

Journal of Population Therapeutics
and Clinical Pharmacology

INCORPORATING FETAL ALCOHOL RESEARCH

Journal de la thérapeutique des populations
et de la pharmacologie clinique

Published online at: www.jptcp.com www.cjcp.ca

ABSTRACTS

4th RQRM ANNUAL MEETING

“NEW CHALLENGES IN DRUG RESEARCH”

**“4^e COLLOQUE ANNUEL DU RÉSEAU QUÉBÉCOIS DE
RECHERCHE SUR LES MÉDICAMENTS (RQRM)”**

**“LES NOUVEAUX DÉFIS DE LA RECHERCHE SUR LES
MÉDICAMENTS”**

22 et 23 Septembre, 2014

Orford, Quebec

The Estrimont Suite and Spa Hotel

RQRM 
Réseau québécois de recherche sur les médicaments

e308

J Popul Ther Clin Pharmacol Vol 21(2):e308-e337; September 17, 2014

© 2014 Canadian Society of Pharmacology and Therapeutics. All rights reserved.

TABLE OF CONTENTS

RQRM SUBMITTED ABSTRACTS

Oral Presentations	e310
Poster Presentations	e316
Author Index	e335

NEW CHALLENGES IN DRUG RESEARCH LES NOUVEAUX DÉFIS DE LA RECHERCHE SUR LES MÉDICAMENTS

September 22th – 23th, 2014
Orford, Quebec

TUESDAY, SEPTEMBER 23, 2014
ORAL PRESENTATIONS

MARDI, LE 23 SEPTEMBRE 2014
PRÉSENTATIONS ORALES

(Note: Presenting Authors are underlined)

1

Effect of loyalty to a pharmacy on antidiabetes drug adherence and use of guidelines-recommended drugs

Dossa R¹, Grégoire J-P¹, Lauzier S¹, Guénette L¹, Sirois C², Moisan J¹

¹Laval University Faculty of Pharmacy, Québec, QC, Canada; ²Université du Québec à Rimouski, Campus Lévis, QC, Canada

Introduction: In the province of Quebec, all prescription drugs dispensed in pharmacy are entered in patient records. As pharmacists have access to individual patient's record, they can monitor therapies. Thus, patients who use only one pharmacy are likely to receive better treatment than others.

Objectives: Among individuals newly treated with oral antidiabetes drugs (AD), to assess the effect of pharmacy loyalty on adherence to AD and on the use of guidelines-recommended drugs: 1) ACE inhibitor (ACEi) or angiotensin receptor blocker (ARB); 2) lipid-lowering drug.

Methods: Using Quebec administrative databases we carried out a cohort study of individuals aged ≥ 18 years who had started an oral AD between 2000 and 2006 and had ≥ 2 years of follow-up. Individuals who had filled all their prescriptions in the same pharmacy during the 1st year after oral AD initiation were considered loyal. Adherence to AD treatment (persistence and proportion of days covered $\geq 80\%$) and use of an ACEi/ARB and of a lipid-lowering drug were measured in the 2nd year. Outcomes were assessed using multivariate logistic regressions.

Results: Among 124,009 eligible individuals, 59.8% were loyal to their pharmacy, 80.8% were persistent with their AD, 78.2% of persisters were compliant with their AD, 64.1% used an ACEi/ARB and 63.7% used a lipid-lowering drug. Loyal individuals were

more likely to be persistent (Odds Ratio: 1.13; 95% CI: 1.09-1.16), to be compliant with their AD (1.22; 1.19-1.26), to use an ACEi/ARB (1.17; 1.14-1.20) and to use a lipid-lowering drug (1.21; 1.18-1.24). **Conclusion:** Pharmacy loyalty is associated with a better quality of AD use. It suggests that pharmacists can better play their role in optimizing their clients' drug use for patients loyal to their pharmacy as they can then rely on recorded drug use information that is comprehensive.

2

Association entre les agents stimulants de l'érythropoïèse et les risques de cancers chez les patients en dialyse chronique: une étude cas-témoin nichée dans une cohorte

Harrak H, René É, Elftouh N, Laurin L-P, Vallée M, Lafrance J-P

Université de Montréal et Hôpital Maisonneuve-Rosemont

Introduction: Les agents stimulants l'érythropoïèse (ESA) sont les traitements de première ligne pour l'anémie chez les patients en insuffisance rénale chronique (IRC). Même si une augmentation de risque de croissance tumorale associée aux ESA a été identifiée chez les patients avec un cancer, aucune recherche n'a pu établir un lien clair entre la prise d'ESA et l'incidence de nouveaux cancers chez une population en IRC sous dialyse.

Objectif: À partir de banques de données administratives, identifier si la prise d'ESA chez une population en IRC sous dialyse chronique a une influence sur l'incidence de nouveaux cancers.

Méthodologie: Nous avons fait une étude de cas-témoin nichée dans une cohorte de 4574 patients ayant commencé une dialyse entre le 1 janvier 2001 et le 31 décembre 2007 au Québec, Canada, utilisant les données de registres et de banques de données administratives. Les cas ont été identifiés à partir des premiers diagnostics de cancer selon les services

médicaux reçus ou lors d'une hospitalisation. Jusqu'à dix contrôles ont été aléatoirement sélectionnés pour chaque cas identifié. L'exposition aux ESA a été mesurée entre 6 mois et 9 mois avant le diagnostic de cancer. L'époétine alfa a été convertie en dose équivalente de darbépoétine selon un ratio de 200 UI :1 µg. L'exposition hebdomadaire moyenne aux ESA a été divisée selon les catégories suivantes : faible dose (< 30 µg/semaine), dose modérée (30 à 70 µg/semaine) et dose élevée (>70 µg/semaine). L'association entre les ESA et les risques de cancer a été estimée selon la régression logistique conditionnelle.

Résultats: Nous avons identifié 419 cas de cancer et 3895 témoins appariés pendant la période de l'étude. La prise d'ESA a été associée à une augmentation du risque de cancer (OR=1,04; IC95%=1,02-1,07). Nous avons aussi observé qu'une exposition à des doses élevées de ESA (> 70 µg/semaine) était associée à une augmentation du risque de cancer (OR=1,77 ; IC95%=1,18-2,66) lorsque nous comparions au groupe non-exposé.

Conclusion: Les doses élevées d'ESA sont associées à une augmentation de risque de cancer chez les patients en dialyse chronique.

3

Neighborhood material and social deprivation and adherence to antidepressant treatment in depression

Kadachi H, Grégoire J-P, Moisan J, Vanasse A, Lesage A, Fleury M-J, Courteau J, Bergeron C, Lauzier S
Chaire sur l'adhésion aux traitements

Introduction: Adherence to antidepressant (AD) treatment is suboptimal for a high proportion of individuals diagnosed with depression. Deprivation could represent a barrier to medication adherence.

Objectives: To assess the effect of material and social deprivation on persistence and compliance with AD treatment in the context of the Quebec (Canada) public drug plan's goal of providing equitable access to prescription medications.

Methods: Using Quebec administrative health data, we conducted a cohort study including individuals aged ≥ 18 years, newly diagnosed with depression between 1 January 1997 and 31 December 2006 and enrolled in the public drug plan 1 year before and 2 years following depression diagnosis. Neighborhood material and social deprivation were measured using indices built and validated using the Quebec population. Based on Canadian practice guidelines, individuals were considered persistent if they had an active AD claim 240 days after treatment initiation. Among those who persisted, individuals were considered compliant if they had an AD for $\geq 80\%$ of the days. Log-binomial regressions were used to calculate adjusted prevalence

ratios (PRa) and their 95% confidence intervals (CI) comparing the proportions of individuals persistent and compliant in the most deprived levels to those in the least deprived levels.

Results: Among the 65,453 individuals exposed to an AD in the year following a new diagnosis of depression, 54% persisted for the minimum recommended period of 240 days. Among persistent individuals, 74% had an AD for $\geq 80\%$ of the days. Material deprivation had no effect on persistence (PRa comparing the most deprived to the least deprived = 0.98; 95%CI: 0.96-1.01) or on compliance (PRa = 0.98; 0.96-1.00). Results for social deprivation were similar.

Conclusions: Persistence and compliance did not differ according to deprivation levels. This suggests that the Quebec public drug plan may achieve its goal of providing equal access to prescription medications.

4

A mixed-methods study examining health professional and patient factors in benzodiazepine persistence following an educational deprescribing intervention

Martin P, Collin J, Michaud A-S, Soboleva A, Tannenbaum C

Faculty of Pharmacy, University of Montreal, Quebec, Canada

Introduction: Factors affecting patient's decision to cease benzodiazepine use following a deprescribing intervention remain unknown.

Objective: To track the contextual factors surrounding participants' journeys from receipt of an educational intervention to behaviour persistence or change at 6-month follow-up.

Methods: A sequential mixed methods study design (quantitative / qualitative / triangulation) was used. In the first step, we used quantitative data from 180 chronic benzodiazepine users enrolled in a randomized clinical trial on benzodiazepine cessation to run logistic regression analyses on predictors of discontinuation. In the second step, we conducted an in-depth qualitative study using the grounded theory approach with a strategically selected subset of 21 older adults. Participants were selected and stratified according to three crossed strategic variables (cessation of benzodiazepines combined with intent to taper, duration of benzodiazepine use and age). Qualitative themes were identified using thematic content analysis with first and second order coding in order to build concepts. Results from the qualitative and quantitative analyses were triangulated in an iterative fashion to determine the degree of concordance and/or discordance between different processes and outcomes.

Results: Determinants were divided into two categories: Factors affecting the decision to taper and factors

affecting the success or failure to taper. Of the original 180 participants, eighty-seven patients (48.3%), mean age 75 (range 65-95), attempted benzodiazepine discontinuation. Of these, 50 (57.5%) were successful. Quantitative data showed neither patient age, sex, education nor duration of use were significant predictors of the decision to taper or success. The main factors identified through the triangulation process were beliefs about medication, new awareness of the risks associated with benzodiazepines, self-efficacy for tapering, health professional implication, intolerance to recurrence of symptoms/withdrawal, health status and patient perspective. Agreement across datasets was reached in all but two factors: partial agreement was reached for both poor health status being a negative factor in a successful discontinuation and supportive health professionals being a negative factor in a successful discontinuation. This partial agreement was due to quantitative data being unable to confirm nor deny either themes identified through qualitative interviews.

Conclusion: Education and support can change older adults' psychological dependence on benzodiazepines. However, physicians and pharmacists need to offer encouragement and accompany their patients throughout the tapering process in order to achieve successful discontinuation.

5

Développement des indicateurs de la qualité du suivi effectué par les pharmaciens communautaires en anticoagulothérapie

Chartrand M^{1,2}, Kano G^{1,2}, Martineau J^{2,3}, Brouillette D⁴, Williamson D^{2,5}, Côté S^{6,7}, Landry J⁸, Huot R⁴, White-Guay B^{2,9}, Hudon E^{1,10}, Perreault S^{2,11}, Martin É¹, Gagnon M-M¹, Lalonde L^{1,2,12}

¹Centre de recherche du Centre Hospitalier de l'Université de Montréal; ²Faculté de pharmacie, Université de Montréal; ³CSSS de Laval; ⁴Institut de Cardiologie de Montréal; ⁵Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal; ⁶Pharmacie Frederic Lahoud pharmacien inc.; ⁷Faculté de pharmacie, Université Laval; ⁸Pharmacie Veronic Comtois, Gabrielle Landry & Nathalie Ouellet, pharmaciennes inc.; ⁹Centre Hospitalier de l'Université de Montréal; ¹⁰Faculté de médecine, Université de Montréal; ¹¹Chaire pharmaceutique Sanofi Aventis sur l'utilisation des médicaments; ¹²Chaire Sanofi Aventis en soins pharmaceutiques ambulatoires

Introduction: Dans le cadre d'un programme d'amélioration continue de la qualité de la surveillance de la thérapie anticoagulante orale en pharmacie communautaire, l'utilisation d'indicateurs de la qualité est nécessaire pour évaluer les retombées du programme sur la qualité des soins et l'atteinte des cibles thérapeutiques. Bien qu'il existe déjà certains indicateurs relatifs à la thérapie anticoagulante orale, ces

derniers ne sont pas spécifiques à la pratique des pharmaciens communautaires et peu sont adaptés aux nouveaux anticoagulants oraux.

Objectifs: Développer des indicateurs de la qualité du suivi effectué par les pharmaciens communautaires en anticoagulothérapie chez les patients atteints de fibrillation auriculaire.

Méthodologie: Des indicateurs de la qualité ont été développés à partir de lignes directrices de pratiques cliniques et de ceux développés par d'autres équipes. Ensuite, un comité d'experts composé de deux médecins de famille, un cardiologue, cinq pharmaciens (communautaires et hôpitaux) et une chercheuse a participé à un processus RAND modifié en trois rondes. Lors de la première ronde, les experts ont évalué individuellement la pertinence de chaque indicateur et suggéré des modifications ou l'ajout d'autres indicateurs. Un indicateur est considéré pertinent s'il est précis, fondé sur des données scientifiques, représentant les pratiques exemplaires et mesurables en pharmacie communautaire à partir du dossier pharmaceutique ou d'un questionnaire complété par le pharmacien. Lors de la deuxième ronde, les experts ont discuté et évalué la pertinence des nouveaux indicateurs, des indicateurs modifiés et des indicateurs qui n'ont pas fait consensus. Lors de la troisième ronde, afin de réduire le nombre d'indicateurs, les experts ont distribué un total de 100 points aux indicateurs selon leur pertinence.

Résultats: Initialement, trente-huit indicateurs ont été proposés. Après les trois rondes, quarante-deux indicateurs ont été retenus dont cinq concernant les anticoagulants oraux en général, vingt-trois spécifiques à la warfarine/nicoumalone, onze spécifiques aux nouveaux anticoagulants oraux et trois concernant les changements d'anticoagulants oraux. Parmi ceux-ci, trente-neuf sont des indicateurs de processus, deux sont des indicateurs de résultat et un est un indicateur de structure.

Conclusion: La sélection finale des indicateurs tiendra compte de la faisabilité de documenter chacun des indicateurs à partir des informations disponibles. Dans le cadre d'un programme d'amélioration de la qualité, ces indicateurs permettront d'évaluer la qualité du suivi offert en pharmacie, de cibler les priorités d'action pour améliorer les soins et les services et de mesurer les retombées du programme. Ainsi, les pharmaciens pourraient être plus en mesure d'offrir un suivi de qualité et d'élargir leur champ de pratique.

6

Évaluation électronique de l'adhésion des patients au traitement d'entretien de l'asthme : étude de faisabilité

Baribeau V^{1,2}, Lemièrre C¹, Cartier A¹, Forget A^{1,2}, Kettani F-Z^{1,2}, Blais L^{1,2}

¹Université de Montréal, Faculté de Pharmacie; ²Hôpital du Sacré-Coeur de Montréal

Introduction: Malgré l'efficacité des traitements antiasthmatiques, plusieurs patients ne parviennent pas à maîtriser leurs symptômes d'asthme. La faible adhésion aux médicaments d'entretien rapportée dans plusieurs études pourrait en partie expliquer cette situation. Dans le cadre des visites médicales, l'adhésion aux médicaments d'entretien est généralement mesurée à partir de ce qui est rapporté par le patient, et la littérature démontre qu'ils ont tendance à surestimer leur adhésion.

Objectifs: 1) Développer un outil électronique pour mesurer l'adhésion aux antiasthmatiques (Med-Resp); 2) Tester la faisabilité que cet outil soit utilisé par les pneumologues lors des visites médicales à la clinique d'asthme; 3) Explorer si l'usage de Med-Resp entraîne une amélioration de l'adhésion aux médicaments d'entretien et de la maîtrise de l'asthme.

