

***Bibliothèque
et Archives
nationales***

Québec



Le présent fichier est une publication en ligne reçue en dépôt légal, convertie en format PDF et archivée par Bibliothèque et Archives nationales du Québec. L'information contenue dans le fichier peut donc être périmée et certains liens externes peuvent être inactifs.

Version visionnée sur le site Internet d'origine le 15 novembre 2013.

Section du dépôt légal

***Pharmactuel* prend un virage vert : Accès en ligne!**

Julie Méthot, Louise Mallet

Les pharmaciens exercent leur profession dans les hôpitaux depuis déjà plus de 50 ans. L'Association professionnelle des pharmaciens des établissements de santé du Québec souligne d'ailleurs cette année son cinquantième anniversaire. L'arrivée du téléviseur couleur, du ciné-parc, du micro-onde, du vaccin contre la polio, l'invasion de groupes musicaux britanniques, le premier disque des Beatles, le premier film de James Bond, le premier homme qui a marché sur la lune, la chute du mur de Berlin, l'internet, le cellulaire et les nouvelles technologies, l'évolution n'a pas de fin.

Jusqu'à quel point notre pratique a-t-elle changé depuis l'ère internet et l'avancement technologique? Tout est bien différent, se rappelleront les plus vieux. Avez-vous connu la recherche dans *Index Medicus* sur support papier avant l'accès à Pubmed en ligne¹? Dans ces temps ancestraux, les bibliothèques étaient nos lieux de prédilection pour effectuer nos recherches. Nous y consultions les articles, y feuilletions la plus récente table des matières du dernier numéro de la revue de notre domaine d'intérêt. Une récente discussion avec la bibliothécaire confirme que la bibliothèque est quasi déserte et que la majorité des consultations de documents et des demandes se font maintenant électroniquement.

Petite question : quand avez-vous mis les pieds à la bibliothèque de votre établissement pour la dernière fois? Certains de mes collègues ne sont même plus en mesure de situer l'emplacement de la bibliothèque depuis le déménagement de la Faculté, il y a déjà plus de trois ans. L'arrivée d'un stagiaire avec les poches de sarrasins remplies de livres de référence est chose du passé. Sa bibliothèque est maintenant dans un petit appareil portable beaucoup plus léger! Les pharmaciens suivent le mouvement Ipod, Iphone, Ipad. Qui dit mieux?

Durant les années 90, les ordinateurs et l'internet sont devenus accessibles dans nos centres hospitaliers. Les présentations sont passées des « transparents » au format Power Point. Internet fait maintenant partie de notre quotidien. Que nous soyons en service clinique ou à la distribution des médicaments, le web est maintenant une nécessité pour avoir accès aux logiciels et à différentes bases de données, comme Pubmed¹, afin de répondre aux questions pharmaceutiques, dans le but ultime d'adapter ou d'optimiser la thérapie d'un patient. Une récente perte d'accès au web pendant une demi-journée nous a permis d'apprécier à sa juste valeur la place d'internet dans notre pratique.

Dans cette optique d'accès à l'information, le *Pharmactuel* prend un virage vert, et à partir du présent numéro, il sera publié en ligne seulement! Un nouveau format de publication est maintenant disponible². Il se veut plus convivial et offre plusieurs fonctions utiles, dont un outil de recherche et de téléchargement. Ce changement tient compte du désir exprimé par un nombre croissant de membres préoccupés par la grande consommation de papier et son impact sur l'environnement. Il prend également en compte la migration des publications scientifiques vers les médiums électroniques, dont l'attrait et l'utilisation sont sans cesse grandissants.

Ce changement a principalement été motivé par le désir du comité de rédaction et celui de l'Association de continuer d'offrir aux pharmaciens hospitaliers une vitrine de choix pour présenter le fruit de leur travail et partager leur expérience et leur expertise tout en veillant à contenir l'explosion des coûts de production. Nous vous encourageons à publier, puisque les écrits demeurent! Votre expérience clinique pourrait être profitable à d'autres collègues au Canada ou outre-mer.

Le développement international de la revue se poursuit avec environ 20 % du contenu de provenance internationale. Dans le présent numéro, les collègues français publient un cas clinique qui présente l'apparition d'ulcères induits par le nicorandil³. Bien que cette molécule ne soit pas commercialisée au Canada, elle est disponible par le Programme d'accès spécial (PAS). En tant que pharmaciens, nous devons également être à l'affût des effets indésirables de ces médicaments.

Poursuivons notre réflexion et questionnons-nous à savoir quelle sera notre pratique dans 50 ans. Avec les percées technologiques, il est évident que la robotisation fera partie du quotidien pour ce qui est du circuit du médicament. L'utilisation de pompes intelligentes, de codes barres, de robots émerge dans nos établisse-

Julie Méthot, M.Sc., Ph.D., est pharmacienne à l'institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec (Hôpital Laval) et rédactrice en chef du Pharmactuel

Louise Mallet, B.Sc. Pharm., Pharm.D., est pharmacienne en gériatrie à l'Hôpital Royal Victoria du Centre universitaire de santé McGill, professeure titulaire de clinique à la Faculté de pharmacie de l'Université de Montréal et rédactrice adjointe du Pharmactuel

ments. D'ailleurs, le *Pharmactuel* s'est fait l'écho de plusieurs expériences de mise à niveau du circuit du médicament durant ces dernières années^{4,6}. La technologie des préparations automatisées de la médication parentérale est en plein essor. Optimisons l'utilisation de ces technologies afin de poursuivre la sécurisation du circuit du médicament, d'assurer des services pharmaceutiques de qualité et d'offrir une pharmacothérapie optimale à nos patients!

