de notre population d'étude. Toutefois, les analyses de sensibilité réalisées en choisissant des seuils de 70 % et 90 % (plutôt que 80 %) ont permis de confirmer les associations obtenues dans nos études; donc les résultats obtenus sont robustes.

Tertio, en ce qui concerne l'usage des IECA/ARA 2 et des hypolipémiants, il convient de préciser que certains médicaments auraient pu être prescrits par les médecins, mais non achetés par les patients. Dans ce cas, il ne s'agit pas de qualité de prescription par le médecin, mais de la non-acceptation par le patient, un des construits de l'adhésion. Il aurait fallu consulter les dossiers médicaux, c'est à dire avoir une mesure qui montre que la prescription a été réellement faite et qu'elle correspond aux directives des guides de pratique clinique pour utiliser le terme qualité de prescription. Par ailleurs, pour la mesure de l'usage des IECA/ARA 2 et des hypolipémiants, on aurait pu distinguer les nouveaux utilisateurs de ces médicaments des anciens utilisateurs à l'initiation du traitement antidiabétique. En effet, ceux qui utilisaient ces médicaments avant de se faire diagnostiquer un diabète auraient plus de chance de se faire renouveler le traitement que ceux qui ne les utilisaient pas. Enfin, l'adhésion au traitement antidiabétique dans la première année après l'initiation du traitement antidiabétique pourrait être associée à l'adhésion au traitement dans la deuxième année. Or, nous n'avons pas pu contrôler pour l'adhésion au traitement dans la première année parce que c'est une variable intermédiaire. De même, l'usage des médicaments cardiovasculaires (IECA/ARA 2 et usage des hypolipémiants) dans la première année après l'initiation au traitement antidiabétique serait susceptible d'être associé à l'usage de ces mêmes médicaments dans la deuxième année. Nous n'avons pas aussi contrôlé pour l'usage des médicaments

cardiovasculaires dans la première année, car c'est une variable intermédiaire. Il n'est pas recommandé de mettre une variable intermédiaire dans les modèles de régression.

9.2.2.3 Biais de confusion

Les principaux biais de confusion qui entachent nos résultats sont dus à l'absence de données sur des variables susceptibles d'affecter aussi bien la continuité des soins et l'hospitalisation que l'usage des médicaments. Les plus importantes de ces variables sont les croyances sur l'efficacité des médicaments, les croyances sur l'usage des services de santé (communication des patients avec les professionnels de la santé, confiance des patients aux professionnels de la santé), et les données cliniques et biologiques. Par ailleurs, de la confusion résiduelle pourrait aussi provenir des variables de confusion mesurées, mais catégorisées ou introduites de manière non optimale dans les modèles de régression. Nous ne sommes pas en mesure de prévoir l'impact de ces biais de confusion sur nos mesures d'association. Il convient néanmoins de souligner que toutes les variables potentiellement confondantes retrouvées dans nos revues de la littérature et disponibles dans les bases de données ont été adéquatement introduites dans les modèles de régression pour limiter la survenue de biais de confusion.

9.2.2.4 Généralisabilité des études

Les conclusions de la présente thèse ne donnent qu'un signal concernant l'impact de la continuité des soins sur l'usage des médicaments. La faible amplitude des associations et la nature observationnelle des études conduites ne permet pas de conclure à des liens de causalité entre la continuité et la qualité d'usage des médicaments. Elles donnent cependant des pistes pour de futures études. Par exemple, des enquêtes de terrain pourraient permettre de confirmer le rôle de la continuité des soins sur l'usage optimal des médicaments. Un devis expérimental (essai clinique serait plus approprié). Par contre, concernant l'opportunité de réaliser un essai clinique, il serait très difficile sur le plan éthique de soumettre de manière aléatoire les individus à une continuité des soins faible ou intermédiaire plutôt qu'une continuité des soins élevée. En outre, la randomisation des individus en groupe

hospitalisé et non hospitalisé ne serait pas impossible. D'où la grande utilité de notre étude malgré ses limites.

Enfin, les résultats de cette thèse sont généralisables aux systèmes de santé ayant une organisation des soins ambulatoires (médicaux et pharmaceutiques) et hospitaliers similaires à celle offerte aux diabétiques de type 2 du Canada, précisément ceux du Québec. Ces systèmes de santé devraient aussi avoir des lignes directrices de traitement du diabète semblables à celles du Canada.

10 Chapitre 10: Conclusions, utilité et recommandations

10.1 Conclusions

De nos trois articles, d'après ce que suggèrent nos résultats, il ressort que les continuités des soins médicaux et pharmaceutiques seraient faiblement associées à la persistance et à l'observance du traitement antidiabétique. Néanmoins, ce n'est que la continuité des soins pharmaceutiques, mesurée par la fidélité à une pharmacie, qui serait faiblement associée à l'usage des médicaments cardiovasculaires (IECA/ARA 2 et hypolipémiants). L'hospitalisation serait négativement associée à l'adhésion aux traitements et à l'usage des IECA/ARA 2 et hypolipémiants.

En ce qui concerne les continuités de soins médicaux et pharmaceutiques, elles seraient utiles en soins ambulatoires pour optimiser la persistance et l'observance du traitement antidiabétique chez les diabétiques de type 2.

L'hospitalisation semble être par contre une opportunité manquée d'optimiser l'usage des IECA/ARA2 et des hypolipémiants chez les diabétiques de type 2.

10.2 Utilité et recommandations

Recherche

Sur le plan de la recherche, les résultats de cette thèse suggèrent que l'effet de la continuité des soins pourrait différer d'un indicateur d'usage des médicaments à l'autre. Cette différence d'effet pourrait être due au fait que la continuité des soins comporte trois principales dimensions (interpersonnelle, informationnelle et longitudinale) qui s'appliquent à différents professionnels de la santé (médecins, pharmaciens, infirmiers et autres professionnels de la santé) dans différents contextes de soins (ambulatoires et hospitaliers). La définition de la continuité des soins est si complexe qu'il est difficile de mesurer une dimension sans qu'elle soit contaminée par les autres dimensions de la continuité des soins. Pour les chercheurs, il est donc souhaitable de préciser à chaque fois la dimension mesurée, les professionnels de la santé visés, et le contexte de soins considéré. Par ailleurs, il serait intéressant de

constituer une cohorte de patients pour chaque dimension et de comparer leur effet sur chaque indicateur de la qualité d'usage des médicaments. Enfin, il serait intéressant de comparer des cohortes de patients en fonction de leur score pour chaque type de continuité des soins (médicaux et pharmaceutiques). Il existe un besoin de développer un score global qui regroupe toutes les dimensions de la continuité des soins et les différents professionnels de la santé qui permette de prendre en compte la perspective centrée sur le patient.

Pratique clinique

Sur le plan de la pratique clinique, si d'autres études confirment que les patients qui fréquentent le même médecin sont plus susceptibles que les autres de persister et d'observer leur traitement antidiabétique, cela pourrait avoir un effet sur la pratique clinique. D'abord, cela pourrait suggérer des modifications dans les groupes de médecine de famille (dans lesquels le patient fréquente un même centre, mais parfois différents médecins). Quant à la continuité des soins pharmaceutiques, nos résultats suggèrent que les patients pourraient bénéficier de la loyauté à la même pharmacie. Enfin, en ce qui concerne l'hospitalisation, nos résultats suggèrent qu'il s'agit d'un événement créant de la discontinuité des soins. À cet égard, les récentes normes canadiennes exigent la mise en place du bilan comparatif des médicaments avant la sortie de l'hôpital des patients. Avec une bonne mise en application du bilan comparatif, les patients hospitalisés pourraient ne pas avoir à indiquer à leurs médecins de famille, les modifications de traitements survenus en cours d'hospitalisation.

Enfin, si d'autres études confirment nos résultats, les patients diabétiques de type 2 pourraient être informés des bénéfices de la fréquentation d'un seul médecin, d'une même pharmacie sur leur usage de médicaments.

Décideurs

Si nos résultats étaient corroborés par d'autres études, les décideurs des systèmes de santé pourraient promouvoir l'accès des patients diabétiques de type 2 à un seul

médecin qui gère leurs soins. Ils pourraient aussi mettre en oeuvre des politiques qui permettent aux pharmaciens d'avoir accès à la liste complète des médicaments consommés par leurs patients indépendamment de la pharmacie que ceux-ci visitent. Enfin, concernant l'hospitalisation, le profil pharmacologique du patient pourrait être échangé entre les pharmacies privées et les hôpitaux publics (tel que visé par Agrément Canada) avant et après une hospitalisation pour améliorer la sécurité des patients.

Soulignons que la présente thèse ne saurait à elle seule mener à l'application des politiques suggérées. Toutes ces suggestions sont basées sur le fait que nous avons certaines évidences qu'un bon usage des médicaments serait associé à une diminution des hospitalisations et des coûts de santé (241).