Méthodologie: Des patients suivis par un pneumologue à la clinique externe d'asthme de l'Hôpital du Sacré-Coeur de Montréal ont été recrutés. Med-Resp est fourni aux pneumologues lors de la visite médicale des patients et contient des informations sur l'achat des médicaments antiasthmatiques, la dose journalière moyenne de corticostéroïdes inhalés, la dose moyenne hebdomadaire de beta2-agonistes à courte action et le nombre d'ordonnances achetées de corticostéroïdes oraux au cours des 12 mois précédents. Ces informations sont dérivées à partir des renouvellements d'ordonnances provenant de la base de données reMed. Les caractéristiques des patients et l'usage des médicaments au cours de l'année précédant le mois de juillet 2013 ont été comparés entre les patients qui ont accepté et ceux qui ont refusé de participer.

Résultats: Les 40 patients inclus (taux de participation de 50%) ont 50 ans en moyenne, sont majoritairement des hommes et font de l'asthme depuis 19 ans en moyenne. Les patients qui ont refusé sont moins adhérents aux corticostéroïdes inhalés (40,1% vs. 61,6%) et leur asthme est moins bien maîtrisé (dose moyenne hebdomadaire de beta2-agonistes à courte action de 9,6 vs. 4,5) que ceux qui ont accepté de participer. Jusqu'à maintenant, 5 patients ont eu une visite médicale où leur pneumologue a eu accès à Med-Resp et les résultats sont à suivre quant à l'impact de cet outil sur l'adhésion et la maîtrise de l'asthme.

Conclusion: L'adhésion des patients asthmatiques à leur médicament d'entretien n'est pas optimale. Si l'efficacité de Med-Resp est démontrée, ce projet pourrait contribuer grandement à l'avancement des pratiques médicales en permettant une personnalisation du traitement, un meilleur ajustement des doses de médicaments et une amélioration de la maîtrise de l'asthme.

7

Antidepressant use during pregnancy is increasing the risk of autism spectrum disorder even after taking genetic predisposition into account

Boukhris T^{1,2}, Sheehy O², Bérard A^{1,2}

¹Université de Montréal, Montréal, Canada; ²Centre de recherche Sainte-Justine, Montréal, Canada

Introduction: Few have studied the association between gestational use of antidepressants (AD) and the risk of autism spectrum disorder (ASD) but the effect of genetic predispositions and maternal depression haven't been fully addressed.

Objectives: The main purpose of our study was to assess the risk of ASD in children exposed in-utero to antidepressants, taking into account potential confounding factors, including maternal depression, and family history of ASD.

Methods: A cohort study was performed using data from the Quebec Pregnancy Cohort, which includes data on all pregnancies and children in Quebec from 1998-2009. Only singleton births were considered for this study. AD exposure during pregnancy was defined according to trimester of use, and specific antidepressant classes. ASD outcomes were defined as infants having a diagnosis of ASD before December 31st, 2009. Cox proportional hazard regression models were used to estimate crude and adjusted hazards ratios (HRs) with 95% confidence intervals.

Results: 145,456 liveborns from 1998-2009 were included ASD (representing 9,034,167 person-years); 1,054 (0.72%) had a diagnosis of ASD. The mean age of the children at the end of follow up was 6.24 years (SD: 3.19). The mean age at the first ASD diagnosis was 4.6 years (SD: 2.2). After adjusting for potential confounders, including the underlying indication for antidepressants use, antenatal exposure to any AD during the second or third trimester of pregnancy was associated with significantly increased risk of ASD (aHR=1.82; 95% CI (1.13-2.93)). In the stratified analyses on family history of ASD, we found higher increased risk of ASD associated with antidepressant exposure during the 2nd/3rd trimesters in infant with a family history of ASD (aHR=3.55; 95% CI (0.17-71.0)) compared to infant without a family history of ASD (aHR=1.82; 95% CI (1.11-2.96)). Looking at use of specific classes of ADs, the adjusted HR for ASD was 2.04; 95% CI (1.14-3.65) among children exposed to SSRIs alone and 4.10; 95% CI (1.36-12.42) among children exposed to combined classes of AD as compared to unexposed children.

Conclusion: To our knowledge, this is the first study focusing on the association between antidepressant use during pregnancy and the risk of ASD, according to trimester of use and taking into account maternal depression and family history of ASD. This study shows

that antidepressant use during the 2nd/3rd trimesters, more specifically SSRI as a class, increase the risk of ASD.

8

The impact of different case ascertainment definitions on the prevalence of major congenital malformations and their association with asthma during pregnancy

Eltonsy S^{1,2}, Forget A^{1,2}, Blais L^{1,2}

¹Faculty of Pharmacy, Université de Montréal, Montréal, Québec, Canada; ²Hopital du Sacré-Coeur de Montréal, Montréal, Québec, Canada

Introduction: Accurate identification of major congenital malformation cases from administrative databases is crucial for reproductive epidemiology. In Quebec, most of major malformations are detected in hospital; however administrative medical claims databases capture diagnoses data from both hospitals and ambulatory medical facilities. The two health administrative databases in Quebec are the RAMQ Medical Services database which records medical claims and the MED-ECHO database which records data on acute care hospitalizations.

Objective: To compare the prevalence of major malformations identified from administrative databases using four different case ascertainment definitions, and to evaluate the impact of those definitions on the association between maternal asthma during pregnancy and the prevalence of major congenital malformations at birth and during the first year of life.

Methods: We used the Quebec Asthma and Pregnancy Database to form a cohort of pregnancies from asthmatic and non-asthmatic women who delivered between 1992 and 2010. We calculated the prevalence of major malformations identified in the first year of life using four case ascertainment definitions: 1) >1 hospital-based diagnoses from MED-ECHO database; 2) >1 hospital-based diagnoses from MED-ECHO or RAMQ databases; 3) >1 hospital or ambulatory medical facilities' based diagnoses from MED-ECHO or RAMQ databases; 4) >1 hospital-based diagnoses from MED-ECHO database or >2 hospital or ambulatory medical facilities' based diagnoses from RAMQ database. Using each case ascertainment definition, we calculated the crude odds ratio (OR) of major congenital malformations associated with maternal asthma during pregnancy.

Results: From 462,566 pregnancies, 24,928 (5.4%) major malformations were identified with the first definition, 25,696 (5.6%) with the second, 34,834 (7.5%) with the third and 27,520 (6.0%) with the fourth definition. The corresponding crude ORs (95% CIs) of major malformations associated with maternal asthma during pregnancy were 1.19 (1.14-1.24), 1.20 (1.15-

1.25), 1.21 (1.17-1.26), and 1.20 (1.15-1.25) respectively.

Conclusion: The case ascertainment definition of congenital malformations had a considerable impact on the prevalence of major congenital malformations, but very little impact on the examined association. Further research is needed to see whether this conclusion can be generalized to association between other pregnancy exposures and congenital malformations.

9

Maternal asthma and the risk of major congenital malformations: is drug insurance status an effect modifier?

Blais L, Kettani F-Z, Forget A, Beaudesne M-F, Lemièrre C

Université de Montréal

Introduction: In a previous database cohort study conducted by our group, we found that maternal asthma was significantly associated with a 34% (Odds ratio=1.34; 95% confidence interval: 1.22-1.47) increased risk of major congenital malformations. However, the external validity of our findings was questioned since we used a cohort only formed by women covered by the RAMQ public drug insurance plan, i.e. over represented by women with lower socioeconomic status.

Objective: To evaluate whether or not the drug insurance status, as a proxy of mothers' socioeconomic status, acts as an effect modifier for the association between asthma and major congenital malformations.

Methods: Using two Québec administrative databases (RAMQ and MED-ECHO), we reconstructed a cohort of 273,588 pregnancies ending with a delivery between 1998 and 2009 from asthmatic and non-asthmatic women selected independently of their drug insurance status. Women with asthma were identified using a validated health administrative case definition of asthma (at least 2 asthma physician visits or at least 1 asthma hospitalization within 2 consecutive years, with the diagnosis of confirmation made in the 2-year period preceding the delivery). All cases of major congenital malformations were identified using ICD-9 or ICD-10 codes recorded in the hospitalization database. Drug insurance status at the beginning of pregnancy was classified into three groups: public social welfare, public workers and private. Odds ratios were estimated with generalized estimation equations, including an interaction term between maternal asthma and drug insurance status, and adjusting for potential confounding variables.

Results: The prevalence of major congenital malformations was 8.8% among asthmatic women compared to 6.1% among non-asthmatics in the group of women receiving social welfare. These figures were

6.3% and 5.8%, respectively, in the group of public workers, whereas they were 6.7% and 5.8%, respectively, in the group of women with private drug insurance. The adjusted odds ratios for the association between asthma and major congenital malformations varied across drug insurance status groups. A greater odds ratio was found in the public social welfare group (OR=1.46; 95% CI: 1.15-1.85; p-value interaction term<0.001), whereas the OR were 1.07 (95% CI: 0.96-1.19; p-value interaction term=0.292) in the public workers group and 1.14 (95% CI: 1.07-1.22) in the privately-insured group.

Conclusions: Maternal asthma and social welfare during pregnancy both combined compound the risk of major congenital malformations. Studies performed only among women covered by the public drug insurance in Quebec might overestimate the overall impact of asthma on congenital malformations.

10

Use of multiple exposure measures when the specific mechanism of action of a drug is unknown

Guertin JR¹, Rahme E^{2,3}, LeLorier J¹

¹Research Center of the Centre hospitalier de l'Université de Montréal, Montreal, Canada; ²Research Institute of the McGill University Health Centre, Montreal, Canada; ³Department of Medicine, McGill University, Montreal, Canada

Introduction: Observational studies often focus on the association between the exposure to a drug and the occurrence of a specific side-effect. However, many situations arise where the mechanism of action by which the study drug could cause the outcome are unknown. Seeing as any specific exposure measure (EM) can reflect only one specific mechanism of action, choosing an incorrect EM could lead to incorrect conclusion regarding the association between the drug and outcome. Examining multiple EM could help identify the best EM which could also help to identify the most plausible mechanism of action when unknown. We believe that testing several EM in an observational study examining the risk of diabetes among patients exposed to statins could help in identifying the mechanism of action by which statins could cause diabetes.

Objectives: To examine the impact of several EM on the association between the incidence of diabetes among a cohort of diabetes-free incident statin users.

Methods: We obtained a cohort of 404,129 diabetes-free incident users of a statin drug from the Régie de l'assurance maladie du Québec. Patients were defined as cases if they received either a dispensation of a drug used in the treatment of diabetes or a diagnosis of diabetes within 2-years follow-up. We randomly matched 64 controls to each case on the date of event (hereby defined as the index date). We tested 3 EM

within 3 distinct nested case-control studies, EM 1) exposure to a high vs low-potency statin at baseline, EM 2) current standardized statin dose at the index date and EM 3) cumulative standardized statin dose at the index date. All models were controlled for a list of 20 pre-specified potential confounders. The optimal EM was selected based upon each model's AIC. Conditional logistic regressions were used to calculate conditional OR and model AIC.

Results: We identified 12,978 cases which were matched to 830,592 controls. Both EM 1 and EM 3 identified that a higher statin dose increased the risk of diabetes while EM 2 found no association. Models' AIC identified EM 3 as the best EM for this association.

Conclusion: While 2 out of 3 EM indicated that higher doses of statin were associated with an increase of the risk of diabetes, this association could have been missed had we only used the EM 2. Our results suggest that statins could cause diabetes due to a cumulative toxic effect.

11

Les déterminants de l'adhésion aux antidiabétiques oraux non-insuliniques

Breton M-C^{1,2}, Guillaumie L^{2,3,4}, Lauzier S^{1,2,4}, Grégoire J-P^{1,2,4}, Moisan J^{1,2,4}, Guénette L^{1,2,4}

¹Faculté de pharmacie, Université Laval; ²Chaire sur l'adhésion aux traitements, Université Laval; ³Faculté des sciences infirmières, Université Laval; ⁴Axe Santé des populations et pratiques optimales en santé, Centre de recherche du CHU de Québec

Introduction: La faible adhésion aux antidiabétiques oraux non-insuliniques (ADNI) est une barrière fréquente dans l'atteinte des cibles thérapeutiques chez les patients ayant un diabète de type 2 (DT2). On connaît peu de choses sur les déterminants de l'adhésion aux antidiabétiques même si cette information est cruciale pour augmenter le potentiel d'efficacité des interventions développées pour améliorer l'adhésion aux traitements.

Objectifs: Identifier les déterminants de l'adhésion aux ADNI chez des adultes ayant déjà initié ces traitements.

Méthodologie: Nous avons mené une étude transversale basée sur la Théorie du Comportement Planifié (TCP). Des membres adultes de Diabète Québec, une association provinciale de patients diabétiques, rapportant un diagnostic de DT2 et au moins une prescription pour un ADNI, ont été invités à compléter un questionnaire électronique via Internet. Le questionnaire comprenait des questions permettant de mesurer les construits de la TCP, l'habitude, les caractéristiques de la maladie et des traitements reçus, les caractéristiques socio-démographiques, le soutien social et la santé mentale. L'adhésion aux ADNI a été mesurée à l'aide du questionnaire de Morisky à 8 items

(MMAS-8) et dichotomisée (adhésion élevée: score=8; faible : score<8). Les déterminants ont été identifiés à l'aide d'un modèle de régression logistique.

Résultats: 901 personnes ont répondu au questionnaire (41 % de femmes; 56 % de retraités). En moyenne, les participants avaient 62,7 ans et étaient atteints de diabète depuis 10 ans. Parmi eux, 425 (47 %) utilisaient seulement la metformine comme ADNI. L'intention d'adhérer au traitement dans le prochain mois était très élevée (moyenne = 5.8/6). L'attitude des participants envers la prise d'ADNI telle que prescrite était également très positive et ils percevaient l'approbation de leur conjoint(e)/famille. Toutefois, seulement 405 (45 %) participants rapportaient une bonne adhésion. Un niveau de contrôle comportemental perçu élevé, l'habitude, l'âge avancé, l'absence d'effets indésirables perçus, la présence de diabète depuis une plus longue période, et un nombre moins élevé de prises quotidiennes d'ADNI étaient significativement associées à une meilleure adhésion aux ADNI.

Conclusion: Nous avons identifié plusieurs déterminants de l'adhésion aux ADNI. Ces informations peuvent aider les professionnels de la santé et les chercheurs à mieux identifier les personnes et les facteurs qui devraient être ciblés dans les interventions pour améliorer l'adhésion aux ADNI.

12

Effect of continuity of care on antidiabetes drug adherence and use of guidelines-recommended medications

Dossa R¹, Grégoire J-P¹, Lauzier S¹, Guénette L¹, Moisan J¹

¹Faculté de pharmacie, Université Laval

Introduction: Continuity of Care (CoC) is the cornerstone of primary care and is an important component of care provided by health professionals to patients suffering from type 2 diabetes. However, it is unclear whether CoC is associated with a better quality use of drugs.

Objectives: Among individuals newly treated with oral AD, to assess the effect of CoC on adherence to AD treatment and on the use of guidelines-recommended medications: 1) ACE inhibitor (ACEi) or angiotensin receptor blocker (ARB); 2) lipid-lowering drug.

Methods: Using RAMQ databases we carried out a cohort study of individuals aged ≥ 18 years that had started an oral AD between 2000 and 2006 and had ≥ 2 years of follow-up. Individuals were categorized according to tertiles of CoC Index (low, medium and high) measured during the 1st year after oral AD initiation. Adherence with AD (Persistence and Proportion of Days Covered $\geq 80\%$) and use of an ACEi/ARB and of a lipid-lowering drug were measured

in the 2nd year. Outcomes were assessed using multivariate logistic regressions.