En terminant, nous vous souhaitons une excellente année pharmaceutique et espérons vous lire au cours de la prochaine année. Nous attendons la soumission de vos articles en grand nombre. Bonne lecture du *Pharmactuel* en ligne!

Références

1. Pubmed. [en ligne] <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/> (site visité le 28 janvier 2011).
2. Pharmactuel. [en ligne] www.pharmactuel.com (site visité le 21 février 2011).
3. Bernard-Leclerc J, Libessart M, Pelloquin N. Un cas d'ulcérations buccales induites par le nicorandil. *Pharmactuel* 2011;44:317-21.
4. Cayer G, Bois D. Mise à niveau du circuit du médicament au CHUM. *Pharmactuel* 2010;43:264-8.
5. Markarian A, Cohen E. L'implantation d'un système de pompes intelligente. *Pharmactuel* 2010;43:43-8.
6. Bussières JF, Lebel D. Utilisation des codes-barres dans le cadre du circuit du médicament. *Pharmactuel* 2009;42:131-7.

Analyse critique de l'étude SEDCOM : Efficacité et innocuité de la dexmédétomidine par rapport au midazolam pour la sédation aux soins intensifs

Zoé Thiboutot

Titre : Dexmedetomidine vs midazolam for sedation of critically ill patients: a randomized trial. JAMA 2009;301:489-99.

Auteurs : Riker RR, Shehabi Y, Bokesch PM, Ceraso D, Wisemandle W, Koura F et coll.

Commanditaires : L'étude a été subventionnée par la compagnie Hospira.

Cadre de l'étude : L'étude a été menée dans 68 centres répartis à travers cinq pays, soit : l'Argentine, l'Australie, le Brésil, les États-Unis et la Nouvelle-Zélande de mars 2005 à août 2007. La majorité des patients ont toutefois été recrutés aux États-Unis. En tout, 420 patients médicaux ou chirurgicaux ont été évalués pour prendre part à l'étude. Parmi ces patients, 375 respectaient les critères d'admissibilité et 366 ont reçu la dexmédétomidine ou le midazolam.

Protocole de recherche : Essai clinique à répartition aléatoire, comparatif, à double aveugle.

Patients : Les patients âgés de 18 ans et plus, intubés et ventilés mécaniquement depuis moins de 96 heures avec une durée de ventilation mécanique anticipée d'encore au moins 72 heures étaient admissibles à l'étude.

Les critères d'exclusion étaient les suivants : trauma, brûlures, dialyse, grossesse, allaitement, bloc neuromusculaire, analgésie épidurale ou intrathécale, anesthésie générale subie dans les 24 heures précédant l'admission à l'étude ou prévue, accident vasculaire cérébral aigu, convulsions non maîtrisées, démence sévère, hépatite aiguë ou insuffisance hépatique sévère (*Child-Pugh classe C*), angine instable, infarctus aigu du myocarde, fraction d'éjection ventriculaire gauche inférieure à 30 %, fréquence cardiaque inférieure à 50 battements/minute, bloc auriculo-ventriculaire du 2^e ou du 3^e degré ou une pression artérielle systolique inférieure à 90 mmHg malgré l'utilisation de deux vasopresseurs.

Interventions : Les patients ont été répartis aléatoirement dans un ratio 2:1 pour recevoir la dexmédétomidine à une dose de départ de 0,8 µg/kg/heure (0,2 à 1,4 µg/kg/heure) ou le midazolam à 0,06 mg/kg/heure (0,02 à 0,1 mg/kg/heure). Des doses de charge optionnelles pouvaient être administrées (jusqu'à

1 µg/kg de dexmédétomidine ou 0,05 mg/kg de midazolam). Les vitesses de perfusion étaient ajustées toutes les quatre heures au minimum afin d'obtenir une sédation légère [score échelle de sédation de Richmond (RASS) entre -2 et +1] à partir du moment de l'inclusion dans l'étude jusqu'à l'extubation, un maximum de 30 jours ou encore si on jugeait que l'arrêt du traitement était dans le meilleur intérêt du patient.

Les patients pouvaient recevoir du midazolam (0,01 à 0,05 mg/kg toutes les 10 à 15 minutes) si le degré de sédation désiré n'était pas atteint avec l'ajustement à la hausse de la perfusion de l'agent à l'étude. Des bolus de fentanyl (0,5 à 1 µg/kg toutes les 15 minutes) pouvaient être administrés pour obtenir une analgésie adéquate. L'administration intraveineuse d'halopéridol était permise pour le traitement de l'agitation ou du délirium (doses croissantes de 1 à 5 mg toutes les 10 à 20 minutes).

Des éveils quotidiens étaient pratiqués, et le délirium était évalué à cette occasion à l'aide de l'échelle d'évaluation des états confusionnels en réanimation (CAM-ICU). À chaque quart de travail, le personnel infirmier devait évaluer la capacité du patient à communiquer et à coopérer aux soins ainsi que sa capacité d'adaptation à l'environnement des soins intensifs (soit, principalement, sa tolérance du tube endotrachéal et du ventilateur). Chacun des trois éléments était évalué sur une échelle de 10 points, puis le score total était calculé sur 30 points. L'innocuité était évaluée jusqu'à 48 heures après l'arrêt du médicament à l'étude, et les effets indésirables sérieux étaient notés jusqu'à 30 jours après l'arrêt du traitement.