10.3 Perspectives futures

Les perspectives de cette thèse sont nombreuses. D'abord, il serait intéressant d'évaluer l'impact de chaque dimension de la continuité des soins (interpersonnelle, informationnelle et longitudinale) sur la qualité d'usage des médicaments. Ceci permettrait de mieux orienter les priorités en matière de qualité des soins et d'usage des médicaments. Il serait aussi important d'évaluer la concordance entre la continuité des soins mesurée avec les bases de données administratives et celles obtenues grâce aux questionnaires chez les diabétiques de type 2. Au cas où on trouverait une bonne concordance entre ces mesures, on pourrait utiliser les bases de données administratives pour surveiller le niveau de continuité des soins chez les diabétiques de type 2. Cela serait plus rapide et moins coûteux que de faire des enquêtes à chaque fois. Par la suite, il serait utile de vérifier l'impact de la continuité des soins sur d'autres indicateurs de qualité d'usage des médicaments tels que la duplication des médicaments et la survenue d'interactions médicamenteuses chez les diabétiques de type 2. Cela viendrait renforcer l'idée que la continuité des soins permet de réduire les coûts et d'augmenter le niveau de sécurité des patients. L'ultime évaluation serait d'évaluer l'impact de la continuité des soins sur les résultats de santé comme les coûts de santé, les hospitalisations et les décès. Au cas où la continuité des soins aurait un impact positif sur ces résultats de santé, il serait conseillé de

rechercher les facteurs associés avant de trouver des mécanismes pour aider ceux qui auraient une mauvaise continuité des soins. Enfin, il serait intéressant de savoir si les résultats trouvés chez les diabétiques de type 2 s'appliquent à des patients atteints d'autres types de maladies chroniques.

Références bibliographiques

1. Saultz JW. Defining and measuring interpersonal continuity of care. *Ann Fam Med*. 2003;1(3):134-43.
2. Christakis DA, Feudtner C, Pihoker C, Connell FA. Continuity and quality of care for children with diabetes who are covered by medicaid. *Ambul Pediatr*. 2001;1(2):99-103.
3. Christakis DA, Mell L, Wright JA, Davis R, Connell FA. The association between greater continuity of care and timely measles-mumps-rubella vaccination. *Am J Public Health*. 2000;90(6):962-5.
4. Koopman RJ, Mainous AG, Baker R, Gill JM, Gilbert GE. Continuity of care and recognition of diabetes, hypertension, and hypercholesterolemia. *Arch Intern Med*. 2003;163(11):1357-61.
5. Chen CC, Tseng CH, Cheng SH. Continuity of care, medication adherence, and health care outcomes among patients with newly diagnosed type 2 diabetes: a longitudinal analysis. *Med Care*. 2013;51(3):231-7.
6. Cheng SH, Chen CC, Hou YF. A longitudinal examination of continuity of care and avoidable hospitalization: evidence from a universal coverage health care system. *Arch Intern Med*. 2010;170(18):1671-7.
7. Hong JS, Kang HC. Continuity of ambulatory care and health outcomes in adult patients with type 2 diabetes in Korea. *Health policy*. 2013;109(2):158-65.
8. Knight JC, Dowden JJ, Worrall GJ, Gadag VG, Murphy MM. Does higher continuity of family physician care reduce hospitalizations in elderly people with diabetes? *Popul Health Manag*. 2009;12(2):81-6.
9. Lin W, Huang IC, Wang SL, Yang MC, Yaung CL. Continuity of diabetes care is associated with avoidable hospitalizations: evidence from Taiwan's National Health Insurance scheme. *Int J Health Care*. 2010;22(1):3-8.
10. Worrall G, Knight J. Continuity of care is good for elderly people with diabetes: retrospective cohort study of mortality and hospitalization. *Can Fam Physician*. 2011;57(1):e16-20.
11. Chen CC, Chen SH. Better continuity of care reduces costs for diabetic patients. *Am J Manag Care*. 2011;17(6):420-7.
12. Saultz JW, Albedaiwi W. Interpersonal continuity of care and patient satisfaction: a critical review. *Ann Fam Med*. 2004;2(5):445-51.
13. Hanninen J, Takala J, Keinanen-Kiukaanniemi S. Good continuity of care may improve quality of life in Type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2001;51(1):21-7.
14. Fédération Internationale de diabète (2011). Plan mondial contre le diabète 2011-2021. https://www.idf.org/sites/default/files/attachments/GDP_FR.pdf. Accessed 12 January, 2012.
15. Whiting DR, Guariguata L, Weil C, Shaw J. IDF diabetes atlas: global estimates of the prevalence of diabetes for 2011 and 2030. *Diabetes Res Clin Pract*. 2011;94(3):311-21.
16. Diabète Québec (2012). Le diabète en chiffres 2012. <http://www.diabete.qc.ca/>. Accessed October, 2013.

17. Institut National de Santé Publique du Québec (2011). Tendances temporelles de la prévalence et de l'incidence du diabète, et mortalité chez les diabétiques au Québec, de 2000-2001 à 2006-2007. <http://www.inspq.qc.ca/publications/notice.asp?E=p&NumPublication=1239>. Accessed 22 April, 2012.
18. Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee. Canadian Diabetes Association 2013 Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Diabetes in Canada. *Can J Diabetes*. 2013;37(1):S1-S212.
19. Diabète Québec (2010). « Diabète : le Canada à l'heure de la remise en question – Tracer une nouvelle voie. <http://www.diabete.qc.ca>. Accessed 17 June, 2013.
20. Diabète Québec (2010). At the Tipping Point: Diabetes in Québec. <http://www.diabete.qc.ca>. Accessed 17 June, 2013.
21. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet*. 1998;352:854-65.
22. DeFronzo RA. Pathogenesis of type 2 diabetes: implications for metformin. *Drugs*. 1999;58 (1):29-30.
23. Ho PM, Rumsfeld JS, Masoudi FA, McClure DL, Plomondon ME, Steiner JF, et al. Effect of medication nonadherence in diabetes mellitus. *Cardiology Review*. 2007;24(4):18-21.
24. Lee WC, Balu S, Cobden D, Joshi AV, Pashos CL. Prevalence and economic consequences of medication adherence in diabetes: A systematic literature review. *Managed Care Interface*. 2006;19(7):31-41.
25. Guenette L, Moisan J, Breton MC, Sirois C, Gregoire JP. Difficulty adhering to antidiabetic treatment: factors associated with persistence and compliance. *Diabetes Metab*. 2013;39(3):250-7.
26. Gregoire JP, Sirois C, Blanc G, Poirier P, Moisan J. Persistence patterns with oral antidiabetes drug treatment in newly treated patients--a population-based study. *Value Health*. 2010;13(6):820-8.
27. Cramer JA. A systematic review of adherence with medications for diabetes. *Diabetes Care*. 2004;27(5):1218-24.
28. Wahl C, Gregoire JP, Teo K, Beaulieu M, Labelle S, Leduc B, et al. Concordance, compliance and adherence in healthcare: closing gaps and improving outcomes. *Healthc Q*. 2005;8(1):65-70.
29. Guenette L, Breton MC, Hamdi H, Gregoire JP, Moisan J. Important treatment gaps in vascular protection for the elderly after type 2 diabetes therapy initiation. *The Canadian Journal of Cardiology*. 2013;29(12):1593-8.
30. Sirois C, Moisan J, Poirier P, Gregoire JP. Underuse of cardioprotective treatment by the elderly with type 2 diabetes. *Diabetes Metab*. 2008;34(2):169-76.
31. Kuznik A, Mardekian J. Trends in utilization of lipid- and blood pressure-lowering agents and goal attainment among the U.S. diabetic population, 1999-2008. *Cardiovascular Diabetology*. 2011;10:31.
32. Unger RH, Orci L. Paracrinology of islets and the paracrinopathy of diabetes. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2010;107(37):16009-12.