Results: Among 60,924 eligible individuals, 80.4% were persistent with their AD, 80.1% of persisters were compliant with their AD, 62.9% used an ACEi/ARB and 63.9% used a lipid-lowering drug. Compared to individuals with a low CoC, those with respectively medium and high CoC were more likely to be persistent (Odds ratio: 1.04; 95% CI: 0.99-1.09 / 1.23; 1.16-1.29) and to be compliant with their AD (1.12; 1.06-1.19 / 1.23; 1.16-1.30). However, compared to individuals with low CoC, those with respectively medium and high CoC had the same likelihood to use ACEi/ARB (0.99; 0.95-1.04 / 0.99; 0.95-1.05). Compared to individuals with low CoC, those with medium CoC had the same likelihood to use lipid-lowering drug (0.99; 0.94-1.03), but those with high CoC were more likely to use a lipid-lowering drug (1.08; 1.03-1.13).

Conclusion: Higher CoC is associated with a better adherence to AD, but not associated with the use of guidelines-recommended drugs among new oral AD users.

POSTER PRESENTATIONS PRÉSENTATIONS AFFICHÉES

13

Gestion de la qualité et des risques au sein d'un département de pharmacie

Ballandras C¹, Atkinson S¹, Guérin A¹, Lebel D¹, Bussières J-F^{1,2}

¹Département de pharmacie et Unité de recherche en pratique pharmaceutique, CHU Sainte-Justine; ²Faculté de pharmacie, Université de Montréal

Introduction: L'exercice de la pharmacie a considérablement évolué au cours des dernières décennies, particulièrement à cause des changements législatifs et normatifs et de la prise en charge de plus en plus complète du circuit du médicament. En 2014, nous sommes confrontés à un défi de taille : assurer la gestion de la qualité et des risques tout en offrant des services et des soins pharmaceutiques de façon continue.

Objectifs: L'objectif de ce travail est de revoir les modalités de gestion de la qualité et des risques au sein du département de pharmacie d'un centre hospitalier universitaire québécois.

Méthodologie: Afin de déterminer le profil de personne pouvant occuper la fonction de gestionnaire de la qualité et des risques en pharmacie, nous avons recherché les différents titres d'emploi relatifs à la qualité et aux risques en établissement de santé et nous avons effectué

une recherche sur les formations existantes en qualité à l'Université de Montréal. En s'appuyant sur les différentes étapes du circuit du médicament et sur les différentes normes applicables, nous avons ensuite déterminé les grands principes directeurs de notre programme ainsi que les critères à auditer dans notre processus de gestion de qualité et des risques.

Résultats: Aucun titre d'emploi existant se référant à la gestion de la qualité et des risques en pharmacie existe actuellement, cependant des formations intéressantes ont été identifiées. Notre démarche nous a permis de mettre en évidence la nécessité d'établir un programme de gestion cohérent, réaliste et continu reposant sur les principes directeurs suivants: a) s'arrimer au cadre normatif et calendrier de visites des organismes externes, b) intégrer les standards de pratique pour les pharmaciens et le personnel technique de l'Ordre des pharmaciens du Québec, c) englober l'ensemble des étapes du circuit du médicament, d) allouer suffisamment de temps à la mise en place de plans pour mesures correctrices et pas seulement du temps dédié aux audits et aux observations directes, e) assurer la mise en place d'un processus légitime, objectif, transparent et collégial. Une liste d'audits potentiels a été identifiée; à partir de laquelle un échéancier réaliste de ces audits a été réalisé.

Conclusion: Ce travail met en évidence la pertinence de créer un titre d'emploi dédié, particulièrement au sein des départements de pharmacie de centres hospitaliers universitaires et d'établir un programme structuré d'évaluations.

14

Enquête québécoise sur les services cliniques spécialisés en pharmacie communautaire

Bardaoui M¹, Chartrand M^{1,2}, Martin É², Maheu A³, Gagnon M-M², Lalonde L^{1,2,4}

¹Université de Montréal, Montréal, Québec; ²Centre de recherche du Centre hospitalier de l'Université de Montréal, Montréal, Québec; ³CSSS Bordeaux-Cartierville-St-Laurent; ⁴Chaire sanofi aventis en soins pharmaceutiques ambulatoires de l'Université de Montréal

Introduction: Le pharmacien communautaire doit adapter ses pratiques cliniques pour répondre aux nouveaux standards professionnels. Plusieurs pharmacies ont développé des services cliniques spécialisés. Cependant, ces initiatives sont peu documentées.

Objectifs: Estimer la prévalence et décrire la nature des services cliniques spécialisés en pharmacie communautaire pour la gestion des maladies chroniques.

Méthodologie: Une enquête a été réalisée auprès de tous les pharmaciens propriétaires du Québec. Selon la

méthode de Dillman modifiée, les pharmaciens ont été invités à répondre à un questionnaire électronique portant sur les caractéristiques de la pharmacie, les services cliniques spécialisés offerts dans leur pharmacie ainsi que leurs perceptions des bénéfices et des obstacles à l'offre de services spécialisés.

Résultats: Au total, 461 des 1505 pharmacies propriétaires contactées (31%) ont complété le questionnaire. Les pharmacies étaient majoritairement associées à une chaîne ou une bannière (73%), 48% avait une superficie de 5000 m² ou plus et le taux de participation était similaire d'une région à l'autre. La plupart des pharmacies (79%) ont rapporté offrir au moins un service spécialisé, avec une moyenne de trois par pharmacie. Les services les plus fréquemment offerts concernent l'anticoagulothérapie (44% des pharmacies), l'hypertension (33%), le diabète (24%) et les dyslipidémies (11%). Pour chacune de ces conditions, le nombre moyen de patients suivis annuellement est de 22, 61, 55 et 67, respectivement. La durée moyenne de la visite initiale varie entre 17 et 25 minutes et entre 8 et 13 minutes pour les visites de suivi. En anticoagulothérapie, 30% et 71% des pharmaciens rapportent utiliser des ordonnances collectives et individuelles pour l'ajustement posologique, respectivement. Pour l'hypertension, le diabète et les dyslipidémies, la majorité des pharmacies (88%, 89% et 100%) utilisent des opinions pharmaceutiques pour suggérer des ajustements posologiques et une minorité procèdent aux ajustements en utilisant des ordonnances individuelles (30%, 41% et 25%) ou collectives (6%, 7% et 0%). Les principaux bénéfices associés à la prestation de services spécialisés sont l'établissement du lien de confiance (68%), la fidélisation de la clientèle (64%) et la satisfaction personnelle (61%), alors que le manque de temps (84%) et la rémunération inadéquate (68%) sont des obstacles.

Conclusion: Au Québec, une minorité de pharmacies n'offre pas de services cliniques spécialisés pour la gestion des maladies chroniques. À l'exception de l'anticoagulothérapie, peu de pharmaciens sont en mesure d'effectuer des ajustements posologiques de manière autonome. L'entrée en vigueur de la loi 41 pourrait donc permettre d'augmenter l'efficacité de ces services.

15

Rôle et retombées des pharmaciens en immunisation

Barthélémy I¹, Bédard P¹, Lebel D¹, Bussièrès J-F^{1,2}

¹Département de pharmacie et Unité de recherche en pratique pharmaceutique, CHU Sainte-Justine; ²Faculté de pharmacie, Université de Montréal

Introduction: L'immunisation est un programme de soins où l'évaluation et la prise en charge pharmaceutique est importante.

Objectifs: L'objectif de cette étude était de réaliser une revue de littérature sur le rôle et les retombées du pharmacien en immunisation.

Méthodologie: Un site internet complet et évolutif des preuves des retombées du pharmacien a été développé avec une méthodologie reproductible (impactpharmacie.org). Les articles évaluant le rôle et les retombées des pharmaciens en immunisation ont été inclus. La revue de littérature a été réalisée sur Pubmed® et Google Scholar® de 1990 à 2013. Vingt articles ont été identifiés dont 14 analysés. Pour chaque article analysé, le nombre d'indicateur de retombées et descriptifs ont été identifiés. Toutes les activités pharmaceutiques ont été identifiées.

Résultats: Des 14 études analysées, nous avons recensé 29 indicateurs de retombées et 26 indicateurs descriptifs. En ce qui concerne les retombées, 19/29 indicateurs profitaient de la présence du pharmacien (p.ex. le taux de vaccination, le nombre de vaccinations, le niveau de connaissance des patients, le nombre de patients ayant eu la grippe). En ce qui concerne la description du rôle du pharmacien, les pharmaciens impliqués en immunisation ont fait notamment des bilans comparatifs médicamenteux à l'arrivée, des conseils aux patients individuels, répondaient aux questions et faisaient de la prévention.

Conclusion: Compte tenu des données disponibles, la présence de pharmaciens décentralisés en immunisation nous semble indispensable. D'autres études descriptives et d'évaluation des retombées de l'intervention pharmaceutique devraient toutefois être réalisées.

16

Exploration des données de doses définies journalières et jours de traitements pour les antimicrobiens en pédiatrie – une analyse des données de 2013-2014

Bérard C¹, Roy H¹, Ovetchkine P², Lebel D¹, Bussièrès J-F^{1,3}

¹Département de pharmacie et Unité de recherche en pratique pharmaceutique, CHU Sainte-Justine;

²Département de pédiatrie, CHU Sainte-Justine; ³Faculté de pharmacie, Université de Montréal

Introduction: L'usage des antimicrobiens fait l'objet d'une surveillance importante. Dans le cadre de nos activités de parrainage des antimicrobiens, nous nous sommes intéressés à la quantification de leur utilisation.

Objectifs: Calculer et discuter les ratios de doses définies journalières (DDJ) et de jours de traitements (JT) par 1000 jours-présence (1000JP) en pédiatrie, ainsi que les doses moyennes en mg/kg/jour.

Méthodologie: Une étude rétrospective, transversale, descriptive, réalisée pour l'année financière 2013-2014 dans un centre hospitalier universitaire (CHU) mère-enfant Canadien. L'étude porte sur 50 antibiotiques, 9

antiviraux et 7 antifongiques utilisés. Sont inclus tous les patients hospitalisés au CHU. Les données ont été extraites du dossier pharmacologique informatisé, couplé aux données relatives aux admissions, départs et transferts de patients. Nous avons calculé des ratios de DDJ selon le barème de l'Organisation mondiale de la santé, ainsi que les JT. Nous avons exploré les ratios par 1000 JP. Des doses moyennes en mg/kg/jour ont également été calculé, pour cinq intervalles de poids (≤ 1.5 kg ; $> 1.5 - 5$ kg ; $> 5 - 15$ kg ; $> 15 - 30$ kg ; > 30 kg).

Résultats: En ce qui concerne l'année fiscale 2013-2014, pour les antibiotiques, le total s'élève à 496 DDJ/1000JP, et à 673 JT/1000JP. On peut noter une stabilisation des DDJ/1000JP et de JT/1000JP qui étaient respectivement de 536 et 752 en 2012-2013. Pour les antifongiques, le total s'élève à 47 DDJ/1000JP, et à 80 JT/1000JP. On peut noter une stabilisation des DDJ/1000JP et de JT/1000JP qui étaient respectivement de 45 et 79 en 2012-2013. Pour les antiviraux, le total s'élève à 31 DDJ/1000JP et à 52 JT/1000JP. On peut noter une stabilisation des DDJ/1000JP et de JT/1000JP qui étaient respectivement de 29 et 55,4 en 2012-2013. Les doses moyennes en mg/kg/jour permettent de mettre en avant des changements dans les pratiques de prescription des antibiotiques.

Conclusion: Il existe peu de données quantitatives sur l'utilisation des antimicrobiens en pédiatrie. Les programmes de parrainage des antimicrobiens et les autorités gouvernementales exigent des mesures de quantification afin de favoriser un usage optimal des antimicrobiens en vue notamment de limiter la progression de la résistance bactérienne. Ces données permettent la comparaison inter-années au sein d'un même établissement. Des comparaisons inter-établissements peuvent être envisagées pour des hôpitaux comparables.

17

C-terminal modifications of Apelin-13: generation of new biased analogs and impact on hypotensive effect

Besserer-Offroy É^{1,2}, Murza A^{1,2}, Bérubé P², Dinh T¹, Longpré J-M², Leduc R¹, Marsault É¹, Sarret P²

¹Department of pharmacology; ²Department of physiology and biophysics, Faculty of medicine and health sciences, Université de Sherbrooke, Sherbrooke, Qc, Canada

Introduction: Apelin is the endogenous ligand of the class A G-protein coupled receptor APJ. Recent studies in human healthy volunteers and in chronic heart failure patients have highlighted the apelin system as a potential target for drug development. Indeed, apelin exerts positive inotropic effect (increasing contractility) in man whilst reducing peripheral vascular resistance.

Objective: The goal of the study was to investigate the signaling signature through which apelin exerts its hypotensive effect.

Methods: The C-terminal Phe13 residue of Apelin-13 was previously demonstrated to be involved in its vasodilatation potency. Thereby, we synthesized a series of new Apelin-13 C-modified analogs and evaluated their efficacy to engage G-proteins G α i1 and G α oA, recruit β -arrestins 1 and 2, and inhibit cAMP production. Bias quantification by calculating the transduction ratio for each pathway analyzed allowed us to identify several biased analogs towards one or more pathways. C-terminal analogs presenting a biased signaling profile compared to the native peptide were then tested in Sprague-Dawley rats for their ability to modulate the blood pressure.

Results: Our results revealed that the replacement of the C-terminal Phe by an Ala or an anthranilAla completely abolished the ability of these analogs to lower blood pressure. These two analogs present a common biased profile between β -arrestin 2 and G α oA. Indeed, compared to Apelin-13 these analogs have a significant loss in β -arrestin 2 recruitment with a 5- and 10-fold decrease for the Apelin-13(Phe13Ala) and Apelin-13(Phe13anthranilAla) analogs, respectively. Maximal efficacy relatively to Apelin-13 on the β -arrestin 2 pathway was also impaired for Apelin-13(Phe13Ala) and Apelin-13(Phe13anthranilAla) of respectively 47% and 76%.

Conclusions: Taken together, our results lead to believe that the recruitment of β -arrestin 2 is a key step in the hypotensive effect of Apelin. These results may therefore represent valuable information for future drug development targeting the apelinergic system.

18

Characterization of genetic interaction classes in the nematode *Caenorhabditis elegans* reveals the modular organisation of the genetic interactome in a multicellular organism

Boucher B, Lee AY, Hallett MT, Jenna S
Chemistry department UQAM, Center for bioinformatics McGill, Quebec

Introduction: Our incapacity to accurately predict Genetic Interactions (GIs) in human is one of the reasons for our poor ability to identify genetic biomarkers from genome-wide association studies (GWAS). Prioritization of SNP pairs through integrative genomic approaches has the potential to overcome the computational challenge associated with combinatorial GWAS that consider every single pairs of SNPs. Several in silico approaches using weighted data integration have been employed to predict GIs in the nematode *Caenorhabditis elegans*. Interestingly, while studies in yeast revealed the existence of a modular

organization within the GI network, predictive tools targeting GIs in *C. elegans* still consider them as homogenous. To improve the performances of predictive tools for GIs, we further investigated the structure of the GI interactome in *C. elegans*. In this study, we identified six classes of GIs, called C1-C6. These classes are characterized by distinctive properties such as their relationship towards protein-protein interaction modules, the molecular and/or biological functions of interacting genes as well as the essentiality and pleiotropy of these genes. Importantly, we identified two different classes of functional gene-modules: a protein-module-centric class with low pleiotropic index (specialized modules) and a protein-module-independent class with high pleiotropic index (pleiotropic modules). Additionally, genes within these modules interact through different classes of GIs: specialized modules (C4 and C5) and pleiotropic modules (C1 and C2). Moreover, these modules are coordinated through their interactions with organizer genes linked together and also by gene-modules connections found in C3 and C6. Considering this organization and the expected evolutionary constraint applied on each class of identified GIs, we propose here a strategy to prioritize SNP combinations in GWAS to target more efficiently modifier genes/SNPs.