Point évalués : L'objectif principal était la proportion de temps avec un niveau de sédation dans l'intervalle visé, soit un score RASS entre -2 et +1. Les objectifs secondaires étaient : la prévalence et la durée du délirium, le recours à des doses supplémentaires de midazolam, l'utilisation de fentanyl, l'évaluation du patient à chaque quart de travail par le personnel infirmier (score sur 30 points), la durée de la ventilation mécanique, la durée du séjour aux soins intensifs ainsi que les effets indésirables.

Zoé Thiboutot, B.Pharm., M.Sc., est pharmacienne au Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM)

Résultats : Aucune différence n'a été notée dans la proportion de temps avec un niveau de sédation dans l'intervalle visé (77,3 % dans le groupe dexmédétomidine *versus* 75,1 % dans le groupe midazolam, $p = 0,18$). Par contre, une nécessité à recourir davantage au midazolam (63 % dans le groupe dexmédétomidine *versus* 49 % dans le groupe midazolam, $p = 0,02$) a été observée dans le groupe dexmédétomidine. Par ailleurs, le recours au fentanyl (73,8 % dans le groupe dexmédétomidine *versus* 79,5 % dans le groupe midazolam, $p = 0,25$) a été assez semblable dans les deux groupes.

Cependant, une différence significative a été notée dans des objectifs secondaires importants. En effet, une diminution de la prévalence du délirium (54 % dans le groupe dexmédétomidine *versus* 76,6 % dans le groupe midazolam, $p < 0,001$) ainsi qu'une augmentation du nombre de jours sans délirium (2,5 dans le groupe dexmédétomidine *versus* 1,7 dans le groupe midazolam, $p = 0,002$) ont été observées chez les patients sous dexmédétomidine. Par contre, une proportion semblable de patients des deux groupes a reçu de l'halopéridol (12,3 % dans le groupe dexmédétomidine *versus* 14,8 % dans le groupe midazolam). Une légère différence dans l'évaluation des patients par le personnel infirmier (score sur 30 points), a été observée (21,2/30 dans le groupe dexmédétomidine *versus* 19,0/30 dans le groupe midazolam, $p = 0,001$). Cette différence était attribuable à un meilleur score moyen obtenu pour la capacité de communiquer et de coopérer aux soins infirmiers dans le groupe dexmédétomidine. L'usage de la dexmédétomidine a également été associé à une diminution de la durée médiane de ventilation mécanique de 1,9 jours (3,7 jours dans le groupe dexmédétomidine *versus* 5,6 dans le groupe midazolam, $p = 0,01$). Enfin, aucune différence notable dans la durée du séjour aux soins intensifs (5,9 jours dans le groupe dexmédétomidine *versus* 7,6 jours dans le groupe midazolam, $p = 0,24$) n'a été observée. Cependant, l'étude n'avait pas la puissance nécessaire pour pouvoir montrer de différence significative dans ce critère clinique important.

Innocuité : Le schéma posologique évalué au cours de l'étude SEDCOM diffère de celui présentement approuvé pour l'emploi de la dexmédétomidine aux soins intensifs. En effet, la monographie canadienne recommande l'utilisation d'une dose de charge (facultative) de 1 µg/kg sur une période de 10 à 20 minutes suivie d'une perfusion continue de 0,2 à 0,7 µg/kg/heure pour une durée maximale de 24 heures¹.

L'étude SEDCOM nous fournit donc des données supplémentaires sur l'innocuité de la dexmédétomidine à des doses allant jusqu'à 1,4 µg/kg/heure pendant des périodes prolongées (jusqu'à 30 jours). Tout d'abord, aucune différence notable dans le taux d'arrêt du médicament à l'étude en raison d'effets indésirables (16,4 % dans le groupe dexmédétomidine *versus* 13,1 % dans le groupe midazolam, $p = 0,44$) n'a été observée entre les groupes.

Toutefois, un plus grand nombre de patients du groupe dexmédétomidine ont subi des effets indésirables liés à leur traitement (40,6 % dans le groupe dexmédétomidine *versus* 28,7 % dans le groupe midazolam, $p = 0,03$). La dexmédétomidine a été associée à une augmentation du risque de bradycardie (42,2 % dans le groupe dexmédétomidine *versus* 18,9 % dans le groupe midazolam, $p < 0,001$) et à une augmentation non significative du risque de bradycardie nécessitant un traitement (4,9 % dans le groupe dexmédétomidine *versus* 0,8 % dans le groupe midazolam, $p = 0,07$). Le risque d'hypotension n'a pas été augmenté dans le groupe dexmédétomidine. Par contre, dans le groupe midazolam, le risque de tachycardie (25,4 % dans le groupe dexmédétomidine *versus* 44,3 % dans le groupe midazolam, $p < 0,001$) et le risque d'hypertension nécessitant un traitement (18,9 % dans le groupe dexmédétomidine *versus* 29,5 % dans le groupe midazolam, $p = 0,02$) ont été plus importants.

Peu de patients ont expérimenté des effets indésirables attribuables à des sevrages (4,9 % dans le groupe dexmédétomidine *versus* 8,2 % dans le groupe midazolam). Aucune réaction d'hypertension ou de tachycardie rebond n'a été observée dans le groupe dexmédétomidine. On a observé un plus grand nombre de cas d'hyperglycémie chez les patients du groupe dexmédétomidine (56,6 % dans le groupe dexmédétomidine *versus* 42,6 % dans le groupe midazolam, $p = 0,02$). Cet effet indésirable était inattendu. Enfin, aucune différence significative du taux de mortalité à 30 jours (22,5 % dans le groupe dexmédétomidine *versus* 25,4 % dans le groupe midazolam, $p = 0,60$) n'a été notée entre les groupes et aucun décès n'a été attribué aux traitements à l'étude.