33. Standards of medical care in diabetes--2012. *Diabetes Care*. 2012;35 (1):S11-63.
34. Wang J, Luben R, Khaw KT, Bingham S, Wareham NJ, Forouhi NG. Dietary energy density predicts the risk of incident type 2 diabetes: the European Prospective Investigation of Cancer (EPIC)-Norfolk Study. *Diabetes Care*. 2008;31(11):2120-5.
35. Wei GS, Coady SA, Goff DCJ, Brancati FL, Levy D, Selvin E, et al. Blood pressure and the risk of developing diabetes in african americans and whites: ARIC, CARDIA, and the framingham heart study. *Diabetes Care*. 2011;34(4):873-9.
36. Dabelea D, Pettitt DJ, Hanson RL, Imperatore G, Bennett PH, Knowler WC. Birth weight, type 2 diabetes, and insulin resistance in Pima Indian children and young adults. *Diabetes Care*. 1999;22(6):944-50.
37. Slining MM, Kuzawa CW, Mayer-Davis EJ, Adair LS. Evaluating the indirect effect of infant weight velocity on insulin resistance in young adulthood: a birth cohort study from the Philippines. *American Journal of Epidemiology*. 2011;173(6):640-8.
38. Yarbrough DE, Barrett-Connor E, Krititz-Silverstein D, Wingard DL. Birth weight, adult weight, and girth as predictors of the metabolic syndrome in postmenopausal women: the Rancho Bernardo Study. *Diabetes Care*. 1998;21(10):1652-8.
39. Legro RS, Kunselman AR, Dodson WC, Dunaif A. Prevalence and predictors of risk for type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in polycystic ovary syndrome: a prospective, controlled study in 254 affected women. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 1999;84(1):165-9.
40. Billings LK, Florez JC. The genetics of type 2 diabetes: what have we learned from GWAS? *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2010;1212:59-77.
41. Comité d'experts des Lignes directrices de pratique clinique de l'Association canadienne du diabète. Lignes directrices de pratique clinique 2008 de l'Association canadienne du diabète pour la prévention et le traitement du diabète au Canada. *Can J Diabetes*. 2008; 32 (suppl. 2) : S1 à S225.
42. Albers JW, Herman WH, Pop-Busui R, Feldman EL, Martin CL, Cleary PA, et al. Effect of prior intensive insulin treatment during the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) on peripheral neuropathy in type 1 diabetes during the Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) Study. *Diabetes Care*. 2010;33(5):1090-6.
43. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet*. 1998;352(9131):837-53.
44. Bodenheimer T, Wagner EH, Grumbach K. Improving primary care for patients with chronic illness. *JAMA*. 2002;288(14):1775-9.
45. Braga M, Casanova A, Teoh H, Dawson KC, Gerstein HC, Fitchett DH, et al. Treatment gaps in the management of cardiovascular risk factors in patients with type 2 diabetes in Canada. *The Canadian journal of cardiology*. 2010;26(6):297-302.
46. Harris SB, Ekoe JM, Zdanowicz Y, Webster-Bogaert S. Glycemic control and morbidity in the Canadian primary care setting (results of the diabetes in Canada evaluation study). *Diabetes Res Clin Pract*. 2005;70(1):90-7.

47. Bodenheimer T, Wagner EH, Grumbach K. Improving primary care for patients with chronic illness: the chronic care model, Part 2. *JAMA*. 2002;288(15):1909-14.
48. Ivers N, Jamtvedt G, Flottorp S, Young JM, Odgaard-Jensen J, French SD, et al. Audit and feedback: effects on professional practice and healthcare outcomes. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2012;6:CD000259.
49. Barr VJ, Robinson S, Marin-Link B, Underhill L, Dotts A, Ravensdale D, et al. The expanded Chronic Care Model: an integration of concepts and strategies from population health promotion and the Chronic Care Model. *Hospital quarterly*. 2003;7(1):73-82.
50. Conseil canadien de la santé (2011). Rapport de progrès 2011: Renouvellement des soins de santé au Canada. Toronto: Conseil canadien de la santé. http://conseilcanadiendelasante.ca/rpt_det.php?id%C2%BC165, Accessed 24 February, 2013.
51. Fleming B, Silver A, Ocepek-Welikson K, Keller D. The relationship between organizational systems and clinical quality in diabetes care. *Am J Manag Care*. 2004;10(12):934-44.
52. Borgermans L, Goderis G, Van Den Broeke C, Verbeke G, Carbonez A, Ivanova A, et al. Interdisciplinary diabetes care teams operating on the interface between primary and specialty care are associated with improved outcomes of care: findings from the Leuven Diabetes Project. *BMC health services research*. 2009;9:179.
53. Chin MH, Drum ML, Guillen M, Rimington A, Levie JR, Kirchoff AC, et al. Improving and sustaining diabetes care in community health centers with the health disparities collaboratives. *Med Care*. 2007;45(12):1135-43.
54. Vargas RB, Mangione CM, Asch S, Keesey J, Rosen M, Schonlau M, et al. Can a chronic care model collaborative reduce heart disease risk in patients with diabetes? *Journal of General Internal Medicine*. 2007;22(2):215-22.
55. Parchman ML, Zeber JE, Romero RR, Pugh JA. Risk of coronary artery disease in type 2 diabetes and the delivery of care consistent with the chronic care model in primary care settings: a STARNET study. *Med Care*. 2007;45(12):1129-34.
56. Stock S, Drabik A, Buscher G, Graf C, Ullrich W, Gerber A, et al. German diabetes management programs improve quality of care and curb costs. *Health affairs (Project Hope)*. 2010;29(12):2197-205.
57. Shyangdan Deepson S, Royle P, Clar C, Sharma P, Waugh N, Snaith A. Glucagon-like peptide analogues for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. 2011; (10). Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD006423.pub2/abstract> <http://onlinelibrary.wiley.com/store/10.1002/14651858.CD006423.pub2/asset/CD006423.pdf?v=1&t=i8iyclxu&s=993c3611ddbaaecf57e122dc289d4bb7b760d47d>.
58. Sando KR, Taylor J. Bromocriptine: sa place dans le type 2 diabète Tx. *J Fam Pract*. 2011; 60 (11): E1-5
59. Gaziano JM, Cincotta AH, O'Connor CM, Ezrokhi M, Ruddy D, Ma ZJ, et al. Randomized Clinical Trial of Quick-Release Bromocriptine Among Patients With Type 2 Diabetes on Overall Safety and Cardiovascular Outcomes. *Diabetes Care*. 2010;33(7):1503-8.

60. Rodbard HW, Jellinger PS, Davidson JA, Einhorn D, Garber AJ, Grunberger G, et al. Statement by an American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology consensus panel on type 2 diabetes mellitus: an algorithm for glycemic control. *Endocrine practice : official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists*. 2009;15(6):540-59.
61. Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee. Canadian Diabetes Association 2003 Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Diabetes in Canada. *Can J Diabetes*. 2003;27(2):S1-S151.
62. Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee. Canadian Diabetes Association 1998 Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Diabetes in Canada. *JAMC*. 1998;159(8):S1-S32.
63. Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee. Canadian Diabetes Association 2008 Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Diabetes in Canada. *Can J Diabetes*. 2008;32(2):S1-S225.
64. Donabedian A. Evaluating the quality of medical care. *The Milbank Quarterly*. 2005;83(4):691-729.
65. Donabedian A. Evaluating the quality of medical care. *The Milbank Memorial Fund Quarterly*. 1966;44(3):Suppl:166-206.
66. Lohr KN (1990). *Medicare: A Strategy for Quality Assurance*. Vols I and II. Washington, DC: National Academy Press, 1990.
67. Donabedian A. Criteria, norms and standards of quality: what do they mean? *Am J Public Health*. 1981;71(4):409-12.
68. Mainz J. Defining and classifying clinical indicators for quality improvement. *International journal for quality in health care*. 2003;15(6):523-30.
69. Mainz J. Developing evidence-based clinical indicators: a state of the art methods primer. *International journal for quality in health care*. 2003;15 Suppl 1:i5-11.
70. Commonwealth Department of Health and Ageing (2000). *National Medicines Policy*.
<http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/National+Medicines+Policy-1>. Accessed 17 June, 2013.
71. Commonwealth Department of Health and Ageing (2002). *The National Strategy for Quality Use of Medicines*.
[https://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/8ECD6705203E01BFCA257BF0001F5172/\\$File/natstrateng.pdf](https://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/8ECD6705203E01BFCA257BF0001F5172/$File/natstrateng.pdf). Accessed 8 March, 2013.
72. Haynes, R.; Taylor, D.; and Sackett, D., eds. (1979). *Compliance in Health Care*. Baltimore, MD: Johns Hopkins University Press.
73. Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. *The New England journal of medicine*. 2005;353(5):487-97.
74. WHO (2003). *Adherence to long-term therapies: evidence for action*. World Health Organization.
<http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/42682/1/9241545992.pdf>. Accessed October, 2012.