19 Withdrawn

Efficacité du traitement pharmacologique spécifique de la maladie d'Alzheimer: une revue systématique des revues systématiques de la littérature

Breton M-C, Turgeon M

Institut national d'excellence en santé et services sociaux

Introduction: En raison du vieillissement de la population, l'incidence de la maladie d'Alzheimer (MA) est en augmentation. Il y a actuellement quatre médicaments disponibles pour le traitement de cette maladie mais leurs efficacités soulèvent des questions et controverses.

Objectifs: Décrire l'efficacité des inhibiteurs de l'acétylcholinestérase (IAChE) (donépézil, galantamine et rivastigmine) et de l'antagoniste des récepteurs glutamatergiques NMDA (mémantine) en comparaison au placebo chez les patients atteints de la MA au stade léger à sévère.

Méthodologie: Une revue systématique de la littérature a été menée en réalisant une recherche documentaire dans MEDLINE (PubMed), EMBASE, Cochrane Database of Systematic Reviews, Centre for Reviews and Dissemination, EBM Reviews, Database of Abstracts of Review of Effects Health Technology Review, Guidelines International Network et National Guideline Clearinghouse. La recherche a été limitée aux revues systématiques publiées entre 2011 et 2013 sans restriction de langue. Les revues systématiques étaient

incluses si l'efficacité des IAChE ou de la mémantine avait été mesurée sur la cognition, les activités de la vie quotidienne, l'impression globale clinique de changement (IGCC) ou la qualité de vie en comparaison à un placebo. La qualité des études a été évaluée avec l'outil AMSTAR. Les publications de faible qualité méthodologique ont été exclues. Deux examinateurs ont sélectionné et évalué la qualité des études et extrait les données de façon indépendante. Les résultats ont été résumés sous la forme d'une synthèse narrative analytique.

Résultats: Un total de deux revues systématiques de bonne qualité méthodologique ont été retenues. Chez les personnes atteintes de la MA au stade léger à modérément sévère, les trois IAChE avaient des effets statistiquement significatifs sur l'amélioration de la fonction cognitive, les activités de la vie quotidienne et sur l'IGCC comparativement au placebo. Chez les personnes atteintes de la MA au stade modéré à sévère, la mémantine n'avait pas d'effets statistiquement significatifs sur la fonction cognitive et sur les activités de la vie quotidienne comparativement au placebo à 24 semaines de traitement mais avait un effet statistiquement significatif sur l'IGCC. Les données sont très limitées et contradictoires pour la qualité de vie.

Conclusions: Les IAChE sont légèrement efficaces dans le traitement de la MA légère à modérément sévère. Toutefois, l'efficacité a été établie à court terme et aucun effet clinique n'a été démontré. La mémantine a montré son efficacité dans la MA modérée à sévère sur l'IGCC. La contextualisation et la réalisation d'un guide d'usage optimal devrait permettre de mieux soutenir l'usage optimal.

20

Perception de la pharmacovigilance par les futurs pharmaciens hospitaliers belges, français, québécois et suisses

Cerruti L¹, Lebel D¹, Van Hees T², Bourdon O³, Bonnabry P⁴, Spinewine A⁵, Hecq J-D⁶, Bussièrès J-F^{1,7}

¹Département de pharmacie et Unité de recherche en pratique pharmaceutique, CHU Sainte-Justine; ²Service de Pharmacie Clinique, CHU de Liège et Université de Liège; ³Département de Pharmacie, Hôpital Robert Debré, Assistance Publique des Hôpitaux de Paris; ⁴Département de Pharmacie, Hôpitaux Universitaires de Genève et Section des sciences pharmaceutiques, Université de Genève; ⁵Service de Pharmacie Clinique, CHU Dinant Godinne, et Louvain Drug Research Institute, Université catholique de Louvain; ⁶Département de Pharmacie, CHU Dinant Godinne, Université catholique de Louvain; ⁷Faculté de pharmacie, Université de Montréal

Introduction: Science d'observation et de surveillance des effets indésirables médicamenteux (EIM), la pharmacovigilance repose sur la notification spontanée des professionnels de santé. Intégrée à la formation des pharmaciens, cette activité est une partie importante de la formation des résidents en pharmacie hospitalière.

Objectifs: Comparer la perception de la pharmacovigilance par les résidents en pharmacie hospitalière belge, français, québécois et suisse.

Méthodologie: Étude descriptive prospective. Sondage sur surveymonkey.com expédié par courriel en mars 2014 à 229 résidents de quatre pays francophones, comportant 19 questions organisées en cinq sections : données démographiques, formation et pratique, attitude face à un EIM, obstacles à la déclaration d'EIM et mesures pour améliorer le taux de déclaration.

Résultats: Un total de 123 résidents (taux de réponse de 54%) ont répondu au questionnaire : 41/55 belges, 39/96 français, 34/67 québécois et 9/11 suisses. Un total de 90% des répondants n'ont pas suivi de formation complémentaire en pharmacovigilance. Un total de 67% des suisses, 21% des français et seulement 7% des belges et 3% des québécois ont fait un stage en lien avec la pharmacovigilance. Contrairement aux Français, la majorité des autres répondants ont considéré la place accordée à la pharmacovigilance dans leurs études suffisante et avoir reçu une formation adéquate pour analyser la survenue d'un EIM et adopter une conduite. Durant leur formation, la majorité des répondants ont été exposés à plus de 100 patients (71%) et à plus de cinq EIM (80%). Environ 20% des EIM observés ont été déclarés. L'attitude face à un effet indésirable était différente selon les pays pour les sources d'informations consultées et pour les modalités de déclarations. Les obstacles principaux à la déclaration étaient le manque d'expérience et la crainte de surcharge de travail. Plus de 75% des répondants étaient favorables à toutes actions visant à augmenter le taux de déclaration, sauf pour la compensation financière (43% favorables). Enfin, seuls 46% des répondants ont considéré que les pharmaciens hospitaliers font tout ce qu'il faut pour assurer une bonne pharmacovigilance.

Conclusion: Des différences importantes dans la perception de la pharmacovigilance ont été constatées entre les résidents en pharmacie de quatre pays francophones. Nous pensons qu'elles découlent principalement de la formation et de la pratique. La perception globale reste positive, ce qui nous engage à poursuivre notre effort de développement.

21

Utilisation de l'insémination intra-utérine, avec ou sans une stimulation ovarienne, et le risque de grossesse multiple et de malformations congénitales majeures

Chaabane S^{1,2}, Blais L^{2,3}, Fraser WD^{4,5}, Bissonnette F^{5,9}, Monnier P^{6,7}, Trasler J^{7,8}, Bérard A^{1,2}

¹Research Center, CHU Ste-Justine, Montreal, Qc, Canada; ²Faculty of pharmacy, University of Montreal; ³Research Center, Sacré-Coeur Hospital, Montreal, Qc, Canada; ⁴Department of obstetrics and gynecology, CHU Ste-Justine, Montreal, Qc, Canada; ⁵Faculty of Medicine, University of Montreal, Qc, Canada; ⁶MUHC University Reproductive Center, Department of obstetrics and gynecology, Royal Victoria Hospital, Montreal, Qc, Canada; ⁷Faculty of Medicine, McGill University, Montreal, Qc, Canada; ⁸Montreal Children's Hospital Research Institute, Montreal, Qc, Canada; ⁹OVO Fertility Clinic, CHUM, Montreal, Qc, Canada

Introduction: L'insémination intra-utérine (IIU) est une technique de reproduction médicalement assistée (RMA) peu invasif et communément utilisée pour le traitement de l'infertilité modérée. La relation entre la RMA et le risque de malformations congénitales majeures (MCM) est controversée. Les naissances multiples sont reconnues comme un effet indésirable de la RMA, mais il n'y a pas de consensus sur le risque incrémental. La méta-analyse synthétise la littérature sur les risques associés à la RMA, explique les divergences et identifie les lacunes dans les connaissances pour les futures études.

Méthodes: Une revue systématique a permis d'identifier les études publiées entre 1966 et 2012 dans Medline, Embase et le 'Cochrane Central Register of Controlled Trials'. Les études observationnelles et les essais cliniques sont inclus si ils portent sur le risque ou la prévalence de MCM ou de naissances multiples suite à l'utilisation de l'IIU, avec ou sans un stimulant ovarien (SO). Les comparateurs sont les enfants conçus naturellement ou suite à d'autres méthodes de RMA.

Résultats: Nous avons identifié 244 études admissibles portant sur différents traitements de RMA. Un total de 21 études porte sur l'utilisation de l'IIU. Parmi ces études, neuf ont été exclues suite à l'application des critères d'inclusion. Comparé à une conception naturelle, l'utilisation de l'IIU avec ou sans un SO, est associée à un risque élevé de multiplicité (RR = 9,23, IC95% 7,02-12,14), de MCM (RR = 1.30, IC95% 1,13-1,49) de malformations musculo-squelettiques majeures (RR = 1,66, IC95% 1,26-2,18) et de malformations urogénitales majeures (RR = 2,17, IC95% 1,31-3,58). L'utilisation de l'IIU n'augmente pas le risque de malformations chromosomiques (RR = 0,83, IC95% 0,63-1,10).

Conclusion: Les résultats suggèrent que l'IIU, utilisée avec ou sans un SO, augmente le risque de naissances multiples et de certains types de MCM. Peu d'études portent sur les risques d'évènements indésirables associés à l'utilisation des traitements d'infertilité peu invasifs comme l'IIU. Avec l'augmentation de

l'utilisation de ces traitements, d'autres études observationnelles avec une plus grande taille d'échantillon et ayant comme objectif primaire le risque d'effets indésirables chez l'enfant permettrait de remédier aux faiblesses des études actuelles.

22

Development of potent and selective matriptase and TMPRSS6 inhibitors

Colombo É, Boudreault P-L, Thakuri P, Désilets A, Béliveau F, Duchêne D, Najmanovich R, Marsault É, Leduc R

Department of Pharmacology, and Department of Biochemistry, Faculté de Médecine et Sciences de la Santé, Université de Sherbrooke, Québec, Canada

Introduction: Matriptase and TMPRSS6 are enzymes belonging to the type II transmembrane serine protease (TTSP) family. Matriptase is involved in epithelial homeostasis and diseases such as cancer, arthritis, and influenza. TMPRSS6 has been identified as a critical regulator of iron homeostasis and is associated with diseases related to iron deficiencies and iron overload. Importantly, both these TTSPs are considered potential therapeutic targets. Therefore, the development of therapeutic strategies will require discrimination between these proteases that have a high level of homology. Recently, we identified a potent and selective matriptase inhibitor (Ki = 0.01 nM) versus TMPRSS6 (Ki = 3.3 nM). The design of this inhibitor, termed RQAR-kbt, consists of a short peptidic sequence linked to a serine trap (Ketobenzothiazole). In this study, we use this inhibitor as a starting point to identify new compounds with altered selectivity towards matriptase and TMPRSS6. First, we generated a 3D model of the catalytic pocket of TMPRSS6 using the published structure of matriptase as a template. Comparing both models led us to identify differences in the S4-S1 binding sites that could be exploited for selectivity. Using this approach we identified 3 interesting sites: 1) in the S4 pocket, Phe706 in matriptase is replaced with Asp663 in TMPRSS6; 2) in the S3 pocket, Asp828 in matriptase is replaced with Leu785 in TMPRSS6; 3) in the S2 pocket, the Phe708 in matriptase replaced by His665 in TMPRSS6. Residues of the tetrapeptide RQAR-kbt at P4, P3, and P2 positions were replaced by selected amino acids to exploit these differences and structure activity relationship (SAR) was performed. Our results show that these structural differences can be used to modulate the selectivity of inhibitors. Interestingly we identified a new compound with enhanced inhibitory potency for matriptase-2 with a Ki of 0.74 nM. The studies to characterize and improve the selectivity profile are ongoing.

These studies were supported by grants from the Canadian Institutes of Health Research (CIHR) and from NEOMED.

23

Encadrement de l'émergence des médicaments dans un centre hospitalier universitaire mère-enfant

Corny J¹, Tanguay C¹, Pelletier É¹, Lebel D¹, Bussièrès J-F^{1,2}

¹Département de pharmacie et Unité de recherche en pratique pharmaceutique; ²Faculté de pharmacie, Université de Montréal

Introduction: Au Québec, les médicaments et les services pharmaceutiques représentent 5,3% du budget d'exploitation des établissements de santé (0,61/16,3 milliards \$). La croissance des dépenses en médicaments est soutenue et notamment attribuable à la mise en marché de nouveaux médicaments. Il est difficile d'encadrer le bon usage de certains nouveaux médicaments, particulièrement lorsqu'importés via le programme d'accès spécial de Santé Canada ou lorsqu'utilisés à l'extérieur de l'avis de conformité (ci-après nommés médicaments émergents). Dans les centres hospitaliers universitaires, les décideurs et cliniciens sont davantage confrontés à l'encadrement de médicaments émergents. En outre, des changements apportés au Code Civil du Québec en 2013 ont éliminé la notion de soins novateurs, pour ne conserver que les soins usuels et la recherche clinique. Nous nous sommes intéressés à l'encadrement du bon usage de médicaments émergents au CHU Sainte-Justine.

Objectifs: Développer une approche de gestion des demandes d'utilisation de médicaments émergents en établissement de santé.

Méthodologie: Étude descriptive de type revue de processus. À partir d'une revue documentaire, nous avons identifié les enjeux relatifs à l'utilisation de médicaments émergents. À partir de cas-type issus du dossier pharmacologique et du dossier patient, nous avons décrit les différentes étapes du processus décisionnel entourant l'utilisation de médicaments émergents. Ensuite, nous avons identifié un nouveau mode de fonctionnement entourant la prescription, la justification, l'autorisation, l'utilisation et la surveillance des médicaments émergents. Le nouveau mode de fonctionnement proposé a fait l'objet d'un protocole de recherche évaluative afin d'évaluer l'efficacité du changement proposé.

Résultats: À partir des cas-types évalués, on note une grande variabilité en ce qui concerne le processus décisionnel. Nous avons mis en place, conjointement avec le comité d'éthique et de pharmacologie, un mode de fonctionnement pour l'utilisation de médicaments émergents : à la suite d'une rencontre interdisciplinaire regroupant minimalement deux prescripteurs autorisés

et un pharmacien, l'équipe doit démontrer le recours aux alternatives disponibles, identifier des issues explicites et des valeurs cibles associées à une réponse thérapeutique attendue incluant le délai de réponse et les effets indésirables potentiels à monitorer. En outre, le patient doit consentir par écrit au recours à un médicament émergent et ce consentement doit être versé au dossier.

Conclusion: À notre connaissance, il n'existe pas de données sur des approches structurées de gestion de médicaments émergents, incluant le suivi de l'efficacité et de l'innocuité afin d'assurer une remise en question périodique de la pertinence de poursuivre le traitement.

24

Psychiatric health care utilisation and related costs in newly diagnosed patients with autism spectrum disorder (ASD) in Quebec (Canada)

Croteau C¹, Mottron L², Tarride J-É³, Dorais M⁴, Perreault S¹

¹Faculty of Pharmacy, University of Montreal (Canada);

²Faculty of Medicine, University of Montreal (Canada);

³McMaster University, Hamilton, Ontario, Canada;

⁴StatSciences

Introduction: The exponential increase in numbers of children diagnosed with autism results in increased pressures on healthcare systems. Few studies have explored variations in service use and costs among children with ASD according to age group.