Les résultats sont-ils valables?	
Les patients ont-ils été assignés de façon aléatoire par groupes de traitement?	OUI. Les patients ont été assignés de façon aléatoire dans le groupe dexmédétomidine ou midazolam dans un ratio 2 : 1 pour obtenir le plus de données possibles sur l'utilisation prolongée de la dexmédétomidine.
Les conclusions de l'étude tiennent-elles compte de tous les patients ayant participé à l'étude?	NON. L'analyse primaire fut en fait une analyse en intention de traiter modifiée, c'est-à-dire que les patients qui n'ont reçu aucun des deux agents en ont été exclus (n = 366). Cependant, des résultats similaires ont été obtenus lors d'une analyse incluant tous les patients répartis aléatoirement (analyse en intention de traiter, n = 375).
Le suivi des patients a-t-il été assuré jusqu'à la fin?	OUI. Les patients ont été suivis jusqu'au moment de l'extubation, un maximum de 30 jours ou jusqu'à ce que l'administration de l'agent à l'étude soit interrompue parce qu'on jugeait que cela était dans le meilleur intérêt du patient. Par la suite, les patients ont été suivis pendant une période supplémentaire de 30 jours afin d'évaluer la survenue d'effets indésirables.
Les patients ont-ils été évalués dans le groupe auquel ils étaient répartis de façon aléatoire (intention de traiter)?	OUI. Cependant, les patients qui n'ont reçu aucun des deux agents ont été exclus de l'analyse primaire.
Les traitements ont-ils été faits à « l'insu » des patients, des médecins et du personnel concernés?	OUI/NON. Les patients et tout le personnel concerné (sauf le pharmacien responsable) ignoraient la répartition des participants entre les groupes. Cependant, les informations concernant les dilutions de dexmédétomidine et de midazolam ainsi que les stratégies employées pour préserver l'insu au chevet lors de l'ajustement des doses n'ont pas été rapportées dans l'article. Il semble probable que l'insu ait été difficile à préserver en ce qui concerne le personnel soignant.
Les groupes étaient-ils similaires au début de l'étude?	OUI. Les caractéristiques de base des patients des deux groupes étaient similaires.
Les groupes ont-ils été traités également à l'extérieur du cadre de recherche?	OUI/NON. <i>A priori</i> , les patients devaient recevoir les mêmes soins. Cependant, dans un contexte où l'insu peut avoir été complexe à préserver, ce point est difficilement évaluable.
Quels sont les résultats?	
Quelle est l'ampleur de l'effet du traitement?	Lorsque des pratiques de sédation optimisées sont instaurées, la dexmédétomidine n'apporte pas d'avantages en ce qui concerne la proportion de temps avec un niveau de sédation dans l'intervalle visé. Cependant, la dexmédétomidine, comparativement au midazolam, est associée à une diminution de plus de 20 % de la prévalence absolue de délirium. De plus, la dexmédétomidine, par rapport au midazolam, diminue de presque deux jours la durée de ventilation mécanique. L'avantage à cet effet est comparable à celui associé aux arrêts de sédation quotidiens ² .
Quelle est la précision de l'effet évalué?	Les intervalles de confiance sont assez précis. Diminution de la prévalence de délirium de 22,6 % (IC 95 % : 14 – 33 %) dans le groupe dexmédétomidine. Temps médian jusqu'à l'extubation de 3,7 jours (IC 95 % : 3,1 – 4,0 jours) <i>versus</i> 5,6 jours (IC 95 % : 4,6 – 5,9 jours) dans les groupes dexmédétomidine et midazolam respectivement.

Les résultats vont-ils m'être utiles dans le cadre des mes soins pharmaceutiques?	
Est-ce que les résultats peuvent être appliqués à mes patients?	OUI/NON. Une des forces de l'étude SEDCOM est son caractère multicentrique et international. De plus, l'étude a inclus à la fois des patients médicaux et chirurgicaux. Cependant, les critères d'exclusion de l'étude limitent l'application des résultats de façon indiscriminée à une population large de patients hospitalisés aux soins intensifs. Ainsi, les conclusions de l'étude ne peuvent être appliquées aux patients traumatisés, brûlés, souffrant d'une insuffisance rénale ou hépatique terminale ainsi qu'aux patients ayant certains troubles neurologiques ou cardiovasculaires importants. En outre, puisque le degré de sédation visé était léger pour tous les patients, les résultats de l'étude ne sauraient être appliqués aux patients dont la condition justifie une sédation profonde pendant une certaine période.
Est-ce que tous les résultats ou « impacts » cliniques ont été considérés?	NON. Entre autres, les doses de vasopresseurs, les paramètres de perfusion et les dysfonctions d'organes n'ont pas été évalués. Ces données auraient été intéressantes pour l'évaluation de l'innocuité étant donné la proportion importante de patients avec un sepsis sévère ou un choc inclus dans l'étude et le risque de bradycardie associé à l'utilisation de la dexmédétomidine.
Est-ce que les bienfaits obtenus sont cliniquement significatifs?	OUI. Les diminutions notées de la prévalence de délirium et de la durée de ventilation mécanique sont cliniquement significatives.