75. Ho PM, Bryson CL, Rumsfeld JS. Medication adherence: its importance in cardiovascular outcomes. *Circulation*. 2009;119(23):3028-35.
76. Vermeire E, Hearnshaw H, Van Royen P, Denekens J. Patient adherence to treatment: three decades of research. A comprehensive review. *J Clin Pharm Ther*. 2001;26(5):331-42.
77. Morisky DE, Green LW, Levine DM. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Med Care*. 1986;24(1):67-74.
78. Shalansky SJ, Levy AR, Ignaszewski AP. Self-reported Morisky score for identifying nonadherence with cardiovascular medications. *Ann Pharmacother*. 2004;38(9):1363-8.
79. Fischer MA, Stedman MR, Lii J, Vogeli C, Shrank WH, Brookhart MA, et al. Primary medication non-adherence: analysis of 195,930 electronic prescriptions. *Journal of general internal medicine*. 2010;25(4):284-90.
80. Cramer JA, Roy A, Burrell A, Fairchild CJ, Fuldeore MJ, Ollendorf DA, et al. Medication compliance and persistence: terminology and definitions. *Value Health*. 2008;11(1):44-7.
81. Caetano PA, Lam JM, Morgan SG. Toward a standard definition and measurement of persistence with drug therapy: Examples from research on statin and antihypertensive utilization. *Clin Ther*. 2006;28(9):1411-24.
82. Grégoire J.-P., Moisan J. Assessment of adherence to drug treatment in research database. In *Drug Utilization Research: Methods and Applications*. Almarsdottir A.B., Andersen M., Benko R., Bennie M., Elseviers M., Godman B., Krska J., Poluzi E., Taxis K., Stichele R.V., Vlahovic-Palcevski V. and Wettermark B (Eds). John Wiley & Sons, Ltd, Chichester, UK, 2016 (upcoming).
83. Andrade SE, Kahler KH, Frech F, Chan KA. Methods for evaluation of medication adherence and persistence using automated databases. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2006;15(8):565-74; discussion 75-7.
84. Hess LM, Raebel MA, Conner DA, Malone DC. Measurement of adherence in pharmacy administrative databases: a proposal for standard definitions and preferred measures. *Ann Pharmacother*. 2006;40(7-8):1280-88.
85. Acri T, Gross R. *Studies of Medication Adherence*. Textbook of Pharmacoepidemiology: John Wiley & Sons Ltd; 2013. p. 314-23.
86. Levy AR, O'Brien BJ, Sellors C, Grootendorst P, Willison D. Coding accuracy of administrative drug claims in the Ontario Drug Benefit database. *The Canadian journal of clinical pharmacology*. 2003;10(2):67-71.
87. Rapport annuel de gestion 2010-2011 de la Régie de l'assurance maladie du Québec (2011).
<http://www.ramq.gouv.qc.ca/SiteCollectionDocuments/citoyens/fr/rapports/rappann1112-fr.pdf>. Accessed 12 July, 2013.
88. Tamblyn RM, McLeod PJ, Abrahamowicz M, Laprise R. Do too many cooks spoil the broth? Multiple physician involvement in medical management of elderly patients and potentially inappropriate drug combinations. *CMAJ : Canadian Medical Association journal*. 1996;154(8):1177-84.
89. Krass I, Schieback P, Dhipayom T. Adherence to diabetes medication: a systematic review. *Diabet Med*. 2015;32(6):725-37.
90. Martirosyan L, Voorham J, Haaijer-Ruskamp FM, Braspenning J, Wolffenbuttel BH, Denig P. A systematic literature review: prescribing indicators

related to type 2 diabetes mellitus and cardiovascular risk management. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2010;19(4):319-34.

91. Beers MH, Ouslander JG, Rollinger I, Reuben DB, Brooks J, Beck JC. Explicit criteria for determining inappropriate medication use in nursing home residents. UCLA Division of Geriatric Medicine. *Arch Intern Med.* 1991;151(9):1825-32.

92. Rancourt C, Moisan J, Baillargeon L, Verreault R, Laurin D, Gregoire JP. Potentially inappropriate prescriptions for older patients in long-term care. *BMC geriatrics.* 2004;4:9.

93. Martirosyan L, Braspenning J, Denig P, de Grauw WJ, Bouma M, Storms F, et al. Prescribing quality indicators of type 2 diabetes mellitus ambulatory care. *Quality & safety in health care.* 2008;17(5):318-23.

94. Wens J, Gerard R, Vandenberghe H. Optimizing diabetes care regarding cardiovascular targets at general practice level: Direct@GP. *Primary care diabetes.* 2011;5(1):19-24.

95. Martirosyan L, Haaijer-Ruskamp FM, Braspenning J, Denig P. Development of a minimal set of prescribing quality indicators for diabetes management on a general practice level. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2012;21(10):1053-9.

96. Ernst A, Kinnear M, Hudson S. Quality of prescribing: a study of guideline adherence of medication in patients with diabetes mellitus. *Practical Diabetes International.* 2005;22(8):285-90.

97. McKinnon PS, Seaton T, Noirot LA, Reichley RM, Heard KM, Shannon WD, et al. Improving adherence to dyslipidemia medication guidelines in hospitalized diabetic patients using a technology-assisted pharmacist intervention. *AMIA Annu Symp Proc.* 2008:868.

98. OMS (1993). Comment étudier l'utilisation des médicaments dans les services de santé - Quelques indicateurs de l'utilisation des médicaments. Série recherche numéro 7. <http://apps.who.int/medicinedocs/fr/d/Jh2974f/>. Accessed 15 January, 2014.

99. Giorda C, Maggini M, Alegiani SS, Turco S, Raschetti R. Secondary prevention of coronary artery disease in high-risk diabetic patients. *Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases : NMCD.* 2003;13(4):238-43.

100. Fu AZ, Zhang Q, Davies MJ, Pentakota SR, Radican L, Seck T. Underutilization of statins in patients with type 2 diabetes in US clinical practice: a retrospective cohort study. *Current medical research and opinion.* 2011;27(5):1035-40.

101. Berthold HK, Gouni-Berthold I, Bohm M, Krone W, Bestehorn KP. Patterns and predictors of statin prescription in patients with type 2 diabetes. *Cardiovascular diabetology.* 2009;8:25.

102. van den Haak P, Heintjes E, Plat AW, Jan Meerding W, Webb K, Sturkenboom MC, et al. Determination of non-treatment with statins of high risk patients in The Netherlands. *Current medical research and opinion.* 2010;26(2):271-8.

103. Yeh HL, Huang LY, Su S, Yang MC, Wang TC. Underuse of ACE inhibitors and angiotensin II receptor blockers among patients with diabetic nephropathy in Taiwan. *Health policy.* 2011;100(2-3):196-202.

104. Raum E, Lietzau S, Stegmaier C, Brenner H, Rothenbacher D. For the majority of patients with diabetes blood pressure and lipid management is not in line

with recommendations. Results from a large population-based cohort in Germany. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2008;17(5):485-94.

105. Laflam P, Schmitt KE, Edie CF, Simbartl LA, Thakar CV. Factors affecting conformity to renin-angiotensin system inhibitor usage in chronic kidney disease and diabetes mellitus. *J Clin Hypertens* 2011;13(7):473-8.

106. Juul L, Sandbaek A, Foldspang A, Frydenberg M, Borch-Johnsen K, Lauritzen T. Adherence to guidelines in people with screen-detected type 2 diabetes, ADDITION, Denmark. *Scandinavian journal of primary health care.* 2009;27(4):223-31.

107. Hellemons ME, Denig P, de Zeeuw D, Voorham J, Lambers Heerspink HJ. Is albuminuria screening and treatment optimal in patients with type 2 diabetes in primary care? Observational data of the GIANTT cohort. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association.* 2013;28(3):706-15.

108. Frazee LA, Samandari S, Tanphaichitr N, Bourguet CC, Pfister EW. Screening for nephropathy and antihypertensive use among diabetic patients in an academic community medical center. *American journal of therapeutics.* 2006;13(1):18-23.

109. Zhang X, Andersen R, Saaddine JB, Beckles GL, Duenas MR, Lee PP. Measuring access to eye care: a public health perspective. *Ophthalmic epidemiology.* 2008;15(6):418-25.

110. Andersen RM. Revisiting the behavioral model and access to medical care: does it matter? *Journal of health and social behavior.* 1995;36(1):1-10.

111. Andersen R, Newman JF. Societal and individual determinants of medical care utilization in the United States. *The Milbank Memorial Fund quarterly Health and society.* 1973;51(1):95-124.

112. Aday LA, Andersen R. A framework for the study of access to medical care. *Health services research.* 1974;9(3):208-20.

113. Unni E, Farris KB. Determinants of different types of medication non-adherence in cholesterol lowering and asthma maintenance medications: a theoretical approach. *Patient education and counseling.* 2011;83(3):382-90.

114. Guide de pratique de l'ordre des pharmaciens du Québec (2002). http://guide.opq.org/1_Introduction_01.html, Accessed 24 September, 2015.

115. Ordre des Pharmaciens du Québec (2015). <http://www.opq.org/fr-CA/grand-public/nouvelles-activites-des-pharmaciens/>. Accessed 10 September, 2015.

116. Ministère de la santé et des services sociaux (2015). <http://www.msss.gouv.qc.ca/sujets/organisation/en-bref/index.php>. Accessed 18 February, 2015.

117. Statistique Canada (Juin 2013). Feuille d'information de la santé, no 82-625-WF au catalogue, 21 juin 2013. <http://www.statcan.gc.ca/pub/82-625-x/2013001/article/11832-fra.htm>. Accessed 27 July, 2014.

118. Ministère de la Santé et des Services sociaux du Québec (Février 2004). L'intégration des services de santé et des services sociaux: le projet organisationnel et clinique et les balises associées à la mise en œuvre des réseaux locaux de services de santé et de services sociaux. <http://www.msss.gouv.qc.ca/reseau/rls>. Accessed 18 February, 2014.