Objectives: To characterize psychiatric healthcare utilization and related costs in a cohort of newly diagnosed ASD individuals.

Methods: A cohort of 2989 individuals was built using RAMQ databases. Newly diagnosed subjects with ASD were selected (≥ 2 diagnoses with ICD-9 codes: 299.X, excluding 299.2) between January 1998 and December 2010. Cohort entry was the date of first diagnosis confirmed by the absence of ASD diagnosis in previous 5 years. Participants aged ≥ 26 years or those not covered by RAMQ drug plan in the year preceding cohort entry were excluded. Demographic and clinical patient characteristics were done at cohort entry. Healthcare utilisation associated with a psychiatric diagnosis (mean number of physician and ER visits, hospitalisation rates), psychoactive drug use (at least one prescription of anticonvulsants, antipsychotics, antidepressants, anxiolytics, ADHD drugs, anticholinergics, lithium) and total cumulative costs for physician related psychiatric health services and psychoactive drugs were assessed across 5 years of follow-up.

Results: A number of 1,227 patients among the total cohort had a 5-year period of follow-up (male: 80.3%; median age: 7 years). In the 1-year period after diagnosis, mean number of visits to general practitioners

was 1.6 ± 2.2 whereas psychiatry related visits to specialists were 7.2 ± 14.7 ; those values reduced to 0.7 ± 1.7 and 1.9 ± 4.2 , respectively at 5-years. For the same time period, mean number of psychiatry ER visits were as follows: 0.4 ± 2.7 (at year 1) and 0.2 ± 1.1 (at year 5). Psychiatric hospitalization rate was 10.4% in the 1-year period with the highest rates seen in adolescents (20%) and young adults (24%); the rate reduced to 3.7% at 5-years. Psychoactive drug utilization was initially present in 49.3% of participants, and increased to 53.2% at 5-years. Cumulative costs of physician related psychiatric health services and psychoactive drugs at 1-year were \$547,568CAD and \$621,334CAD, respectively. Those costs were at \$216,827CAD and \$954,980CAD at 5-years.

Conclusion: While cost for physician related psychiatric healthcare services decreased by more than half in the 5 years of follow-up, psychoactive drug costs rose by 54%. Access to long term care and monitoring among the ASD population is discussed. An evaluation of the cost associated with inpatient psychiatric hospitalization is underway.

25

Patterns and predictors of use of anticoagulants for acute venous thromboembolism

Dault R¹, Vanasse A², LeTemplier G², Farand P², Perreault S³, Blais L^{3,4}, Beauchesne M-F^{3,4,5}

¹Faculté de médecine et des sciences de la santé, Université de Sherbrooke, Sherbrooke, Québec;

²Department of medicine, Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke, Sherbrooke, Québec;

³Faculty of Pharmacy, Université de Montréal, Montréal, Québec; ⁴Research Center, Hôpital du Sacré-Coeur de Montréal, Montréal, Québec; ⁵Research Center, Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke, Sherbrooke, Québec

Introduction: Few studies have identified patterns and predictors of use of novel oral anticoagulants compared to warfarin for acute venous thromboembolism (VTE) in clinical practice.

Objective: To describe the use of anticoagulants (AC) and to identify patient's characteristics associated with the choice of rivaroxaban over warfarin for the treatment of VTE.

Methods: A retrospective cohort was built from outpatient visits and inpatients records of hospitalization between February 18, 2013, and September 18, 2013 (ie. starting 2 months following the availability of rivaroxaban for the treatment of VTE at our institution). This cohort includes new AC's users treated in a tertiary care center for VTE. General characteristics and the type of AC prescribed was described using means and proportions and predictors of use of novel AC were analyzed using two-tailed Student's t-test for continuous

variables and chi-square test for categorical variables.

Results: In an 8-months period, 261 patients were included; 67 (26%) had a diagnosis of cancer, 52 (20%) had at least one previous episode of VTE and 17 (7%) had confirmed inherited thrombophilia. The median age was 65 years and 52% of the patients were women. The median body mass index was 28 (data were available for 199 patients) and the median length of stay was 8 days for hospitalisation (118 patients). Overall, 146 (56%) received warfarin, 43 (16%) received rivaroxaban and 72 (28%) received a prescription for long-term low molecular weight heparin at discharge. When compared to patients on warfarin, those who received rivaroxaban at discharge were younger (53 versus 63 years, $p=0,001$), had a higher mean creatinine clearance (93 versus 79 mL/min, $p=0,002$), were more likely to have an ambulatory visit rather than a hospitalisation (60% versus 31%, $p<0,001$) and were more likely to have a deep venous thrombosis than a pulmonary embolism (58% versus 36%, $p=0,011$).

Conclusion: In new users of oral anticoagulants for the management of VTE, more subjects were on warfarin. Patients on rivaroxaban were younger and had a higher renal creatinine clearance. Rivaroxaban was more frequently prescribed in subjects who were not hospitalized.

26

Impact of drug reimbursement modalities on treatment adherence in patients covered by private drug insurance

Després F, Forget A, Kettani F-Z, Blais L

Faculty of Pharmacy, University of Montréal, Québec, Canada

Introduction: The impact of drug reimbursement modalities on treatment adherence for privately-insured patients is not known.

Objective: To compare adherence to prescribed medications between patients with differed and those with immediate reimbursement at the point of service among Quebecers with private drug insurance.

Methods: A retrospective cohort was constructed by selecting patients aged 18-64 years with private drug insurance from the reMed database between March 2008 and December 2012. An algorithm was developed to assess the patient's reimbursement modality, i.e. the drug cost covered by the insurance company is reimbursed immediately at the point of service (immediate reimbursement) or at a later time (differed reimbursement). Adherence was measured with the proportion of days covered (PDC) over one year. Adherence was estimated among patients initiating a therapy with one of the 10 most frequently dispensed classes of medications in reMed. Linear regression models were used to estimate the adjusted mean

difference of the PDC between the two groups under study.

Results: The cohort included 1,345 patients with immediate and 437 patients with differed drug reimbursement. More than 40% of patients were 35-49 years, 30% were men and 85% were past or non-smokers. The mean PDC was 38.7 % for patients with immediate reimbursement and 39.4 % for those with differed reimbursement among new users of medications. The results of the linear regression analyses showed no significant differences between patients with immediate and differed drug reimbursement.

Conclusion: Patient's adherence was low overall but appeared to be unaffected by differed reimbursement. The short period of time between the purchase of the medication and the reimbursement by the insurer might explain the results.

27

The use of pillbox and time in therapeutic range among new users of warfarin: a prospective cohort study

Dumas S^{1,2}, Rouleau-Mailloux É^{2,3}, Bouchama N¹, Lachehe H¹, Tardif J-C^{2,3}, Talajic M^{2,3}, Dubé M-P^{2,3}, Perreault S¹

¹Faculté de Pharmacie, Université de Montréal;

²Montreal Heart Institute, Beaulieu-Saucier Université de Montréal Pharmacogenomics Centre, Montréal;

³Faculté de Médecine, Université de Montréal

Introduction: Warfarin, a widely prescribed oral anticoagulant, is well known to have a narrow therapeutic index. Many studies confirmed that adherence helps to achieve a stabilization of the INR, but little data is available on the impact of the use of a pillbox.

Objective: The objective of this study is to evaluate the association between the use of a pillbox among new warfarin-users and time in therapeutic range (TTR).

Methods: This study was based on a prospective cohort of new warfarin-users which aims to assess the genetic, clinical and environmental risk factors associated with the effectiveness and safety of warfarin. Demographic and clinical data were collected among a subgroup of 702 patients who began the treatment between May 1st, 2010 and Aug. 31st, 2012 at one of 18 hospitals in Quebec, Canada. Patients were followed-up each three months up to a year after the initiation of warfarin. Our outcome was the TTR and it was tested using a mixed linear model to allow for repeated measures.

Results: Mean age was 70.0 ± 11.6, 60.1% were men, 79% had atrial fibrillation as a primary indication for warfarin, 67.9% had hypertension and 61.1% had dyslipidemia. Of these patients, 47.2%, 53.1%, 56.1% and 60.4% used a pillbox at 3, 6, 9 and 12 months,

respectively. Patients who used their own pillbox (approximately 75% of pillbox users) had a higher TTR than non-users (3.7%, p=0.03). These results were adjusted for the INR target, age, number of concomitant drugs and patient-reported dose of warfarin as these covariates were significantly associated with the outcome.

Conclusions: There is a significant association between the use of a pillbox prepared by the patient and a higher TTR. The use of this device may improve the stability of patients taking warfarin, but the clinical significance of this finding is arguable.

28

Preliminary data on bleeding and associated risk factors within patients initiating warfarin therapy: population-based study

Dumas S¹, Shahabi P², Rouleau-Mailloux É², Tardif J-C³, Perreault S¹, Dubé M-P³

¹Faculté de Pharmacie, Université de Montréal; ²Centre de Pharmacogénomique Beaulieu-Saucier, Institut de Cardiologie de Montréal; ³Faculté de Médecine, Université de Montréal

Introduction: Despite the arrival of new oral anticoagulants, warfarin is still highly prescribed. However, its narrow therapeutic index remains an ongoing problem.

Objectives: Our goal is to investigate the potential factors of warfarin-related bleeding events in order to quickly target high-risk patients.

Methods: This study was based on a prospective cohort of new warfarin-users whose objectives are to assess the genetic, clinical and environmental risks associated with the effectiveness and safety of warfarin. Data was collected on a subgroup of 880 patients who began the treatment between May 1st, 2010 and Dec. 31st, 2012. Patients were followed-up each three months for a year. Outcomes include major bleedings (requiring a hospitalization), minor bleedings, INR \geq 5, and % time spent in the therapeutic range (TTR) <60%. In this preliminary work, we used a Cox regression (time to first event) and a logistic regression analysis.

Results: Mean age was 71.1, 61.6% of patients were men and 78.3% had atrial fibrillation. Overall, 45.7% of patients reported at least one event of bleeding, 7.4% had a least one major bleeding event and 1.1% died following a major bleeding. The major bleeding hazard was significantly higher in patients with a CYP2C9*2 variant (HR 1.8) and patients with a history of myocardial infarction (HR 1.9). Factors associated with minor bleedings included alcohol consumption (HR 1.3 to 1.5, depending on the frequency) and history of angina (HR 1.3). Mean TTR was 64.3% and was associated with age \geq 70 (OR 0.7) and warfarin dose <21mg/wk (OR 1.6) and \geq 50 mg/wk (OR 1.5). Finally,

16.3% of patients experienced at least one $\text{INR} \geq 5$ and this outcome was associated with warfarin dose $< 21 \text{ mg/wk}$ (OR 3.88).

Conclusions: This study suggests that genetic, clinical and environmental factors can be indicators for the risk warfarin-related events. Additional analysis including co-medication will be completed to further explore these associations.

29

Littérature sur le rôle et les retombées du pharmacien: exposition et perception de pharmaciens québécois

Guérin A¹, Lebel D¹, Bussièrès J-F^{1,2}

¹Département de pharmacie et Unité de recherche en pratique pharmaceutique, CHU Sainte-Justine; ²Faculté de pharmacie, Université de Montréal

Introduction: Alors que les pharmaciens sont exposés au cours de leur cursus universitaire aux meilleures preuves portant sur la pharmacothérapie, nous savons peu de choses sur leur exposition à la littérature sur leurs rôles et retombées.

Objectifs: L'objectif principal de cette étude était d'évaluer l'exposition et la perception de pharmaciens québécois vis-à-vis de la littérature sur le rôle et retombées du pharmacien. L'objectif secondaire était d'évaluer la perception des pharmaciens québécois vis-à-vis du site Internet Impact Pharmacie recensant les preuves sur le rôle et retombées du pharmacien.

Méthodologie: Considérant la nécessité d'une exposition des pharmaciens à la littérature sur leurs rôles et retombées, nous avons animé trois ateliers lors du congrès annuel de L'Ordre des Pharmaciens du Québec tenu à Montréal le 17 et 18 juin 2014. Cette conférence interactive de 90 minutes incluait un propos sur l'importance de la recherche en pratique pharmaceutique et la présentation d'articles pivots sur le rôle et les retombées du pharmacien. Le site Internet Impact Pharmacie servait de support à la présentation. Afin de soutenir notre réflexion, nous avons développé et administré, sur une base volontaire, un questionnaire visant à explorer la perception des pharmaciens vis-à-vis de la littérature sur le rôle et les retombées du pharmacien et leurs premières impressions sur le site Impact Pharmacie. Le questionnaire a été développé et pré-testé sur des pharmaciens et comportait 31 questions en version papier. Seules des statistiques descriptives ont été réalisées.

Résultats: Un total de 70 pharmaciens a participé au sondage (100% des participants). Les répondants avaient en moyenne 15 années d'expérience en pharmacie. 34% des répondants n'avaient lu aucun article dans les 12 derniers mois relatifs aux rôles et retombées du pharmacien, contre 47% pour 1 à 5 articles, 7% pour 6 à 10 articles, 10% pour 10 à 20 et

1% pour plus de 20. Les participants soutenaient l'utilisation de la littérature sur le rôle et les retombées du pharmacien et envisageaient de les intégrer dans leur pratique. Les répondants considéraient le site Impact Pharmacie clair, pertinent, devant être intégré au cursus universitaire et utile à la pratique professionnelle.

Conclusion: Les pharmaciens québécois sont peu exposés à la littérature sur leurs rôles et retombées. L'exposition et l'intégration des preuves sur le rôle et les retombées du pharmacien peuvent être faites à l'aide du site Internet Impact Pharmacie. D'autres études sont nécessaires pour évaluer l'impact du site Internet sur la pratique des pharmaciens.

30

Patients recevant un médicament du Programme d'Accès Spécial au sein d'un centre hospitalier universitaire mère-enfant : démarche de surveillance clinique et analyse quantitative

Guérin A¹, Pelletier É¹, Bussièrès J-F^{1,2}

¹Département de pharmacie et Unité de recherche en pratique pharmaceutique, CHU Sainte-Justine; ²Faculté de pharmacie, Université de Montréal

Introduction: Les médicaments obtenus via le Programme d'Accès Spécial (PAS) de Santé Canada ne font pas l'objet d'une évaluation complète comme pour les médicaments commercialisés au Canada. Les médicaments obtenus via ce programme sont toutefois homologués dans un autre pays que le Canada. Une surveillance accrue de leur utilisation devrait être instaurée.

Objectifs: L'objectif principal était d'évaluer la faisabilité d'une démarche permettant de surveiller de façon systématiquement les médicaments PAS utilisés chez notre clientèle. L'objectif secondaire était de présenter un profil des demandes de PAS et des effets indésirables.

Méthodologie: Les médicaments utilisés dans le cadre du PAS ont été extraits du dossier pharmacologique informatisé (GesPharx CGSI TI, Québec, Qc). Le nom des prescripteurs ayant fait les demandes de PAS a également été extrait. Un rapport de surveillance (c.-à-d. une lettre uniformisée et un tableau) pour les patients ayant reçu des médicaments utilisés en vertu du PAS au cours de l'année 2012-2013 individualisé pour chaque prescripteur a été rédigé et envoyé aux prescripteurs par courrier interne. Les données ont été saisies dans un chiffrier (Excel 2010, Microsoft, Seattle, WA). Le nombre de répondants, le nombre de demandes et de services, le nombre de spécialités pharmaceutiques et de dénominations communes, le nombre et les caractéristiques des effets indésirables déclarés ont été analysés. Des statistiques descriptives ont été effectuées sur les données qualitatives.