Tableau I : Résumé des résultats de l'essai clinique SEDCOM¹

	Dexmédétomidine (n = 244)	Midazolam (n = 122)	Valeur de p
Caractéristiques			
- Âge moyen	61,5	62,9	0,26
- Homme (%)	51,2	46,7	0,44
- Score APACHE II moyen	19,1	18,3	0,35
- Patients médicaux (%)	86,9	84,4	0,53
- Patients chirurgicaux (%)	13,1	14,7	0,53
- Sepsis sévère (%)	74,6	77,1	0,70
- Choc (%)	32	36,9	0,35
- Pneumonie (%)	63,9	62,3	0,82
- Dysfonction hépatique (%)			
<i>Childs-Pugh A</i>	51	44,3	0,27
<i>Childs-Pugh B</i>	47,3	54,9	0,18
- Créatinine médiane (µmol/L)	88,4	97,4	0,20
- Temps médian (heures) entre l'admission et l'administration d'un des traitements à l'étude	40,6	39,3	0,76
- Delirium au moment de la répartition aléatoire (%)	60,3	59,3	0,82
Objectif primaire			
- Proportion de temps avec un score RASS entre -2 et +1	77,3	75,1	0,18
Objectifs secondaires			
- Prévalence de délirium (%)	54	76,6	< 0,001
- Jours sans délirium	2,5	1,7	0,002
- Utilisation de fentanyl (%)	73,8	79,5	0,25
- Utilisation supplémentaire de midazolam (%)	63	49	0,02
- Durée de la ventilation mécanique (jours)	3,7	5,6	0,01
- Durée du séjour aux soins intensifs (jours)	5,9	7,6	0,24

Discussion

L'utilisation d'agents analgésiques et de sédatifs est essentielle aux soins intensifs pour faciliter et assurer le confort des patients nécessitant une ventilation mécanique. Cependant, ces agents sont associés à une prolongation des durées de ventilation mécanique et de séjour aux soins intensifs³. Des études importantes ont démontré que le recours à des protocoles de sédation et à des arrêts quotidiens de sédation atténue ces effets^{2,4,5}. De plus, les agonistes GABA, traditionnellement employés pour la sédation, constituent un facteur de risque de développement du délirium bien connu, une complication fréquente lors d'un séjour aux soins intensifs associée à une augmentation de la morbidité et de la mortalité⁶⁻⁹.

La dexmédétomidine est un agent sédatif récemment commercialisé au Canada et possédant un mécanisme d'action distinct. Il s'agit d'un agoniste α_2 hautement sélectif¹⁰⁻¹². La sédation procurée par cet agent diffère de celle obtenue avec les agonistes GABA, et des études récentes laissent entendre que son utilisation pourrait être associée à des avantages cliniques¹³⁻¹⁶. En effet, les patients recevant la dexmédétomidine demeurent facilement éveillables et sont ainsi mieux en mesure de coopérer aux divers soins requis¹⁰⁻¹². Ils bénéficieraient également d'un sommeil plus physiologique et seraient moins susceptibles de développer de délirium¹⁰⁻¹². De plus, puisque la dexmédétomidine ne produit aucune dépression respiratoire, elle peut être utilisée chez des patients non intubés et pourrait faciliter les sevrages du ventilateur¹⁰⁻¹². Enfin, des données préliminaires prétendent qu'elle pourrait avoir un effet protecteur contre les insultes ischémiques et hypoxiques au niveau des systèmes cardiovasculaire, nerveux central et rénal¹⁰.

L'étude multicentrique et internationale SEDCOM constitue, à ce jour, le plus grand essai clinique à répartition aléatoire, comparatif, ayant évalué l'utilisation de la dexmédétomidine pour la sédation aux soins intensifs¹⁰⁻¹². Les pratiques de sédation mises en place au cours de l'étude correspondent assez bien aux recommandations actuelles et permettent d'évaluer les avantages additionnels apportés par la dexmédétomidine³. Au cours de l'étude, le protocole de sédation employé permettait l'ajustement des agents sédatifs pour maintenir un degré de sédation léger (RASS -2 à +1) et prévoyait des éveils quotidiens couplés avec une évaluation du délirium. Cependant, une divergence importante mérite d'être mentionnée. En effet, une analgésie efficace est habituellement préconisée avant d'entreprendre l'administration d'agents sédatifs. Cependant, au cours de l'étude, un agent sédatif était tout d'abord administré, puis une analgésie intermittente était employée au besoin.

Les résultats de l'étude laissent entendre que lorsque des pratiques optimisées de sédation sont employées, limitant les risques d'accumulation, la dexmédétomidine

n'apporte aucun avantage par rapport au midazolam en ce qui concerne la proportion de temps avec un niveau de sédation dans l'intervalle visé. La dose moyenne élevée de dexmédétomidine (0,83 $\mu\text{g/kg/heure}$) ayant été nécessaire pour maintenir un degré de sédation léger ainsi que l'utilisation plus fréquente de midazolam dans le groupe dexmédétomidine laissent entendre que l'emploi de cet agent en monothérapie aux doses actuellement recommandées par la monographie peut s'avérer insuffisant pour la sédation aux soins intensifs de patients ventilés mécaniquement. Ce constat est corroboré par les résultats d'autres études^{13,14}. Par ailleurs, on associe souvent à la dexmédétomidine des propriétés analgésiques¹⁰⁻¹². Cependant, les résultats de l'étude SEDCOM sont peu convaincants à cet égard, puisqu'on n'a noté aucune différence d'utilisation du fentanyl dans les deux groupes.