119. Commissaire à la santé et au bien-être (2013). Perceptions et expériences des médecins de première ligne: le Québec comparé – résultats de l'enquête internationale sur les politiques de santé du Commonwealth Fund de 2012. Québec, gouvernement du Québec, 2013.
http://www.csbe.gouv.qc.ca/fileadmin/www/2012/CWF/CSBE_CWF_2012.pdf. Accessed 14 Mars, 2014.
120. Direction des communications du ministère de la Santé et des Services sociaux (2007). La politique du médicament.
https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/DocuAdmin/Lois_Politiques/Politique_medicament.pdf. Accessed February, 2013.
121. Australian Council for Safety and Quality in Health Care (2002). Second national report on patient safety: improving medication safety. July 2002. Canberra.
http://www.safetyandquality.org/articles/publications/med_saf_rept.pdf. Accessed 17 June, 2013.
122. Dooley MJ, Allen KM, Doecke CJ et al. A prospective multicentre study of pharmacist initiated changes to drug therapy and patient management in acute care government funded hospitals. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2004; 57 (4): 513–521.
123. Adair CE, McDougall GM, Beckie A, Joyce A, Mitton C, Wild CT, et al. History and measurement of continuity of care in mental health services and evidence of its role in outcomes. *Psychiatric services (Washington, DC)*. 2003;54(10):1351-6.
124. Community Mental Health Centers Act (1964). PL 88-164.
125. Tyhurst JS, Chalke FCR, Lawson FS, McNeel BH, Roberts CA, Taylor GC, et al (1963). More for the mind: a study of psychiatric services in Canada. Toronto: Canadian Mental Health Association. Accessed 7 September, 2015.
126. Pugh TF, MacMahon B. Measurement of discontinuity of psychiatric inpatient care. *Public health reports*. 1967;82(6):533-8.
127. Bass RD, Windle C. Continuity of care: an approach to measurement. *Am J Psychiatry*. 1972;129(2):196-201.
128. Breslau N, Reeb KG. Continuity of care in a university-based practice. *Journal of medical education*. 1975;50(10):965-9.
129. Shortell SM. Continuity of medical care: conceptualization and measurement. *Med Care*. 1976;14(5):377-91.
130. Bachrach LL. Continuity of care for chronic mental patients: a conceptual analysis. *Am J Psychiatry*. 1981;138(11):1449-56.
131. Bachrach LL. Continuity of care. *New directions for mental health services*. 1987(35):63-73.
132. Cohen D, Sanders HE. Day-program-based treatment in the Amsterdam City Center. *The International journal of social psychiatry*. 1995;41(2):120-31.
133. Sytema S, Micciolo R, Tansella M. Continuity of care for patients with schizophrenia and related disorders: a comparative south-Verona and Groningen case-register study. *Psychological medicine*. 1997;27(6):1355-62.
134. Saarento O, Oiesvold T, Sytema S, Gostas G, Kastrup M, Lonnerberg O, et al. The Nordic Comparative Study on Sectorized Psychiatry: continuity of care related to characteristics of the psychiatric services and the patients. *Social psychiatry and psychiatric epidemiology*. 1998;33(11):521-7.

135. Bice TW, Boxerman SB. A quantitative measure of continuity of care. *Med Care.* 1977;15(4):347-9.
136. Smedby O, Eklund G, Eriksson EA, Smedby B. Measures of continuity of care. A register-based correlation study. *Med Care.* 1986;24(6):511-8.
137. Bachrach LL. Continuity of care and approaches to case management for long-term mentally ill patients. *Hospital & community psychiatry.* 1993;44(5):465-8.
138. Bachrach LL. Planning mental health services for chronic patients. *Hospital & community psychiatry.* 1979;30(6):387-93.
139. Tessler R, Mason JH. Continuity of care in the delivery of mental health services. *Am J Psychiatry.* 1979;136(10):1297-301.
140. Perris C, Rodhe K, Palm A, et al (1987). Fully integrated in- and outpatient services in a psychiatric sector: implementation of a new model for the care of psychiatric patients favoring continuity of care, in *Cognitive Therapy: Applications in Psychiatric and Medical Settings.* Edited by Freeman A, Greenwood V. New York, Human Sciences Press, 1987.
141. Johnson S, Prosser D, Bindman J, Szmukler G. Continuity of care for the severely mentally ill: concepts and measures. *Social psychiatry and psychiatric epidemiology.* 1997;32(3):137-42.
142. Haggerty JL, Reid RJ, Freeman GK, Starfield BH, Adair CE, McKendry R. Continuity of care: a multidisciplinary review. *BMJ (Clinical research ed).* 2003;327(7425):1219-21.
143. Jee SH, Cabana MD. Indices for continuity of care: a systematic review of the literature. *Medical care research and review : MCRR.* 2006;63(2):158-88.
144. van Walraven C, Oake N, Jennings A, Forster AJ. The association between continuity of care and outcomes: a systematic and critical review. *Journal of evaluation in clinical practice.* 2010;16(5):947-56.
145. Saultz JW, Lochner J. Interpersonal continuity of care and care outcomes: a critical review. *Annals of family medicine.* 2005;3(2):159-66.
146. Pandhi N, Saultz JW. Patients' perceptions of interpersonal continuity of care. *Journal of the American Board of Family Medicine : JABFM.* 2006;19(4):390-7.
147. Katz DA, McCoy K, Sarrazin MV. Does improved continuity of primary care affect clinician-patient communication in VA? *Journal of general internal medicine.* 2014;29 (2):S682-8.
148. Hong JS, Kang HC. Relationship between continuity of ambulatory care and medication adherence in adult patients with type 2 diabetes in Korea: a longitudinal analysis. *Med Care.* 2014;52(5):446-53.
149. Chan CL, You HJ, Huang HT, Ting HW. Using an integrated COC index and multilevel measurements to verify the care outcome of patients with multiple chronic conditions. *BMC health services research.* 2012;12:405.
150. Nyweide DJ. Concordance between continuity of care reported by patients and measured from administrative data. *Medical care research and review.* 2014;71(2):138-55.
151. Tousignant P, Diop M, Fournier M, Roy Y, Haggerty J, Hogg W, et al. Validation of 2 new measures of continuity of care based on year-to-year follow-up with known providers of health care. *Annals of family medicine.* 2014;12(6):559-67.
152. Bentler SE, Morgan RO, Virnig BA, Wolinsky FD. Evaluation of a patient-reported continuity of care model for older adults. *Quality of life research : an*

international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation. 2014;23(1):185-93.

153. Haggerty JL, Roberge D, Freeman GK, Beaulieu C, Bréton M. Validation of a Generic Measure of Continuity of Care: When Patients Encounter Several Clinicians. *The Annals of Family Medicine*. 2012;10(5):443-51.

154. Haggerty JL, Beaulieu MD, Pineault R, Burge F, Levesque JF, Santor DA, et al. Comprehensiveness of care from the patient perspective: comparison of primary healthcare evaluation instruments. *Healthcare policy*. 2011;7(Spec Issue):154-66.

155. Xu KT. Choice of and overall satisfaction with pharmacies among a community-dwelling elderly population. *Med Care*. 2002;40(12):1283-93.

156. Johnson JA, Coons SJ, Hays RD. The structure of satisfaction with pharmacy services. *Med Care*. 1998;36(2):244-50.

157. MacKeigan LD, Larson LN. Development and validation of an instrument to measure patient satisfaction with pharmacy services. *Med Care*. 1989;27(5):522-36.

158. Hepler CD, Strand LM. Opportunities and responsibilities in pharmaceutical care. *American journal of hospital pharmacy*. 1990;47(3):533-43.

159. Ellitt GR, Brien JA, Aslani P, Chen TF. Quality patient care and pharmacists' role in its continuity--a systematic review. *Ann Pharmacother*. 2009;43(4):677-91.

160. Australian Pharmaceutical Advisory Council (2005).

[http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/content/5B47B202BBFAFE02CA257BF0001C6AAC/\\$File/guiding.pdf](http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/content/5B47B202BBFAFE02CA257BF0001C6AAC/$File/guiding.pdf). Accessed 12 october, 2012.

161. Rusell C (September 2013). Does continuity of community pharmacy care influence adherence to statins?

<http://dalspace.library.dal.ca/bitstream/handle/10222/42712/Christie-Russell-MSc-CHESeptember-2013.pdf?sequence=7>. Accessed 7 Septembre, 2014.

162. Pottegard A, Hallas J. Physicians' and pharmacies' overview of patients' medication. An analysis of fidelity coefficients. *Eur J Clin Pharmacol*. 2011;67(9):919-24.

163. Polinski JM, Schneeweiss S, Levin R, Shrank WH. Completeness of retail pharmacy claims data: implications for pharmacoepidemiologic studies and pharmacy practice in elderly patients. *Clin Ther*. 2009;31(9):2048-59.

164. American Academy of Family Physicians (May, 2005). Definition of continuity of care. <http://www.aafp.org/about/policies/all/definition-care.html>. Accessed 14 september, 2015.

165. Haggerty J, Burge F, Levesque JF, Gass D, Pineault R, Beaulieu MD, et al. Operational definitions of attributes of primary health care: consensus among Canadian experts. *Ann Fam Med*. 2007;5(4):336-44.

166. Canadian Health Services Research Foundation (March 2002). Defusing the confusion, concepts and methods of continuity of healthcare. <http://www.chsrf.ca>. Accessed october, 2013.

167. Love MM, Mainous AG, 3rd. Commitment to a regular physician: how long will patients wait to see their own physician for acute illness? *The Journal of family practice*. 1999;48(3):202-7.

168. Nair KM, Dolovich LR, Ciliska DK, Lee HN. The perception of continuity of care from the perspective of patients with diabetes. *Family medicine*. 2005;37(2):118-24.