Résultats: Trente-huit prescripteurs ont complété le rapport de surveillance, soit un taux de réponse de 51% (n=38/75). Nous avons recensé 231 demandes de médicaments autorisés dans le cadre du PAS pour un total de 205 patients. Le rapport de surveillance a été obtenu pour 88% des patients. Les demandes concernaient 34 spécialités pharmaceutiques différentes, correspondant à 28 dénominations communes. Quatre effets indésirables ont été recensés : 1) un élargissement de l'intervalle QRS menant à l'arrêt du traitement avec propafenone 10mg/comprimé; 2) une tachycardie à intervalle QRS large avec propafenone 10mg/comprimé; 3) une hépatite avec nevirapine 10mg/mL solution orale et 4) une hypocalcémie transitoire avec ergocalciferol (vitamineD2) 400000ui/ml 1,5mL/ampoule injectable. Notons que la démarche effectuée ne permet pas de savoir si les effets indésirables ont été rapportés à Santé Canada ou au fabricant par les prescripteurs.

Conclusion: Cette étude démontre la faisabilité de mettre en place un rapport de surveillance des médicaments importés via le programme d'accès spécial de Santé Canada. Cette démarche instaurée auprès des prescripteurs permet une sensibilisation et une responsabilisation à l'utilisation exceptionnelle du PAS.

31

Performance of the propensity score and high-dimensional propensity score matching methods in reducing potential indication bias

Guertin JR¹, Rahme E^{2,3}, Dormuth CR⁴, LeLorier J¹

¹Research Center of the Centre hospitalier de l'Université de Montréal, Montreal, Canada; ²Research Institute of the McGill University Health Centre, Montreal, Canada; ³Department of Medicine, McGill University, Montreal, Canada; ⁴Department of Anesthesiology, Pharmacology & Therapeutics, University of British Columbia, Vancouver, British Columbia, Canada

Introduction: Propensity score (PS) and high-dimensional propensity score (hdPS) methods may be used to control for confounding by indication. Recent comparisons have failed to identify the superiority of either technique when faced with confounding by indication.

Objective: Our goal was to identify which method provided the best adjustment for confounding by indication.

Method: Performance of both methods was examined within the context of the risk of de novo diabetes among patients exposed to moderate versus intensive dose statins. A cohort of diabetes-free incident users of statins was identified from the Quebec's publicly funded medico-administrative database (Full Cohort). Two sub-cohorts were created among the patients selected within

the Full Cohort. In both cases, we matched one patient initiated on an intensive dose to one patient initiated on a moderate dose statin; patients' PS was used as the matching variable within the first matched sub-cohort (Matched PS Sub-Cohort) while patients' hdPS was used as the matching variable within the second matched sub-cohort (Matched hdPS Sub-Cohort). Standardized differences were used to examine the level of balance achieved between patient subsets regarding 19 key confounders.

Results: Eight out of the 19 examined key confounders were shown to be unbalanced within the Full Cohort reflecting the presence of confounding by indication. Matching on either the PS or the hdPS achieved balance within all 19 examined key confounders. Standardized differences were generally lower in the Matched hdPS Sub-Cohort than in the Matched PS Sub-Cohort. **Conclusion:** Greatest balance reflecting the lowest overall level of confounding by indication was achieved within the Matched hdPS Sub-Cohort supporting the use of the hdPS method in subsequent observational studies.

32

Structure-function relationship of the apelin receptor by molecular modeling and site-directed mutagenesis

Iturrioz X, Gerbier R, Leroux V, Alvear-Perez R, Couvineau P, Maigret B, Llorens-Cortes C

Laboratoire Neuropeptides Centraux et Régulation Hydrique et Cardiovasculaire, Center for Interdisciplinary Research in Biology (CIRB), Collège de France, Paris, France

Introduction: Apelin is the endogenous ligand of the seven transmembrane domain (TM) G protein-coupled receptor (GPCR) APJ. Apelin is involved in the regulation of body fluid homeostasis and cardiovascular functions. Since apelin receptor (ApelinR) appears to be an interesting therapeutic target for the treatment of water retention and cardiovascular diseases and more particularly for the treatment of heart failure, we have combined molecular modeling and site-directed mutagenesis studies to determine the structural and functional organization of the apelinR in order to design non-peptidic apelinR agonists or antagonists. We previously built a homology three-dimensional (3D) model of the ApelinR using the 3D model of the cholecystokinin receptor type 1 as a template and we subsequently introduced pE13F. We visualized an hydrophobic cavity at the bottom of the binding pocket in which the C-terminal Phe of pE13F was embedded by Trp 152 in TMIV and Trp 259 and Phe 255 in TMVI. Site-directed mutagenesis of Phe 255 and Trp 259 showed that these residues are crucial in triggering receptor internalization without playing a role in apelin binding nor in Gα₂-protein coupling. In the present

study, we built two other 3D models of the ApelinR based on the recent GPCR crystallographic structures of the β_2 -adrenergic receptor and of the CXCR4. The docking of pE13F in these two 3D models showed a similar organization of the hydrophobic cavity which contains Phe 255 and Trp 259. However, when comparing the interactions between the ApelinR and pE13F at the top of the receptor, the three 3D models exhibit totally different interactions. In order to validate one of these three 3D models we performed site-directed mutagenesis studies. Experimental data completely fit with the ApelinR CXCR4-based 3D model, validating this 3D model. This 3D model will be now used to discover non-peptidic ApelinR agonists or antagonists by performing in silico screening of chemical libraries and by guiding drug design.

33

Impact of maternal prenatal and parental postnatal stress on one year-old children development: Results from the OTIS Antidepressants in Pregnancy Study

Karam F^{1,2}, Sheehy O², Huneau M-C², Chambers C⁴, Fraser WD^{2,5}, Johnson D⁶, Kao K⁴, Martin B⁷, Riordan SH⁸, Roth M⁹, St-André M^{10,11}, Voyer Lavigne S¹², Wolfe L¹³, Bérard A^{1,2}

¹Faculty of Pharmacy, University of Montreal, Montreal, Qc, Canada; ²Research center, CHU Ste-Justine, Montreal, QC, Canada; ⁴Department of Paediatrics, University of California San Diego, La Jolla, CA; ⁵Department of Obstetrics and Gynaecology, University of Montreal, Montreal, Canada; ⁶California Teratogen Information Service, San Diego, CA; ⁷Centre IMAGE - Department of Pharmacy, CHU Ste Justine, Montreal, QC, Canada; ⁸College of Pharmacy, University of Arizona, Tucson, AZ; ⁹Pregnancy Risk Network - NYS Teratogen Information Service, Binghamton, NY; ¹⁰CHU Ste-Justine, Montreal, QC, Canada; ¹¹Department of Psychiatry, Université de Montréal, Montréal, Québec; ¹²Connecticut Pregnancy Exposure Information Service, Division of Human Genetics, University of Connecticut Health Center, Farmington, CT; ¹³Texas Teratogen Information Service, University of North Texas, TX

Introduction: Perinatal stress has often been associated with unfavourable outcomes. Our aim was to assess the impact of maternal prenatal as well as parental postnatal psychological stress on one-year old children development.

Methods: Population: Pregnant women calling North American Teratogen Information Services or attending outpatient clinics at CHU Ste Justine (Montreal) between 2008 and 2010 and their spouses. Inclusion criteria 1) >18 years of age, 2) <15 weeks pregnant at recruitment, 3) habitant within 250 km radius from Montreal; 4) exposed to antidepressants or non-

teratogenic drugs. Exposure and outcome measures: Participants were assessed for stress using the telephone-administered 4-item Perceived Stress Scale (PSS) during pregnancy in mothers and at two months postpartum in both parents. One year-old children development was evaluated with the Bayley-III Scales. Socio-demographic and potential confounding variables were collected through telephone interviews. Statistical analysis: Multivariate linear regression models were built to assess the association between perinatal parental stress and children development.

Results: Overall, 71 couples and their infant were included. Adjusted for potential confounders, maternal prenatal stress was positively associated with motor development (adjusted $\beta=1.85$; CI 95% (0.01;3.70)). Postpartum maternal and paternal stresses were negatively associated with motor and socio-emotional development, respectively (adjusted $\beta=-1.54$; CI 95% (-3.07;-0.01) and adjusted $\beta=-1.67$; CI 95% (-3.25;-0.10), respectively).

Conclusion: Maternal and paternal postnatal stress may be harmful for the motor and socio-emotional development in one year-old children. No association was demonstrated between parental stress and cognitive, language and adaptive behavioural development. However, prenatal maternal stress may improve motor skills.

34

Monitoring the quality of cardiovascular disease prevention in primary care: validation of the TRANSIT quality indicators

Khanji C^{1,2,3}, Berbiche D³, Martin É^{1,3}, Lévesque L^{1,3}, Gagnon M-M^{1,3}, Bareil C⁴, Hudon E^{1,5}, Goudreau J^{1,6}, Duhamel F^{1,6}, Lussier M-T^{1,5}, Perreault S², Lalonde G⁷, Turcotte A⁸, Lalonde L^{1,2,3,9}

¹Équipe de recherche en soins de première ligne, Centre de santé et de services sociaux de Laval, Laval, Quebec, Canada; ²Faculty of pharmacy, Université de Montréal, Montreal, Quebec, Canada; ³Centre de recherche du Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CRCHUM), Montreal, Quebec, Canada; ⁴HEC Montreal, Montreal, Quebec, Canada; ⁵Faculty of Medicine, Université de Montréal, Montreal, Quebec, Canada; ⁶Faculty of nursing, Université de Montréal, Montreal, Quebec, Canada; ⁷Médi-Centre Chomedey, Laval, Quebec, Canada; ⁸Direction of Professional Services, Centre de santé et de services sociaux de Deux-Montagnes, Quebec, Canada; ⁹Sanofi aventis endowment chair in ambulatory pharmaceutical care

Introduction: In Quebec, the creation of family medicine group (FMG) clinics and legislative changes allowing nurses and pharmacists to expand their scope of practice may improve cardiovascular disease (CVD) prevention in primary care. Reliable and valid quality

indicators are essential to estimate changes in the quality of primary care. In a participatory research program, primary care actors and researchers developed a set of 81 quality indicators grouped in 7 categories (TRANSIT indicators).

Objective: As part of a validation process, assess the test-retest and inter-rater reliabilities of the TRANSIT quality indicators.

Methods: Eight FMGs including 102 clinicians and 759 patients participated in the TRANSIT Study. Patients were assessed at baseline and followed-up for 14 months. Indicators were documented by medical chart review for the entire follow-up period. Reliability assessment was conducted in a sample of 123 patients randomly selected taking into account their FMG, their treating physician, and their clinical characteristics at baseline. To evaluate test-retest reliability, TRANSIT indicators were applied twice at two-month interval by the same evaluator. To evaluate the inter-rater reliability, the indicators were applied independently by two different evaluators. Reliability coefficients were computed for each indicator using Kappa coefficients adjusted for prevalence and bias (PABAK) and for each of the seven subscale scores and the overall score using intra-class correlation coefficients (ICC) and 95% confidence interval (CI).

Results: A total of 123 patients from the 8 FMGs were randomly selected. For each indicator, the percentage of concordant observations between test and retest varied from 95%-100% with PABAK ranging from 0.90-1.00. The test-retest reliability coefficients varied from 0.96 (95% CI: 0.95-0.97) to 1.00 (1.00-1.00) for the subscale scores was equal to 0.99 (0.99-0.99) for the overall score. For each indicator, the proportion of concordant observations between the first and the second raters ranged from 65%-100% with PABAK ranging from 0.30-1.00. The inter-rater reliability coefficients varied from 0.55 (0.39-0.68) to 0.94 (0.91-0.96) for the subscale scores and was equal to 0.90 (0.86-0.93) for the overall score.

Conclusion: The overall reliability of the TRANSIT indicators was excellent. Since some indicators require substantial rater judgment, the inter-rater reliability was low for one indicator and moderate for two subscales scores. The next steps of this research are to assess the content, the convergent construct and the predictive validity.

35

Conceiving an intervention to reduce medication load for long term care residents with advanced dementia: OPTIMAMED

Kröger E^{1,2}, Wilchesky M³, Arcand M⁴, Aubin M^{1,2}, Champoux N⁵, Durand P^{1,2}, Giguère A^{1,2}, Morin M^{1,2}, Voyer P^{1,2}, Verreault R^{1,2}

¹Université Laval; ²Centre d'excellence sur le vieillissement de Québec; ³Université McGill; ⁴Université de Sherbrooke; ⁵Université de Montréal

Introduction: Successful interventions to advance health care practices are mainly based on inter-professional approaches geared towards health care professionals. Seniors with advanced dementia in nursing homes (NH) receive a large amount of medications. With disease progression care goals shift from curative or preventive care to comfort care, and medications need to be reviewed, adjusted or possibly discontinued, because of changes in the harm-benefit ratio and reduced life-expectancy. Limited research exists on which previously indicated medications may no more benefit these seniors and on interventions to optimize medication appropriateness. According to a scoping review of the literature an effective intervention to address this problem must be based on improved inter-professional collaboration between physicians, pharmacists, nurses and patients or their families.

Objectives: To conceive an inter-professional intervention consisting of continuous education (CE) and comprising a tailored tool to optimize medication use among NH residents with advanced dementia.

Methods: Based on a scoping literature review on criteria about which medications are appropriate for NH residents with advanced dementia and on successful interventions or elements thereof, lists of always appropriate, sometimes appropriate, rarely appropriate or never appropriate medications and elements of successful interventions were identified. A Delphi panel was convened comprising 3 physicians, 3 geriatricians, 3 pharmacists, 3 nurses, 2 social workers and an ethicist, all experienced with NH residents in Quebec. The Delphi results and inter-professional consultations were used to develop a tailored tool which is the core of an inter-professional CE. Results from a survey on health care professionals' needs for CE were used to enrich the development of the CE session.

Results: The Delphi panel led to the elimination of the "never appropriate" category. Agreement between panelists and with the suggested medication lists and intervention elements was high (81 % to 95 %). These lists allowed the development of a nine page tool in collaboration with the knowledge user health care professionals.

Conclusions: The French language tool is currently being tested within a pilot study comprising six inter-professional and interactive CE sessions (physicians, pharmacists and nurses) in three Quebec NH.

36

A new strategy for treating hypertension by inhibiting the activity of the brain renin-angiotensin

system (RAS) with orally active aminopeptidase A inhibitors

Marc Y^{1,2}, Gao J¹, Balavoine F², Azizi M³, Roques B⁴, Llorens-Cortès C¹

¹INSERM U1050, Collège de France, Paris, France;

²Quantum Genomics, Massy, France; ³Clinical

Investigation Centre, Hôpital Européen Georges-

Pompidou; ⁴Université Paris-Descartes, Paris, France

Introduction: The hyperactivity of the brain renin-angiotensin system (RAS) has been implicated in the development and maintenance of arterial hypertension (HTA). We first demonstrated that aminopeptidase A (APA) and aminopeptidase N (APN), two membrane-bound zinc metalloproteases, are involved in the formation and metabolism of brain angiotensin III (AngIII), respectively. Then, we designed the specific and selective APA and APN inhibitors, EC33 and PC18. By blocking in vivo brain APA and APN with these compounds, we showed that AngIII and not AngII, as established in the periphery is one of the main effector peptides of the brain RAS, exerting a tonic stimulatory control over blood pressure (BP) in hypertensive rats. Central injection of EC33 blocks the formation of brain AngIII and normalizes BP in hypertensive rats, suggesting that brain APA may be potential therapeutic target for HTA treatment. For a clinical use of APA inhibitors, we, therefore, designed 4,4 -dithio {bis[(3S)-3-aminobutyl sulfonic acid]} (RB150), a systemically active prodrug of EC33 obtained by disulfide bridge mediated dimerization. RB150, given orally in conscious DOCA-salt rats or spontaneously hypertensive rats (SHRs), crosses the intestinal, hepatic and blood-brain barriers, enters the brain, where it is cleaved by brain reductases, generating two active molecules of EC33 which inhibit brain APA activity, block the formation of brain AngIII and induce a marked and sustained decrease in BP. The RB150-induced BP decrease is due to a decrease in vasopressin release, which results in increased diuresis, thus reducing extracellular volume and to a decrease in sympathetic tone, leading to a reduction of vascular resistances. Furthermore, in SHRs, concomitant RB150 oral administration with enalapril, a systemic RAS blocker, potentiates the RB150-induced BP decrease. RB150 also named QGC001 was then evaluated in humans and we have shown that this compound is clinically and biologically well-tolerated in healthy normotensive male subjects after a single oral dose up to 2,000 mg or after repeated doses up to 750mg b.i.d. for 7 days. RB150 is the first drug candidate of a new class of antihypertensive agents targeting the brain RAS, the clinical efficacy of which will be soon evaluated in hypertensive patients.