Au-delà des objectifs de sédation, l'étude montre que l'utilisation de la dexmédétomidine est associée à des bénéfices cliniques importants par rapport au midazolam : une diminution de la prévalence de délirium, une augmentation du nombre de jours sans délirium et une diminution de la durée de ventilation mécanique. De plus, l'étude nous fournit des données supplémentaires sur l'innocuité de la dexmédétomidine. En effet, la majorité des patients (61 %) ont reçu la dexmédétomidine à des doses supérieures à 0,7 $\mu\text{g/kg/heure}$, et le temps médian d'utilisation a été de 3,5 jours. Une augmentation du risque de bradycardie a été notée au cours de l'étude alors qu'aucune différence n'a été observée dans le risque d'hypotension. Il aurait été intéressant de voir si l'utilisation de doses supérieures de dexmédétomidine pendant de plus longues périodes était associée à un risque accru de bradycardie ou d'hypotension. En outre, une très faible proportion de patients ont reçu un bolus lors du début de la thérapie, donc l'étude ne permet pas d'évaluer l'innocuité des bolus aux soins intensifs.

Enfin, une proportion importante des patients inclus présentaient un sepsis sévère (74,6 % et 77,1 % des patients du groupe dexmédétomidine et midazolam respectivement) ou un choc (32 % et 36,9 % des patients du groupe dexmédétomidine et midazolam respectivement) au moment de l'entrée dans l'étude. Des inquiétudes ont été soulevées quant à l'utilisation de la dexmédétomidine chez cette population. En effet, le risque de bradycardie qui lui est associé pourrait contribuer à compromettre davantage la livraison d'oxygène aux tissus en causant une diminution du débit cardiaque^{14,17,18}. Cette question importante est difficilement résolue par les résultats de l'étude SEDCOM, puisque les doses de vasopresseurs, les paramètres de perfusion et les défaillances d'organes n'ont pas été évalués. De plus, l'étude n'avait pas la puissance nécessaire pour détecter une différence dans la durée des séjours aux soins intensifs ou dans les taux de mortalité. Des données supplémentaires sont nécessaires quant à l'innocuité de la dexmédétomidine administrée à des patients présentant une perfusion compromise^{11,19}.

Conclusion

Les résultats de deux études de grande envergure (PRODEX et MIDEX) comparant respectivement la dexmédétomidine au propofol et au midazolam sont attendus et aideront sans doute à mieux situer le rôle de la dexmédétomidine pour la sédation aux soins intensifs²⁰.

Pour toute correspondance :

Zoé Thiboutot

Centre hospitalier de l'Université de Montréal

Département de pharmacie

3840, rue St-Urbain

Montréal (Québec), H2W 1T8

Téléphone : 514 890-8008

Télécopieur : 514 412-7205

Courriel : zoe.thiboutot.chum@ssss.gouv.qc.ca

Références

1. Hospira. Monographie de la dexmédétomidine (Precedex). St-Laurent, Québec. Décembre 2009.
2. Kress JP, Pohlman AS, O'Connor MF, Hall JB. Daily interruption of sedative infusions in critically ill patients undergoing mechanical ventilation. *N Engl J Med* 2000;342:1471-7.
3. Jacobi J, Fraser GL, Coursin DB, Riker RR, Fontaine D, Wittbrodt ET et coll. Clinical practice guidelines for the sustained use of sedatives and analgesics in the critically ill adult. *Crit Care Med* 2002;30:119-41.
4. Brook AD, Ahrens TS, Schaiff R, Prentice D, Sherman G, Shann W et coll. Effect of a nursing implemented sedation protocol on the duration of mechanical ventilation. *Crit Care Med* 1999;27:2609-15.
5. Girard TD, Kress JP, Fuchs BD, Thomason JWW, Schweickert WD, Pun BT et coll. Efficacy and safety of a paired sedation and ventilator weaning protocol for mechanically ventilated patients in intensive care (Awakening and breathing controlled trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2008;371:126-34.
6. Dubois MJ, Bergeron N, Dumont M, Dial S, Skrobik Y. Delirium in an intensive care unit: a study of risk factors. *Intensive Care Med* 2001;27:1297-304.
7. Pandharipande O, Shintani A, Peterson J, Pun BT, Wilkinson JR, Dittus RS et coll. Lorazepam is an independent risk factor for transitioning to delirium in intensive care unit patients. *Anesthesiology* 2006;104:21-6.
8. Pandharipande P, Ely EW. Sedative and analgesic medications: risk factors for delirium and sleep disturbances in the critically ill. *Crit Care Clin* 2006;22:313-27.
9. Pisani MA, Murphy TE, Araujo KL, Slattum P, Van Ness PH, Inouye SK. Benzodiazepine and opioid use and the duration of intensive care unit delirium in an older population. *Crit Care Med* 2009;37:177-83.
10. Panzer O, Moitra V, Sladen RN. Pharmacology of sedative-analgesic agents: dexmedetomidine, remifentanyl, ketamine, volatile anesthetics, and the role of peripheral mu antagonists. *Crit Care Clin* 2009;25:451-69.
11. Gerlach AT, Murphy CV, Dasta JF. An updated focused review of dexmedetomidine in adults. *Ann Pharmacother* 2009;43:2064-74.
12. Guinter JR, Kristeller JL. Prolonged infusions of dexmedetomidine in critically ill patients. *Am J Health Syst Pharm*. 2010;67:1246-53.
13. Pandharipande PP, Pun BT, Herr DL, Maze M, Girard TD, Miller RR et coll. Effect of sedation with dexmedetomidine vs lorazepam on acute brain dysfunction in mechanically ventilated patients: the MENDS randomized controlled trial. *JAMA* 2007;298:2644-53.
14. Ruokonen E, Parviainen I, Jakob SM, Nunes S, Kaukonen M, Shepherd ST et coll. Dexmedetomidine versus propofol/midazolam for long-term sedation during mechanical ventilation. *Intensive Care Med* 2009;35:282-90.
15. Maldonado JR, Wysong A, van der Starre PJA, Block T, Miller C, Reitz BA. Dexmedetomidine and the reduction of postoperative delirium after cardiac surgery. *Psychosomatics* 2009;50:206-17.
16. Reade MC, O'Sullivan K, Bates S, Goldsmith D, Ainslie WRSTJ, Bellomo R. Dexmedetomidine vs haloperidol in delirious, agitated, intubated patients: a randomised open-label trial. *Crit Care* 2009;13:R75.
17. DePriest J, Gonzalez L. Comparing dexmedetomidine with midazolam for sedation of patients in the ICU. *JAMA* 2009;301:2439.
18. Rady MY, Patel BM, Larson JS. Comparing dexmedetomidine with midazolam for sedation of patients in the ICU. *JAMA* 2009;301:2439-40.
19. Pandharipande PP, Sanders RD, Girard TD, McGrane S, Thompson JL, Shintani AK et coll. Effect of dexmedetomidine versus lorazepam on outcome in patients with sepsis: an a priori-design analysis of the MENDS randomized controlled trial. *Crit Care* 2010;14:R38.
20. U.S. National Institutes of Health. Clinicaltrials.gov A service of the U.S. National Institutes of Health [en ligne] <http://www.clinicaltrials.gov/> (site visité le 3 janvier 2011).