169. Berry LL, Parish JT, Janakiraman R, Ogburn-Russell L, Couchman GR, Rayburn WL, et al. Patients' commitment to their primary physician and why it matters. *Ann Fam Med*. 2008;6(1):6-13.
170. Wolinsky FD, Bentler SE, Liu L, Geweke JF, Cook EA, Obrizan M, et al. Continuity of care with a primary care physician and mortality in older adults. *The journals of gerontology Series A, Biological sciences and medical sciences*. 2010;65(4):421-8.
171. Shin DW, Cho J, Yang HK, Park JH, Lee H, Kim H, et al. Impact of continuity of care on mortality and health care costs: a nationwide cohort study in Korea. *Ann Fam Med*. 2014;12(6):534-41.
172. Hoertel N, Limosin F, Leleu H. Poor longitudinal continuity of care is associated with an increased mortality rate among patients with mental disorders: results from the French National Health Insurance Reimbursement Database. *European psychiatry*. 2014;29(6):358-64.
173. Cheng SH, Chen CC. Effects of continuity of care on medication duplication among the elderly. *Med Care*. 2014;52(2):149-56.
174. Chu HY, Chen CC, Cheng SH. Continuity of care, potentially inappropriate medication, and health care outcomes among the elderly: evidence from a longitudinal analysis in Taiwan. *Med Care*. 2012;50(11):1002-9.
175. Uijen AA, Bosch M, van den Bosch WJ, Bor H, Wensing M, Schers HJ. Heart failure patients' experiences with continuity of care and its relation to medication adherence: a cross-sectional study. *BMC family practice*. 2012;13:86.
176. Robles S, Anderson GF. Continuity of care and its effect on prescription drug use among Medicare beneficiaries with hypertension. *Med Care*. 2011;49(5):516-21.
177. Brookhart MA, Patrick AR, Schneeweiss S, Avorn J, Dormuth C, Shrank W, et al. Physician follow-up and provider continuity are associated with long-term medication adherence: a study of the dynamics of statin use. *Arch Intern Med*. 2007;167(8):847-52.
178. Kerse N, Buetow S, Mainous AG, 3rd, Young G, Coster G, Arroll B. Physician-patient relationship and medication compliance: a primary care investigation. *Ann Fam Med*. 2004;2(5):455-61.
179. Benner JS, Tierce JC, Ballantyne CM, Prasad C, Bullano MF, Willey VJ, et al. Follow-up lipid tests and physician visits are associated with improved adherence to statin therapy. *PharmacoEconomics*. 2004;22 (3):13-23.
180. Choudhry NK, Fischer MA, Avorn J, Liberman JN, Schneeweiss S, Pakes J, et al. The implications of therapeutic complexity on adherence to cardiovascular medications. *Arch Intern Med*. 2011;171(9):814-22.
181. Marcum ZA, Driessen J, Thorpe CT, Gellad WF, Donohue JM. Effect of multiple pharmacy use on medication adherence and drug-drug interactions in older adults with Medicare Part D. *J Am Geriatr Soc*. 2014;62(2):244-52.
182. Alcusky M J (2014). Effect of hospitalization on the integrity of the medication regimen in patients with diabetes mellitus (Master thesis). <http://digitalcommons.uri.edu/theses> Open Access Master's Theses.
183. Bell CM, Brener SS, Gunraj N, Huo C, Bierman AS, Scales DC, et al. Association of ICU or hospital admission with unintentional discontinuation of medications for chronic diseases. *JAMA*. 2011;306(8):840-7.

184. Jackevicius CA, Mamdani M, Tu JV. Adherence with statin therapy in elderly patients with and without acute coronary syndromes. *JAMA*. 2002;288(4):462-7.
185. Stange D, Kriston L, von Wolff A, Baehr M, Dartsch DC. Medication complexity, prescription behaviour and patient adherence at the interface between ambulatory and stationary medical care. *Eur J Clin Pharmacol*. 2013;69(3):573-80.
186. Himmel W, Tabache M, Kochen MM. What happens to long-term medication when general practice patients are referred to hospital? *Eur J Clin Pharmacol*. 1996;50(4):253-7.
187. Himmel W. Drug changes at the interface between primary and secondary care. *International journal of clinical pharmacology and therapeutics*. 2004;42(2):103-9.
188. Gray SL, Mahoney JE, Blough DK. Medication Adherence in Elderly Patients Receiving Home Health Services following Hospital Discharge. *Annals of Pharmacotherapy*. 2001;35(5):539-45.
189. Cornish PL, Knowles SR, Marchesano R, et al. Unintended medication discrepancies at the time of hospital admission. *Archives of Internal Medicine*. 2005;165(4):424-9.
190. Cochrane RA, Mandal AR, Ledger-Scott M, Walker R. Changes in drug treatment after discharge from hospital in geriatric patients. *BMJ (Clinical research ed)*. 1992;305(6855):694-6.
191. Bell CM, Rahimi-Darabad P, Orner AI. Discontinuity of Chronic Medications in Patients Discharged from the Intensive Care Unit. *Journal of general internal medicine*. 2006;21(9):937-41.
192. Beers MH. Influence of hospitalization on drug therapy in the elderly. *Journal of the American Geriatrics Society*. 1989;37(8):679-83.
193. Ho PM, Peterson PN, Masoudi FA. Evaluating the Evidence: Is There a Rigid Hierarchy? *Circulation*. 2008;118(16):1675-84.
194. Hodgson R, Bushe C, Hunter R. Measurement of long-term outcomes in observational and randomised controlled trials. *The British journal of psychiatry Supplement*. 2007;50:s78-84.
195. Evans CD, Watson E, Eurich DT, Taylor JG, Yakiwchuk EM, Shevchuk YM, et al. Diabetes and cardiovascular disease interventions by community pharmacists: a systematic review. *Ann Pharmacother*. 2011;45(5):615-28.
196. Arneson DL, Rajender R, Aparasu. *Research Methods for Pharmaceutical Practice and Policy*. Gurnee IL: Pharmaceutical Press; 2011. 192 pp, \$57.50 (paperback) ISBN 9780853698807. *American Journal of Pharmaceutical Education*. 2011;75(5):100b.
197. Demonceau J, Ruppert T, Kristanto P, Hughes DA, Fargher E, Kardas P, et al. Identification and assessment of adherence-enhancing interventions in studies assessing medication adherence through electronically compiled drug dosing histories: a systematic literature review and meta-analysis. *Drugs*. 2013;73(6):545-62.
198. Bartholomew LK, Parcel GS, Kok G. Intervention mapping: a process for developing theory- and evidence-based health education programs. *Health education & behavior* : the official publication of the Society for Public Health Education. 1998;25(5):545-63.

199. Misono AS, Cutrona SL, Choudhry NK, Fischer MA, Stedman MR, Liberman JN, et al. Healthcare information technology interventions to improve cardiovascular and diabetes medication adherence. *Am J Manag Care*. 2010;16(12):82-92.
200. Rubin RR. Adherence to pharmacologic therapy in patients with type 2 diabetes mellitus. *The American journal of medicine*. 2005;118 (5A):27S-34S.
201. Pawson R, Greenhalgh T, Harvey G, Walshe K. Realist review--a new method of systematic review designed for complex policy interventions. *Journal of health services research & policy*. 2005;10 (1):21-34.
202. Mann CC. Can meta-analysis make policy? *Science (New York, NY)*. 1994;266(5187):960-2.
203. Lipsett M, Campleman S. Occupational exposure to diesel exhaust and lung cancer: a meta-analysis. *American journal of public health*. 1999;89(7):1009-17.
204. Strom B (2006). Overview of automated databases in pharmacoepidemiology. In: Strom B, ed. *Pharmacoepidemiology Fourth Edition* ed. Chichester, England: John Wiley & Sons, LTD, 2006:167-171.
205. Csizmadi I, Collet J-P (2006). Bias and confounding in pharmacoepidemiology. In: Strom B, ed. *Pharmacoepidemiology Fourth Edition* ed. Chichester, England: John Wiley & Sons, LTD, 2006:261-275.
206. Bosco JL, Silliman RA, Thwin SS, Geiger AM, Buist DS, Prout MN, et al. A most stubborn bias: no adjustment method fully resolves confounding by indication in observational studies. *J Clin Epidemiol*. 2010;63(1):64-74.
207. Rapport annuel de gestion 1999-2000 de la Régie de l'assurance maladie du Québec (2000).
<http://www.ramq.gouv.qc.ca/SiteCollectionDocuments/citoyens/fr/rapports/rappann9900-fr.pdf>. Accessed 22 June, 2013.
208. Institut de la statistique Québec (2006).
http://www.stat.gouv.qc.ca/publications/demograp/pdf2009/perspectives2006_2056.pdf. Accessed May, 2012.
209. Tamblyn R, Lavoie G, Petrella L, Monette J. The use of prescription claims databases in pharmacoepidemiological research: the accuracy and comprehensiveness of the prescription claims database in Quebec. *J Clin Epidemiol*. 1995;48(8):999-1009.
210. Wilchesky M, Tamblyn RM, Huang A. Validation of diagnostic codes within medical services claims. *J Clin Epidemiol*. 2004;57(2):131-41.
211. Levy AR, Tamblyn RM, Fitchett D, McLeod PJ, Hanley JA. Coding accuracy of hospital discharge data for elderly survivors of myocardial infarction. *The Canadian journal of cardiology*. 1999;15(11):1277-82.
212. Bonafede MM, Kalsekar A, Pawaskar M, Ruiz KM, Torres AM, Kelly KR, et al. A retrospective database analysis of insulin use patterns in insulin-naive patients with type 2 diabetes initiating basal insulin or mixtures. *Patient preference and adherence*. 2010;4:147-56.
213. Guenette L, Moisan J, Breton MC, Sirois C, Gregoire JP. Difficulty adhering to antidiabetic treatment: Factors associated with persistence and compliance. *Diabetes Metab*. 2013.
214. Cheong C, Barner JC, Lawson KA, Johnsrud MT. Patient adherence and reimbursement amount for antidiabetic fixed-dose combination products compared