37**Démarche pour l'optimisation d'un secteur de soins pharmaceutiques: le cas de l'obstétrique gynécologie**

Marino-Martinez C¹, Guérin A¹, Morin C¹, Ferreira E^{1,2}, Fortin G¹, Lebel D¹, Bussièrès J-F^{1,2}

¹Département de pharmacie et Unité de recherche en pratique pharmaceutique, CHU Sainte-Justine; ² Faculté de pharmacie, Université de Montréal

Introduction: Un pharmacien exerce en obstétrique-gynécologie depuis 1998 dans notre centre hospitalier universitaire mère-enfant de 500 lits, incluant 65 lits dédiés à ce secteur. La pratique pharmaceutique ayant évolué au cours des dernières années, une évaluation des activités pharmaceutiques nous apparaissait nécessaire.

Objectif: Évaluer le niveau de pratique de soins pharmaceutiques pour optimiser les interventions des pharmaciens en obstétrique-gynécologie.

Méthodologie: Il s'agit d'une étude descriptive comportant trois étapes : une revue de la documentation scientifique portant sur l'implication du pharmacien en obstétrique-gynécologie, une description du profil du secteur et une mise à jour du niveau de pratique en fonction des critères de bonnes pratiques sélectionnés. Une rencontre avec les pharmaciens en obstétrique-gynécologie a aussi été réalisée afin de discuter des ajustements à faire pour optimiser les soins.

Résultats : Des 33 articles sélectionnés, 16 ont été retenus pour cette analyse. La présentation des activités pharmaceutiques recensées dans ces articles ne reposait pas sur des données probantes. On observe que la majorité des activités recensées dans ces articles, ainsi que les interventions proposées dans les critères de bonnes pratiques, sont déjà réalisées par les pharmaciens d'obstétrique-gynécologie. Ces activités incluent la révision des profils pharmacologiques, le bilan comparatif des médicaments, l'optimisation de la pharmacothérapie, les suivis pharmacocinétiques, les conseils aux patientes, la documentation des interventions, la formation du personnel soignant et l'élaboration de protocoles de soins. Une revue de l'activité pharmaceutique en 2013 dans ce secteur de notre centre montre 3,5 interventions/heure de soins décentralisés (incluant 22% modifications de la thérapie, 20% continuité des soins, 22% conseils aux patients). Les ajustements proposés au niveau de pratique suite à la revue de la documentation scientifique incluent la mesure de la satisfaction des patientes, la réalisation de revues d'utilisation de médicaments ou le suivi des patientes consultant au centre de procréation assistée. Après discussion, d'autres ajustements sont proposés pour optimiser les activités pharmaceutiques, notamment: l'amélioration de l'accès à l'information pharmacothérapeutique en obstétrique-gynécologie pour l'ensemble du personnel soignant, l'élargissement de l'accès à l'automédication, la révision de l'organisation

et la prise en charge des patientes ambulatoires et la mise en place de la recherche sur la pratique pharmaceutique.

Conclusion: Il existe peu de données sur le rôle et les retombées du pharmacien en gynécologie-obstétrique. Le pharmacien en gynécologie-obstétrique de notre centre réalise de nombreuses activités. Nous avons identifié certains éléments à mettre en place pour optimiser la pratique pharmaceutique dans ce secteur.

38

Design, synthesis and exploration of structure-function relationship studies of new macrocyclic derivatives of apelin-13

Murza A, Besserer-Offroy É, Bérubé P, Longpré J-M, Sarret P, Marsault É

Institut de Pharmacologie de Sherbrooke, Faculté de médecine et des sciences de la santé, Université de Sherbrooke, Sherbrooke, QC, Canada

Introduction: Apelin is the endogenous ligand of the APJ receptor that belongs to class A G protein-coupled receptors. In recent years, the apelin/APJ system has emerged as a promising target for the treatment of various pathophysiological conditions, including regulation of fluid homeostasis, metabolic disorders, and cardiovascular function. We hypothesize that the synthesis of apelin-13 stable analogs may therefore represent a promising avenue for future drug development, notably in the treatment of cardiovascular diseases. Two epitopes seem to play a central role in the biological activity of this peptide. At the N-terminal, the Arg2-Pro3-Arg4-Leu5 moiety is important for binding affinity, while the C-terminal Phe13 of apelin-13 is crucial for receptor internalization as well as hypotensive effects. In an effort to better understand the structure-function relationships of apelin-13, we synthesized a series of macrocyclic analogs of apelin-13 using the “Ring Closing Metathesis” (RCM) method. These analogs were tested for their ability to bind APJ, to inhibit cAMP accumulation, and to induce β -arrestin2 recruitment. The most interesting macrocycles were also assessed in vivo to evaluate their hypotensive effects. The size of the macrocycle between the two epitopes was modified as well as its composition. Our results revealed that keeping the C-terminal amino acid of apelin-13 exocyclic is very important for the binding affinity and signaling. We also discovered several macrocycles possessing an affinity for APJ close to apelin-13 (< 100 nM) that do not activate either cAMP production or β -arrestin2 recruitment. In vivo, after i.v. administration in Sprague-Dawley rats, two macrocycles exhibited a high hypotensive effects. Due to their high stability, these new macrocyclic ligands represent very promising pharmacological tools to better

characterize the signal transduction pathways leading to diverse physiological responses.

39

Assessing misclassification in physician-diagnosed diabetes using administrative databases and external validation data

Ni J, Leong A, Dasgupta K, Chiasson JL, Dendukuri N, Rahme E

¹Department of Epidemiology, Biostatistics and Occupational Health, McGill University, Montreal, Canada; ²Research Institute of the McGill University Health Centre, Montreal, Quebec, Canada; ³Department of Medicine, McGill University, Montreal, Quebec, Canada; ⁴Department of Medicine, Université de Montréal and Centre de recherche du Centre Hospitalier de l'Université de Montréal, Montreal, Quebec, Canada

Objective: We compared the physician-diagnosed diabetes in the Quebec administrative databases with self-reported diabetes and capillary blood glucose levels to estimate the proportion of misclassification of diabetes status in health administrative databases.

Methods: A stratified random sample of 6,247 individuals from was surveyed and asked to provide fasting capillary blood samples. Self-reported diabetes was compared to elevated blood glucose level (2 thresholds were applied: ≥ 7 mmol/L for undiagnosed diabetes; 6.1 - 6.9 mmol/L for prediabetes). A two-stage approach was used to determine the proportion of misclassification. In the first-stage, self-reported diabetes status was corrected for undiagnosed diabetes and prediabetes based on blood results. In the second stage, physician-diagnosed diabetes was compared with self-reported first-stage corrected diabetes status to estimate the proportion of the second-stage misclassification. The proportion of misclassification in the entire random sample was estimated using multiple imputation methodology.

Results: The survey included 3506 participants, among who 1629 provided analyzable blood samples. In the first stage using the capillary blood samples, the proportion of misclassification in self-reported diabetes was 6.6% (95% CI 5.8-7.5%) among survey participants, and in the second stage, the proportion of misclassification in physician-diagnosed diabetes was 11.1% (10.3-11.9%) (2.9% [2.5-3.3%] physician-diagnosed but self-reported nondiabetic and 8.2% [7.5-8.9%] no physician diagnosis but self-reported diabetic). Combining prediabetes and/or undiagnosed diabetes, 21.7% (20.3-23.0%) of the self-reported diabetes was misclassified, and 23.8% (22.8-24.9%) of the physician diagnosis of diabetes was misclassified (2.8% [2.4-3.2%] physician-diagnosed but self-report nondiabetic, 21.0% [20.0-22.1%] no physician diagnosis but self-reported diabetic). For both criteria, the risk of being

misclassified in physician diagnosis increased with age [5 years increase odds ratio (OR) 1.09 [1.03-1.15] for undiagnosed diabetes and OR 1.08 [1.04-1.12] for prediabetes and/or undiagnosed diabetes) and was higher for males compared to females (OR 1.47 [1.00-2.15] for undiagnosed diabetes and OR 1.56 [1.29-1.88] for prediabetes and/or undiagnosed diabetes). **Conclusions:** Our findings highlight the importance of screening for diabetes for early management of diabetes and prevention of related complications. In addition, studies based on administrative databases need to account for these misclassification to prevent erroneous results.

40

Vitamin B12 status in frail older adults admitted in a geriatric assessment unit: can the use of certain drugs be determinant?

Presse N, Perreault S, Kergoat M-J
Université de Montréal

Introduction: Use of metformin and gastric acid inhibitors has emerged as potential risk factors of vitamin B12 deficiency. Conversely, calcium supplements were shown to counteract the detrimental effect of metformin on vitamin B12 absorption. These drugs are commonly prescribed to frail older adults in whom, vitamin B12 deficiency is prevalent and has serious consequences.

Objective: To examine whether the use of gastric acid inhibitors and metformin is associated with vitamin B12 deficiency, taking into account calcium supplementation, in frail older adults admitted to a Geriatric Assessment Unit (GAU).

Methods: This cross-sectional study was based on 172 medical chart reviews of patients discharged from the GAU of the Institut universitaire de gériatrie de Montréal between 2008 and 2012. Patients were deemed vitamin B12 deficient if they were on vitamin B12 therapy upon their GAU admission or discharge, or if they were diagnosed with vitamin B12 deficiency. Use of gastric acid inhibitors, namely proton pump inhibitors (PPIs) and histamine-2 receptor antagonists (H2RAs), metformin and calcium supplements was determined from the pharmacist report. The associations between medication use and vitamin B12 status were investigated using logistic regression.

Results: Most patients were women (67%), ≥ 75 years old (78%), and community-living (90%). Reasons for admission to the GAU included neurodegenerative diseases (27%), functional decline and deconditioning (18%), and falls/mobility disabilities (18%). Vitamin B12 status was evaluated in 95% of them during the GAU stay. Seventy-one (43%) patients were deemed vitamin B12 deficient. Prevalence of PPI and metformin users was 43% and 17%, respectively. Only 3 patients

were H2RA users, all three being also PPI users. After adjustment for age and gender, no significant association was found between metformin use and vitamin B12 deficiency, even when use of calcium supplements was accounted for. PPI users were more likely to be vitamin B12 deficient when they did not concomitantly received calcium supplementation [OR=2.60; P=0.038]. Conversely, no association was found when patients used both, PPIs and calcium supplements [OR=1.10; P=0.84].

Conclusions: High prevalence of vitamin B12 deficiency was found in the GAU. Use of gastric acid inhibitors was associated with vitamin B12 deficiency, an effect that could be reversed by calcium supplementation. Calcium ions may help to increase vitamin B12 absorption, since adhesion of the intrinsic factor-B12 complex to the intestinal mucosa is a calcium-dependent process. This potential counteracting effect of calcium intake should be investigated further in a larger sample of older adults.

41

Development and validation of the SCOPE (Severity Categorization for Pharmaceutical Evaluation) criteria to evaluate the severity of drug related problems in chronic kidney disease: the perspective of community pharmacy

Quintana-Bárcena P¹, Lord A², Berbiche D³, Jouini G³, Lalonde L^{1,3,4,5}

¹Faculty of Pharmacy, Université de Montréal; ²Centre de santé et de services sociaux de Laval; ³Centre de recherche du Centre hospitalier de l'Université de Montréal; ⁴Sanofi Aventis Endowment Chair in Ambulatory Pharmaceutical Care, Université de Montréal and Centre de santé et de services sociaux de Laval; ⁵Équipe de recherche en soins de première ligne, Centre de santé et de services sociaux de Laval

Introduction: Drug-related problems (DRPs) are prevalent in moderate to severe chronic kidney disease (CKD) patients followed-up in pre-dialysis clinic. However, the information about their severity remains scarce.

Objective: To develop and validate a set of criteria to evaluate the severity of DRPs in CKD patients from a community pharmacy perspective.

Methods: The SCOPE (Severity Categorization for Pharmaceutical Evaluation) criteria were initially developed by pharmacists and researchers taking into account the type of interventions required to manage DRPs in community pharmacy. Thereafter, ten community pharmacists were consulted individually. The criteria were modified based on their suggestions. Finally, a modified RAND appropriateness process involving community pharmacists (n=4), hospital pharmacists (n=4), family physicians (n=2), and

nephrologists (n=2) was conducted. Their reliability was assessed using baseline information from the ProFiL study, a cluster randomized controlled trial. The severity of 484 DRPs from 168 patients was individually rated by two evaluators and by one evaluator 2-months apart. Kappa correlation coefficients were computed. The conceptual validity was assessed comparing the severity based on the SCOPE criteria and an implicit clinical judgment of hospital pharmacists with expertise in nephrology.

Results: Three severity levels (mild, moderate and severe) were defined, each one including two sub-levels. At each sub-level, specific pharmaceutical interventions required to manage DRPs were listed. These include patient's education, writing of a pharmaceutical opinion, patient's monitoring and follow-up, and patient's referral to their physician or to the emergency room. Test-retest reliability coefficient was 0.85 (95% CI: 0.81 to, 0.89) and inter-rater reliability coefficient was 0.78 (95% CI: 0.73, to 0.82). The intensification of severity in the SCOPE criteria was significantly associated to an augmentation in the severity score determined through an implicit judgment method ($p < 0.05$).

Conclusion: The criteria are the results of a collaborative work involving community pharmacists as well as CKD experts. It is unique and specific to actual clinical practices in community pharmacy. Their reliability is high and their scores are correlated with those obtained from an implicit clinical judgment. These criteria will constitute a new reliable and valid tool for pharmacy practice research.

42

Persistence rate and adherence level to oral antidiabetics and their associated determinants

Simard P¹, Roy L^{2,3}, Dorais M⁴, White-Guay B¹, Râkel A³, Perreault S¹

¹Faculty of Pharmacy, University of Montreal, Montreal, Canada; ²Faculty of Medicine, University of Montreal, Montreal, Canada; ³Centre Hospitalier de l'Université de Montréal Hôpital Saint-Luc, Montreal, Canada; ⁴StatSciences Inc, Canada

Objectives: A population-based cohort study design was used to estimate persistence rate, re-initiation after discontinuation, and adherence level among incident users of oral antidiabetics (OADs), and investigate predictors of non-persistence and non-adherence.

Methods: Incident OAD users were identified using healthcare databases of residents covered by the public drug insurance plan of the Province of Quebec, Canada. Patients became OAD users between January 2000 and October 2009 and were aged 45-85 years at OAD initiation. Persistence rate, re-initiation after discontinuation, and adherence level were assessed over 2 years. Predictors of non-persistence and non-

adherence were analyzed using Cox and logistic regression models, respectively.