Compatibilité physique par évaluation visuelle du salbutamol injectable lors de son administration en Y

Marie-Ève Legris, Marie-Ève Valiquette, Annie Lavoie, Jean-Marc Forest, Grégoire Leclair

Résumé

Objectifs : La compatibilité physique du salbutamol injectable administré en Y avec plusieurs médicaments injectables fréquemment utilisés aux soins intensifs a été évaluée afin de guider les pharmaciens dans leurs recommandations.

Méthodologie : Le médicament de référence est mélangé avec chacun des 65 médicaments testés, puis une évaluation visuelle de la stabilité physique est faite après 0 min, 15 min, 1 h et 4 h. Aucune dilution n'est faite dans le but de simuler les pires conditions d'administration, soit les plus grandes concentrations possibles.

Résultats : Aucune incompatibilité physique n'a été observée pour 39 des médicaments testés. Une incompatibilité physique a été observée pour les 26 autres médicaments, soit 40 % de tous les médicaments testés.

Conclusion : Les cas d'incompatibilités physiques grossières entre le salbutamol et les médicaments fréquemment utilisés aux soins intensifs ont été identifiés. L'administration en Y de ces médicaments devra être évitée en clinique.

Mots-clés : Compatibilité, stabilité, salbutamol injectable, administration en Y, soins intensifs.

Introduction

Le salbutamol injectable est un agoniste des récepteurs beta-2 adrénergiques. Il est utilisé dans le traitement du bronchospasme grave associé à des exacerbations aiguës de bronchite chronique et d'asthme bronchique ainsi que dans le traitement de l'état de mal asthmatique¹. Le salbutamol intraveineux, dont la supériorité en comparaison avec le salbutamol en inhalation n'a pas été démontrée¹, est utilisé lorsque le bronchospasme persiste malgré une nébulisation continue de salbutamol et l'administration de corticostéroïdes intraveineux. Dans ce contexte, l'oxygénation du patient est souvent compromise. La forme injectable de ce médicament est donc surtout employée dans les unités de soins intensifs où le potentiel d'incompatibilité est élevé, puisque les patients y reçoivent de multiples médicaments intraveineux dans un accès veineux souvent limité. Dans la littérature médicale, les données portant sur

la compatibilité en Y du salbutamol injectable avec divers médicaments sont limitées²⁻³.

L'administration de médicaments en Y est la méthode la plus utilisée en milieu hospitalier. Toutefois, les données de compatibilité entre les médicaments intraveineux ne sont pas toujours disponibles et portent sur un nombre limité de mélanges. La méthode la plus courante pour tester les compatibilités consiste à additionner deux médicaments dans une proportion de un pour un sans tenir compte du soluté porteur²⁻¹⁰. Sauf dans de très rares exceptions, deux médicaments physiquement compatibles à fortes concentrations le seront aussi une fois dilués². Il existe trois principaux types d'incompatibilité²⁻⁴.

1) L'incompatibilité thérapeutique ou pharmacologique consiste en une interaction entre les constituants d'une préparation pouvant entraîner des effets synergiques, antagonistes ou toxiques. Cette incompatibilité peut donc affecter l'innocuité et l'efficacité. Il faut assurer un suivi adéquat des patients pour être en mesure de déceler ce type d'incompatibilité.

2) L'incompatibilité chimique peut ne produire aucun changement visible dans la préparation mais complètement inactiver un ou les deux médicaments en présence, voire générer une substance potentiellement nocive. Ce type d'incompatibilité est plus difficile à détecter et requiert des méthodes analytiques appropriées, telle la chromatographie liquide de haute performance.