- with dual therapy among Texas Medicaid recipients. *Clin Ther.* 2008;30(10):1893-907.
215. Colombi AM, Yu-Isenberg K, Priest J. The effects of health plan copayments on adherence to oral diabetes medication and health resource utilization. *J Occup Environ Med.* 2008;50(5):535-41.
216. Rozenfeld Y, Hunt JS, Plauschinat C, Wong KS. Oral antidiabetic medication adherence and glycemic control in managed care. *Am J Manag Care.* 2008;14(2):71-5.
217. Deddens JA, Petersen MR. Approaches for estimating prevalence ratios. *Occupational and environmental medicine.* 2008;65(7):481, 501-6.
218. Belsley, David. A., Edwin. Kuh, and Roy. E. Welsch (1980). *Regression Diagnostics: Identifying Influential Data and Sources of Collinearity.* New York: John Wiley and Sons.
219. Choudhry NK, Shrank WH, Levin RL, Lee JL, Jan SA, Brookhart MA, et al. Measuring concurrent adherence to multiple related medications. *Am J Manag Care.* 2009;15(7):457-64.
220. Karve S, Cleves MA, Helm M, Hudson TJ, West DS, Martin BC. Good and poor adherence: optimal cut-point for adherence measures using administrative claims data. *Current medical research and opinion.* 2009;25(9):2303-10.
221. Schneeweiss S, Seeger JD, Maclure M, Wang PS, Avorn J, Glynn RJ. Performance of comorbidity scores to control for confounding in epidemiologic studies using claims data. *American journal of epidemiology.* 2001;154(9):854-64.
222. Lumley T, Kronmal R, Ma S: Relative risks regression in medical research: Models, contrasts, estimators and algorithms (July 2006). UW Biostatistics Working Paper Series, University of Washington Paper 293:1-24. <http://biostats.bepress.com/uwbiostat/paper293>. Accessed 15 September, 2013.
223. Guenette L, Moisan J, Preville M, Boyer R. Measures of adherence based on self-report exhibited poor agreement with those based on pharmacy records. *J Clin Epidemiol.* 2005;58(9):924-33.
224. Baumann M, Baumann C, Le Bihan E, Chau N. How patients perceive the therapeutic communications skills of their general practitioners, and how that perception affects adherence: use of the TCom-skill GP scale in a specific geographical area. *BMC health services research.* 2008;8:244.
225. Cuffee YL, Hargraves JL, Rosal M, Briesacher BA, Schoenthaler A, Person S, et al. Reported racial discrimination, trust in physicians, and medication adherence among inner-city African Americans with hypertension. *Am J Public Health.* 2013;103(11):e55-62.
226. Huang LY, Yeh HL, Su S, Wang TC, Hsieh JY. Estimating the influence of physicians on the underuse of drugs in diabetic nephropathy in Taiwan. *Journal of nephrology.* 2013;26(1):16-24.
227. Zeber JE, Manias E, Williams AF, Hutchins D, Udezi WA, Roberts CS, et al. A systematic literature review of psychosocial and behavioral factors associated with initial medication adherence: a report of the ISPOR medication adherence & persistence special interest group. *Value Health.* 2013;16(5):891-900.
228. van Walraven C, Taljaard M, Bell CM, Etchells E, Stiell IG, Zarnke K, et al. A prospective cohort study found that provider and information continuity was low

- after patient discharge from hospital. *Journal of Clinical Epidemiology*. 2010;63(9):1000-10.
229. Quebec Health Insurance Agency (RAMQ) 2010-2011. Annual Management Report.
<http://www.ramq.gouv.qc.ca/SiteCollectionDocuments/citoyens/fr/rapports/rappann1112-fr.pdf>. Accessed 4 June, 2013.
230. Jalal ZS, Smith F, Taylor D, Patel H, Finlay K, Antoniou S. Pharmacy care and adherence to primary and secondary prevention cardiovascular medication: a systematic review of studies. *European Journal of Hospital Pharmacy*. 2014;21(4):238-44.
231. Tomlin AM, Dovey SM, Tilyard MW. Risk factors for hospitalization due to diabetes complications. *Diabetes Res Clin Pract*. 2008;80(2):244-52.
232. Mansur N, Weiss A, Hoffman A, Gruenewald T, Beloosesky Y. Continuity and adherence to long-term drug treatment by geriatric patients after hospital discharge: a prospective cohort study. *Drugs & aging*. 2008;25(10):861-70.
233. Sharma G, Fletcher KE, Zhang D, Kuo YF, Freeman JL, Goodwin JS. Continuity of outpatient and inpatient care by primary care physicians for hospitalized older adults. *JAMA*. 2009;301(16):1671-80.
234. Kripalani S, LeFevre F, Phillips CO, Williams MV, Basaviah P, Baker DW. Deficits in communication and information transfer between hospital-based and primary care physicians: implications for patient safety and continuity of care. *JAMA*. 2007;297(8):831-41.
235. Sharma G, Kuo YF, Freeman J, Zhang DD, Goodwin JS. Comanagement of hospitalized surgical patients by medicine physicians in the United States. *Arch Intern Med*. 2010;170(4):363-8.
236. Pladevall M, Williams LK, Potts LA, Divine G, Xi H, Lafata JE. Clinical outcomes and adherence to medications measured by claims data in patients with diabetes. *Diabetes Care*. 2004;27(12):2800-5.
237. Schectman JM, Bovbjerg VE, Voss JD. Predictors of medication-refill adherence in an indigent rural population. *Med Care*. 2002;40(12):1294-300.
238. Ho PM, Rumsfeld JS, Masoudi FA, McClure DL, Plomondon ME, Steiner JF, et al. Effect of medication nonadherence on hospitalization and mortality among patients with diabetes mellitus. *Arch Intern Med*. 2006;166(17):1836-41.
239. Lau DT, Nau DP. Oral antihyperglycemic medication nonadherence and subsequent hospitalization among individuals with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2004;27(9):2149-53.
240. Tunceli K, Bradley CJ, Lafata JE, Pladevall M, Divine GW, Goodman AC, et al. Glycemic control and absenteeism among individuals with diabetes. *Diabetes Care*. 2007;30(5):1283-5.
241. Sokol MC, McGuigan KA, Verbrugge RR, Epstein RS. Impact of medication adherence on hospitalization risk and healthcare cost. *Med Care*. 2005;43(6):521-30.
242. Donaldson MS. Continuity of care: a reconceptualization. *Medical care research and review*. 2001;58(3):255-90.
243. Kaboli PJ, Hoth AB, McClimon BJ, Schnipper JL. Clinical pharmacists and inpatient medical care: a systematic review. *Arch Intern Med*. 2006;166(9):955-64.

244. Schnipper JL, Kirwin JL, Cotugno MC, Wahlstrom SA, Brown BA, Tarvin E, et al. Role of pharmacist counseling in preventing adverse drug events after hospitalization. *Arch Intern Med.* 2006;166(5):565-71.

Annexes

Annexe A1 : Stratégie de recherche de la revue de littérature sur les facteurs associés à l'usage des IECA/ARA 2 et des hypolipémiants (faite en janvier 2015)

- Pubmed

Recherche	Demande de recherche	Articles trouvés
#1	(((((Angiotensin Receptor Antagonists) OR Angiotensin II Type 1 Receptor Blockers) OR Angiotensin II Type 2 Receptor Blockers) OR angiotensin-converting enzyme inhibitors) OR Antihypertensive Agents)) AND (((drug utilization review) OR off-label use) OR inappropriate prescribing) OR drug interactions) OR guideline adherence)) AND ((diabetes mellitus) OR diabetes mellitus, type 2)	482
#2	(((((Hydroxymethylglutaryl-CoA Reductase Inhibitors) OR Anticholesteremic Agents) OR statins) OR Lipid Regulating Agents[Mesh terms])) AND ((diabetes mellitus) OR diabetes mellitus, type 2)) AND (((drug utilization review) OR off-label use) OR inappropriate prescribing) OR drug interactions) OR guideline adherence)	322

- Embase

Recherche	Demande de recherche	Articles trouvés
#1	'hydroxymethylglutaryl coenzyme a reductase inhibitor'/exp	<u>104,515</u>
#2	'hypocholesterolemic agent'/exp	<u>132,437</u>
#3	'antilipemic agent'/exp	<u>225,350</u>
#4	#1 OR #2 OR #3	<u>225,350</u>