Results: The cohort included 160,231 incident OAD users at entry. One year after OAD initiation, persistence rate was 51% and 67% of incident OAD users were considered 'adherent'; these values decreasing to 41% and 65% at 2 years. Among those non-persistent, 80.6% re-initiated OAD therapy within 12 months; a proportion increasing with primary persistence duration. The 1-year persistence rate varied according to OAD classes; being the highest for thiazolidinediones (62%) and the lowest for alpha-glucosidase inhibitors (30%). The likelihood for non-persistence was 39-54% higher among patients paying drug insurance fees. Conversely, non-persistence was least likely for patients with schizophrenia (hazard ratio 0.70 [95%CI 0.67-0.73]), dyslipidemia (0.85 [0.84-0.87]), anticoagulant use (0.86 [0.83-0.88]), hypertension (0.87 [0.85-0.88]), and ≥ 7 medications (0.90 [0.88-0.91]). Predictors of non-adherence were similar.

Conclusions: Non-persistence and non-adherence to OAD therapy were common, although re-initiation rate was high. OAD classes, insurance copayments, and comorbidities may help identifying those who were more likely to benefit from counseling.

43

Interventions to enhance medication adherence among seniors with cognitive impairment: a systematic review.

Tatar O¹, Tourigny A^{2,3}, Giguère A^{2,3}, Guénette L³, Grégoire J-P³, Voyer P³, Guillaumie L³, Vedel I¹, Kröger E^{2,3}

¹McGill University; ²Centre d'excellence sur le vieillissement de Québec; ³Université Laval

Introduction: A growing number of Canadian seniors with cognitive impairment may have a considerably decreased ability to correctly use medications. Few systematic on interventions to improve medication adherence have considered seniors with cognitive impairment.

Objectives: To synthesize literature on interventions to enhance medication adherence among seniors with cognitive impairment.

Methods: Methods were based on the Cochrane handbook for systematic reviews of interventions and NICE guidance for quality assessment of individual studies. The review was conducted for all relevant scientific databases (e.g. PubMed, EMBASE, Cochrane Library, etc.). Grey literature was included. Keywords from the controlled vocabulary and free text were combined to identify all relevant publications. Study identification, data extraction and quality assessment of studies were conducted by two reviewers.

Disagreements were resolved by discussion and consultation with a third team member.

Results: Nine studies could be included but six were of low quality. Most (8/9) used an objective adherence measure but did not assess its effect on clinical outcomes. Seven showed significantly improved adherence. Seven studies used memory reminding or educational strategies and three used dosing regimen simplification.

Conclusion: The results may help to conceive an intervention to improve medication use in seniors with cognitive impairment.

44

Analyse du contenu et de l'efficacité des interventions visant à améliorer l'adhésion au traitement antidiabétique oral: revue systématique et méta-analyse

Tchala Vignon Zomahoun H^{1,2}, deBruin M³, Guillaumie L^{2,4}, Moisan J^{1,2}, Grégoire J-P^{1,2}, Perez N², Vézina-Im L-A⁴, Guénette L^{1,2}

¹Faculté de pharmacie, Université Laval, Québec, Québec, Canada; ²Chaire sur l'adhésion aux traitements, Centre de recherche du CHU de Québec, Québec, Canada; ³Health Psychology Group, Institute of Applied Health Sciences, University of Aberdeen, Scotland; ⁴Faculté des sciences infirmières, Université Laval, Québec, Québec, Canada

Introduction: Dans le but de prévenir et/ ou de réduire les complications liées au diabète, plusieurs interventions visant à améliorer l'adhésion au traitement antidiabétique oral (TADO) ont été publiées. Des revues de littérature existantes, aucune n'a évalué l'efficacité globale ni l'influence du contenu (c'est-à-dire les techniques de changement de comportement, TCCs) de ces interventions.

Objectifs: Évaluer l'efficacité globale des interventions visant à améliorer l'adhésion au TADO chez les adultes souffrant de diabète de type 2. Ensuite, étudier l'influence des TCCs sur l'efficacité globale observée.

Méthodologie: Nous avons effectué une revue systématique et méta-analyse d'essais contrôlés à répartition aléatoire. Ces essais rapportent l'efficacité d'interventions visant à améliorer l'adhésion au TADO chez les adultes souffrant de diabète de type 2. Pour identifier les études pertinentes, nous avons consulté des sources électroniques (PubMed, Embase, PsycInfo, the Cochrane Library, CINAHL Plus, Current Contents connect, et Web of science) ainsi que les références des revues de littérature pertinentes et celles des études retenues. Deux auteurs, de façon indépendante, ont identifié les TCCs à partir uniquement de la description des interventions offertes aux groupes «contrôle» et «intervention» des études sélectionnées. L'efficacité globale des interventions (g d'Hedges) et l'hétérogénéité

(I2 d'Higgins) des études sont estimées en utilisant un modèle à effet aléatoire. Nous avons étudié l'influence des TCCs appliquées dans le groupe intervention mais pas le groupe contrôle pour une étude donnée en faisant une analyse de sous-groupes (appliquée comparée non appliquée).

Résultats: Au total, 10 études ont été retenues pour les analyses. L'efficacité globale des interventions était de 0.21 (IC95%=-0.05-0.47, I2=82%). Des 22 techniques identifiées, seulement huit ont pu être analysées. Parmi ces huit, seulement deux semblaient avoir influencé l'efficacité globale des interventions : l'aide à la capacité de gérer les effets indésirables (valeur-p=0.003); et la formation à l'intention générale (valeur-p=0.006). Toutefois, seules les interventions appliquant la TCC «aide à la capacité de gérer les effets indésirables» semblaient avoir une efficacité modérée et significative au seuil statistique de 5% sur l'amélioration de l'adhésion au TADO (0.64; IC95%=0.31-0.96; I2=56%).

Conclusion: Globalement, les interventions offertes aux groupes intervention semblent tout aussi efficaces que celles offertes aux groupes contrôle. Toutefois, les interventions appliquant l'aide aux patients pour mieux gérer leurs effets indésirables du TADO semblent plus efficaces que celles ne l'ayant pas appliquée. Plus d'études seront nécessaires pour établir le lien causal entre les TCCs et l'amélioration de l'adhésion au TADO

45

L'impact du type d'assurance sur l'adhésion et les coûts des IPPs

Yip G, Desprès F, Blais L
Université de Montréal

Introduction: L'impact du type d'assurance médicaments sur l'adhésion et les coûts des inhibiteurs des pompes à proton (IPP) dans un cadre d'un régime universel d'assurance médicaments au Canada n'a pas été évalué.

Objective: Comparer l'adhésion et les coûts des IPP entre les patients adultes avec une assurance médicaments publique et privée dans la province de Québec au Canada.

Méthodes: Une cohorte rétrospective d'utilisateurs d'IPP a été construite à partir des bases de données de la Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ), reMed et Med-écho entre mars 2008 et février 2010. Le croisement des données a été fait via le numéro d'assurance maladie (NAM). La cohorte est constituée de 147 personnes avec une assurance médicaments privée et 1341 personnes avec une assurance médicaments publique. Ces patients ont entre 18 et 64 ans. L'adhésion a été mesurée avec le Proportion of prescribed day covered (PPDC) sur une période de 6 mois chez les nouveaux utilisateurs d'IPP. Le coût des

IPP est défini comme la somme du prix du médicament, de la marge bénéficiaire et de l'honoraire du pharmacien, et a été analysé chez les utilisateurs ayant une ordonnance de 30 jours à l'entrée dans la cohorte. Des modèles de régression linéaire ont été utilisés afin d'estimer la différence de moyenne du PPDC et du coût mensuel des IPP entre les patients avec assurance médicaments publique et privée, tout en ajustant pour les variables confondantes potentielles.

Résultats: Environ 60% des patients étaient entre 50 et 64 ans et 33% étaient des hommes. L'IPP le plus utilisé dans la cohorte était le pantoprazole. Parmi toutes les comorbidités et les indications analysées, seul le pourcentage de patients traités pour le diabète différait entre les groupes. Chez les nouveaux utilisateurs d'IPP, la moyenne du PPDC était de 65,3% chez les patients assurés au privé et 68,9% chez ceux assurés au public. Selon la régression linéaire pour le PPDC, les utilisateurs assurés au public sont 2% plus adhérent que les utilisateurs au privé, mais cette différence n'est pas statistiquement significative (IC 95% (-12,0 ; 8,0)). Le coût moyen par mois pour les patients assurés au privé était de 75,80\$, alors qu'il était de 65,15\$ au public. Selon la régression linéaire pour les coûts, les patients assurés au privé paient 7,40\$ de plus que ceux au public avec un IC 95% de 2,27 à 12,52.

Conclusion: Les patients couverts par une assurance médicaments privée sont aussi adhérents que ceux couverts par une assurance médicaments publique, malgré le fait que le coût des IPP soient 17,0% plus élevé au privé. Les différents règlements pour les honoraires des pharmaciens dans le régime privé et le régime public pourraient expliquer la différence du coût.

46

Predictive validity of self-reported medication adherence in patients with type 2 diabetes

Zongo A, Guénette L, Moisan J, Grégoire J-P

Laval University, Faculty of Pharmacy, Quebec, QC, Canada

Introduction: Poor adherence to antidiabetes treatment is frequent and is a barrier at achieving glycemic control in type 2 diabetes (T2D). However, the type of self-reported adherence measures that better detects adherence and glycemic control problems in T2D is not well established.

Objective: To assess the predictive validity of three different types of self-reported adherence measures using glycated hemoglobin (HbA1c) as validation criterion.

Methods: A survey conducted to assess factors associated with adherence to non-insulin antidiabetes drugs in the Canadian province of Quebec serves as the background for the present study. Participants were members of Diabète Québec, the Quebec provincial

diabetic patients' advocacy association, aged 18 years or older with valid e-mail address and identified by their membership file as having T2D. They completed an on-line questionnaire in which adherence to their treatment was assessed using three different types of self-reported adherence measures: 1) two medication taking habits measures i.e. the 4-item and 8-item Morisky Medication Adherence Scales (MMAS-4/8), 2) the self-reported proportion of pills missed and 3) a general adherence tendency scale developed by our team. A random sample of 221 individuals from the 901 participants who completed the questionnaire was then asked between 3 and 6 months later to measure their HbA1c. We plotted a receiver operating characteristics (ROC) curve between each adherence measure and glycemic control (HbA1c $\leq 7\%$ - $>7\%$). The predictive performance of each measure was assessed using the area under the ROC curve (AUC). We also assessed the percentage of variation of HbA1c explained by each adherence measure using the R-square statistics (R²) derived from bivariate ordinary least square regression analyses.

Results: A total of 153 participants with T2D were studied. Analyses yielded a non-statistically significant AUC of 0.51 (95% CI: 0.43-0.59) for the MMAS-4, 0.52 (0.43-0.60) for the MMAS-8, 0.53 (0.45-0.60) for the proportion of pills missed, and 0.52 (0.44-0.59) for the general adherence tendency scale.

The percentage of variation of HbA1c explained by the MMAS-4 scores was 0.64%. This R² was 0.33% for the MMAS-8, 0.57% for the proportion of pills missed scale and 1.12% for the general adherence tendency scale.

Conclusion: Overall, all three types of self-reported adherence measures exhibited a poor validity at predicting glycemic control. The general tendency scale explained a greater percentage of HbA1c variation.

AUTHOR INDEX BY ABSTRACT

AUTHOR	ABSTRACT #
Alvear-Perez R	32
Arcand M	35
Atkinson S	13
Aubin M	35
Azizi M	36
Balavoine F	36
Ballandras C	13
Bardaoui M	14
Bareil C	34
Baribeau V	6
Barthélémy I	15
Beauchesne M-F	9,25
Béliveau F	22
Bérard A	7,21,33
Bérard C	16
Bédard P	15
Berbiche D	34,41
Bergeron C	3
Bérubé P	17,38
Besserer-Offroy É	17,38
Bissonnette F	21
Blais L	6,8,9,21,25,26,45
Bonnabry P	20
Bouchama N	27
Boucher B	18
Boudreault P-L	22
Boukhris T	7
Bourdon O	20
Breton M-C	11,19
Brouillette D	5
Buissière J-F	13,15,16,20,

	23,29,30,37
Cartier A	6
Cerruti L	20
Chaabane S	21
Chambers C	33
Champoux N	35
Chartrand M	5,14
Chiasson J L	39
Collin J	4
Colombo É	22
Corny J	23
Côté S	5
Courteau J	3
Couvineau P	32
Croteau C	24
Dasgupta K	39
Dault R	25
deBruin M	44
Dendukuri N	39
Désilets A	22
Després F	26,45
Dinh T	17
Dorais M	24,42
Dormuth C R	31
Dossa R	1,12
Dubé M-P	27,28
Duchêne D	22
Duhamel F	34
Dumas S	27,28
Durand P	35
Elftouh N	2
Eltonsy S	8
Farand P	25
Ferreira E	37
Fleury M-J	3

Forget A	6,8,9,26
Fortin G	37
Fraser W D	21,33
Gagnon M-M	5,14,34
Gao J	36
Gerbier R	32
Giguère A	35,43
Goudreau J	34
Grégoire J-P	1,3,11,12,43, 44,46
Guénette L	1,11,12,43,44,4 6
Guérin A	13,29,30,37
Guertin J R	10,31
Guillaumie L	11,43,44
Hallett M T	18
Harrak H	2
Hecq J-D	20
Hudon E	5,34
Huneau M-C	33
Huot R	5
Iturrioz X	32
Jeanna S	18
Johnson D	33
Jouini G	41
Kadachi H	3
Kano G	5
Kao K	33
Karam F	33
Kergoat M-J	40
Kettani F-Z	6,9,26
Khanji C	34
Kröger E	35,43
Lacehne H	27
Lafrance J-P	2

Lalonde G	34
Lalonde L	5,14,34,41
Landry J	5
Laurin L-P	2
Lauzier S	1,3,11,12
Lebel D	13,15,16,20, 23,29,37
Leduc R	17,22
Lee A Y	18
LeLorier J	10,31
Lemière C	6,9
Leong A	39
Leroux V	32
Lesage A	3
LeTemplier G	25
Lévesque L	34
Llorens-Cortès C	32,36
Longpré J-M	17,38
Lord A	41
Lussier M-T	34
Maheu A	14
Maigret B	32
Marc Y	36
Marino-Martinez C	37
Marsault É	17,22,38
Martin B	33
Martin É	5,14,34
Martin P	4
Martineau J	5
Michaud A-S	4
Moisan J	1,3,11,12,44, 46
Monnier P	21
Morin C	37
Morin M	35

Mottron L	24
Murza A	17,38
Najmanovich R	22
Ni J	39
Ovetchkine P	16
Pelletier É	23,30
Perez N	44
Perreault S	5,24,25,27,28,3 4,40,42
Presse N	40
Quitana-Barcena P	41
Rahme E	10,31,39
Räkel A	42
René É	2
Riordan S H	33
Roques B	36
Roth M	33
Rouleau-Mailloux É	27,28
Roy H	16
Roy L	42
Sarret P	17,38
Shahabi P	28
Sheehy O	7,33
Simard P	42
Sirois C	1
Soboleva A	4
Spinewine A	20
St-André M	33
Talajic M	27
Tanguay C	23
Tannenbaum C	4
Tardif J-C	27,28
Tarride J-É	24
Tatar O	43
Tchala Vignon Zomahoun H	44

Thakuri P	22
Tourigny A	43
Trasler J	21
Turcotte A	34
Turgeon M	19
Vallée M	2
Van Hess T	20
Vanasse A	3,25
Vedel I	43
Verreault R	35
Vézina-Im L-A	44
Voyer Lavigue S	33
Voyer P	35,43
White-Guay B	5,42
Wilchesky M	35
Williamson D	5
Wolfe L	33
Yip G	45
Zongo A	46