Recherche	Demande de recherche	Articles trouvés
#6	'drug use'/exp	<u>202,681</u>
#7	'inappropriate prescribing'/exp	<u>1,805</u>
#8	'practice guideline'/exp	<u>340,566</u>
#9	'drug interaction'/exp	<u>316,126</u>
#10	'off label drug use'/exp	<u>4,676</u>
#11	'clinical practice'/exp	<u>190,320</u>
#12	#6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11	<u>988,420</u>
#13	'diabetes mellitus'/exp	<u>689,069</u>
#14	'non insulin dependent diabetes mellitus'/exp	<u>164,780</u>
#15	#13 OR #14	<u>689,069</u>

Recherche	Demande de recherche	Articles trouvés
#16	#4 AND #12 AND #15	<u>6,217</u>
#17	'angiotensin receptor antagonist'/exp	<u>66,888</u>
#18 #19	'angiotensin 2 receptor antagonist'/exp 'dipeptidyl carboxypeptidase inhibitor'/exp	<u>6,479</u> <u>143,777</u>
#20	'antihypertensive agent'/exp	<u>598,436</u>
#21	'angiotensin 2 receptor antagonist'/exp	<u>6,479</u>
#22	'angiotensin 1 receptor antagonist'/exp	<u>4,898</u>
#23	#17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22	<u>598,436</u>
#24	#12 AND #15 AND #23	<u>8,044</u>

Annexe A2 : Stratégie de recherche de la revue de littérature sur l'association entre la continuité des soins (médicaux et pharmaceutiques) et l'hospitalisation sur la qualité de l'usage des médicaments (faite en mai 2013 et reprise en octobre 2015)

- Pubmed

Recherche	Demande de recherche	Articles trouvés
#1	((((Hypertension[MeSH Terms]) OR diabetes mellitus[MeSH Terms]) OR heart diseases[MeSH Terms])) AND ((medication adherence[MeSH Terms] OR (patient compliance[MeSH Terms])) AND (continuity of patient care[MeSH Terms] OR physician-patient relations[MeSH Terms]))	446
#2	((((((((((((Hospitalization[MeSH Terms]) OR hospital*[MeSH Terms]) OR Continuity of patient care[MeSH Terms]) OR Hospital departments[MeSH Terms]) OR Long-term care[MeSH Terms]) OR Myocardial infarction[MeSH Terms]) OR Emergency nursing[MeSH Terms]) OR Patient discharge[MeSH Terms]) OR Patient readmission[MeSH Terms])) OR (((((((Hospitalization[Title/Abstract]) OR Hospital*[Title/Abstract]) OR Hospitalized patients[Title/Abstract]) OR Continuity of care[Title/Abstract]) OR Emergency departments[Title/Abstract]) OR Emergency room[Title/Abstract]) OR Hospital discharge[Title/Abstract]) OR Post discharge[Title/Abstract]) OR Hypoglycemic events[Title/Abstract]) OR Hospital admissions[Title/Abstract])) AND (((("medication adherence"[MeSH Terms] OR "treatment refusal"[MeSH Terms]) OR "patient compliance"[MeSH Terms] OR "Medication Therapy Management"[MeSH Terms])) OR (((adherence[Title/Abstract]) OR non-adherence[Title/Abstract]) OR nonadherence[Title/Abstract])) AND ((diabetes mellitus[MeSH Terms]) OR diabetes mellitus[Title/Abstract]))	956
#3	((((diabetes mellitus[MeSH Terms]) OR diabetes mellitus[Title/Abstract])) AND (((((((((((((((Physician-Patient Relations[MeSH Terms]) OR Professional-Patient Relations[MeSH Terms]) OR Community health services[MeSH Terms]) OR Delivery of health care[MeSH Terms]) OR (Health Care Economics and Organizations[MeSH Terms])) OR Ambulatory Care Information System[MeSH Terms]) OR Medical Order Entry Systems[MeSH Terms]) OR medication hospital system[MeSH Terms]) OR Integrated Advanced Information Management Systems[MeSH Terms]) OR Medication Systems[MeSH Terms]) OR Patient Care Planning[MeSH Terms]) OR Education, Medical, Continuing[MeSH Terms]) OR community health education[MeSH Terms]) OR Managed Care Programs[MeSH Terms]) OR Patient Care Team[MeSH Terms]) OR	4080

Recherche	Demande de recherche	Articles trouvés
	compliance[MeSH Terms]))) OR patient compliance[Title/Abstract]) OR adherence[Title/Abstract]) OR compliance[Title/Abstract]) OR persistence[Title/Abstract]) OR non-persistence[Title/Abstract]) OR discontinuation[Title/Abstract]) OR nonadherence[Title/Abstract]) OR non-adherence[Title/Abstract]) OR non-compliance[Title/Abstract]) OR noncompliance[Title/Abstract])))) Filters: Humans; Adult: 19+ years	
#4	((Pharmacy[MeSH Terms] OR Pharmacy[Title/Abstract] OR pharmacy shopping[Title/Abstract] OR loyalty[Title/Abstract])) AND (medication adherence[MeSH Terms]) OR Treatment Refusal[MeSH Terms]) OR Medication Therapy Management[MeSH Terms])) OR patient compliance[MeSH Terms])))) OR patient compliance[Title/Abstract]) OR adherence[Title/Abstract]) OR compliance[Title/Abstract]) OR persistence[Title/Abstract]) OR non-persistence[Title/Abstract]) OR discontinuation[Title/Abstract]) OR nonadherence[Title/Abstract]) OR non-adherence[Title/Abstract]) OR non-compliance[Title/Abstract]) OR noncompliance[Title/Abstract]OR drug utilization review) OR off-label use) OR inappropriate prescribing) OR drug interactions) OR guideline adherence) Filters: Humans	371489

- Embase

Recherche	Demande de recherche	Articles trouvés
#1	'drug use'/exp	<u>202,681</u>
#2	'inappropriate prescribing'/exp	<u>1,805</u>
#3	'practice guideline'/exp	<u>340,566</u>

Recherche	Demande de recherche	Articles trouvés
#4	'drug interaction'/exp	<u>316,126</u>
#5	'off label drug use'/exp	<u>4,676</u>
#6	'clinical practice'/exp	<u>190,320</u>
#7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	<u>988,420</u>
#8	'medication compliance'/exp OR 'medication compliance' OR 'medication adherence'/exp OR 'medication adherence'	16712
#9	#7 OR #8	<u>1,004,382</u>
#10	'patient care'/exp/mj OR 'patient care' OR continuity AND of AND care	<u>292,029</u>
#11	'diabetes mellitus'/exp	<u>689,069</u>
#12	'non insulin dependent diabetes mellitus'/exp	<u>164,780</u>
#13	#11 OR #12	<u>689,069</u>

Recherche	Demande de recherche	Articles trouvés
#14	#9 AND #10	<u>49,252</u>
#15	#13 AND #14	3,118
#16	'pharmacy'/exp/mj	32,804
#17	#16 AND #9	<u>7,026</u>
#18	#17 AND #13	<u>307</u>
#19	'hospitalization'/exp/mj	<u>25,748</u>
#20	#19 AND #9	<u>97</u>
#21	#16 AND #13	19

Annexe A3 : Rapports de prévalence de la régression de poisson modifiée obtenus de l'association entre la loyauté à une pharmacie et la l'usage des médicaments.

Quality indicators	Pharmacy loyalty		Crude odds ratios	95% Confidence intervals	Adjusted odds ratios	95% Confidence intervals
	No N (%)	Yes {reference} N (%)				
Persistence with antidiabetes drug treatment N = 124,009	39,618 (39.5)	60,598 (60.5)	0.97	0.96-0.98	0.98*	0.97-0.98
Compliance with antidiabetes drug treatment among those who persist N = 100,216	30,251 (38.6)	48,070 (61.4)	0.96	0.96-0.97	0.96*	0.95-0.96
Use of an ACEi/ARB N = 107,133	26,117 (38.0)	42,534 (62.0)	0.96	0.95-0.97	0.95†	0.94-0.96
Use of a lipid-lowering drug N = 107,133	25,733 (37.7)	42,471 (62.3)	0.95	0.94-0.96	0.94‡	0.93-0.95

Abbreviations: ACEi/ARB, Angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin II receptor blockers.

* Adjusted for age, sex and beneficiary type at oral antidiabetes drug (OAD) initiation, calendar year of OAD initiation, and number of different drugs used, hospitalization for any cause and number of physician visits, and provision of drugs on a weekly basis in the year following OAD initiation.

† Adjusted for age, sex and beneficiary type at OAD initiation, calendar year of OAD initiation, and number of different drugs used, hospitalization for any cause, number of physician visits, diagnosis of hypertension, and provision of drugs on a weekly basis in the year following OAD initiation.

‡ Adjusted for age, sex and beneficiary type at OAD initiation, calendar year of OAD initiation, and number of different drugs used, hospitalization for any cause, number of physician visits and diagnosis of stroke, coronary artery disease and congestive heart failure, and provision of drugs on a weekly basis in the year following OAD initiation.