3) L'incompatibilité physique ou visuelle peut se traduire par la formation de précipité, de turbidité, de gaz,

Marie-Ève Legris, B.Pharm., M.Sc., est pharmacienne à l'Hôpital Charles LeMoyne; au moment de la rédaction de l'article, elle était étudiante en 3e année du baccalauréat en pharmacie à l'Université de Montréal

Marie-Ève Valiquette, B.Pharm., est pharmacienne communautaire dans la région de Laval; au moment de la rédaction de l'article elle était étudiante en 4e année du baccalauréat en pharmacie à l'Université de Montréal

Annie Lavoie, B.Pharm., M.Sc., est professeure adjointe de clinique à l'Université de Montréal et pharmacienne au CHU Sainte-Justine

Jean-Marc Forest, B.Pharm., DPH, M.Sc., est pharmacien au CHU Sainte-Justine

Grégoire Leclair, B.Pharm., Ph.D., est membre du Groupe de recherche universitaire sur le médicament et professeur adjoint de technologie pharmaceutique à l'Université de Montréal

d'opacité, de cristaux, par un changement de coloration ou de viscosité ou encore simplement par une immiscibilité. Toutefois, une compatibilité physique ne nous renseigne pas sur la dégradation chimique de l'un ou des deux constituants, et l'efficacité clinique ne pourra être garantie. Cependant, ce type d'information demeure très utile dans les situations problématiques d'administration intraveineuse afin d'éviter une éventuelle précipitation, la perte du cathéter ou alors une thrombose veineuse.

Selon un article comparant les différentes méthodes pour évaluer la compatibilité physique des médicaments intraveineux, l'observation visuelle et l'observation au microscope démontrent des taux similaires de concordance avec la littérature médicale (93 %), le plus haut taux parmi les méthodes testées⁴.

L'objectif de cette étude était donc d'évaluer la compatibilité physique du salbutamol administré en Y avec plusieurs médicaments fréquemment utilisés aux soins intensifs afin de guider les pharmaciens dans leurs recommandations. Compte tenu des moyens dont nous disposons pour cette étude, seule la compatibilité physique a été examinée. Ainsi, les incompatibilités chimiques ne menant pas à un phénomène physique visible ne peuvent pas être détectées visuellement. Il est à noter aussi que l'évaluation des aspects microbiologiques ne faisait pas partie des objectifs de cette étude.

Méthodologie

Le médicament de référence testé est le sulfate de salbutamol pour injection, de la compagnie GlaxoSmithKline Inc. Les autres médicaments testés proviennent de la liste des médicaments les plus utilisés aux soins intensifs du CHU Sainte-Justine. Pour simuler l'administration de médicaments en Y, 1 mL du médicament de référence est mélangé avec 1 mL de chacun des médicaments testés dans des éprouvettes de polycarbonate fermées avec une pellicule Parafilm M^{MD}. Une lecture visuelle est effectuée aux temps zéro, 15 min, 1 h et 4 h. Un temps d'observation de 4 h est considéré significatif étant donné que la plus longue période de contact possible entre deux médicaments en tubulure administrés en Y est d'environ trois heures chez les prématurés, qui sont les patients recevant des médicaments intraveineux au plus faible débit possible³. L'observation d'un même tube est faite consécutivement par deux personnes parmi les auteurs, sous éclairage normal et à la température de la pièce. Une loupe grossissant trois fois la vision normale et un fond noir et blanc sont disponibles au besoin. Les diluants utilisés (eau stérile, dextrose 5 % ou NaCl 0,9 %) pour la dilution primaire des médicaments à reconstituer sont choisis en fonction des recommandations du manufacturier. Le volume de diluant primaire employé est adapté à la pédiatrie de façon à donner des doses facilement mesurables. Par exemple, une concentration finale de 100 mg/mL plutôt que 95 mg/mL sera préférée. Aucune autre dilution n'est

faite dans le but, répétons-le, de simuler les pires conditions de concentration. Une première série de lectures est effectuée en ajoutant le médicament de référence à chacun des médicaments à tester, puis le duplicata est réalisé en inversant l'ordre d'addition. Des variantes de la méthodologie employée ici ont déjà été publiées auparavant²⁻¹⁰. Chaque fois qu'il y avait discordance ou incertitude entre les deux observateurs, le test est a été repris par trois autres observateurs différents. Tout changement physique observé, tel que changement de couleur, turbidité, précipitation ou apparition de microparticules, est considéré comme une incompatibilité physique.

Résultats

Les résultats des différents tests sont présentés dans deux tableaux : le tableau I fournit la liste des médicaments qui n'ont pas montré d'incompatibilité physique, et le tableau II énumère les incompatibilités observées. Au tableau II figure un bref commentaire des phénomènes observés, donné à titre indicatif.

Pour la plupart des médicaments testés, la compatibilité ou l'incompatibilité physique était évidente. Par contre, certains mélanges ont dû subir des tests supplémentaires pour confirmer le résultat. C'est le cas notamment des médicaments suivants qui ont produit un très léger précipité : Céfotaxime, tobramycine, prométhazine, pancuronium et méthylprednisolone. Les tests ont été refaits pour confirmer que le halo observé n'était pas causé par un contaminant externe. Tous ces mélanges ont été faits une seconde fois, et les incompatibilités ont été confirmées par un second observateur. Toutefois, il faut noter que ces incompatibilités potentielles n'ont pas pu être reproduites une troisième fois après avoir été analysées par deux autres observateurs. En bref, ces incompatibilités ont été remarquées par trois observateurs sur cinq. Dans le doute, les chercheurs ont déclaré ces médicaments incompatibles.

De façon similaire, le mélange salbutamol et clindamycine produit une solution qui est initialement trouble et visqueuse, mais qui redevient fluide et translucide lorsqu'elle est bien mélangée. Ce test a été répété deux autres fois et confirmé par cinq observateurs. Ce mélange a été classé compatible.

Du point de vue qualitatif, un dégagement de chaleur a aussi été noté en plus de l'incompatibilité rapportée pour les mélanges de salbutamol avec la clindamycine, la cyclosporine, le lorazépam et le triméthoprim-sulfaméthoxazole.

Discussion

Le salbutamol est une amine secondaire. Sa solubilité dépend donc du pH, et il est plus soluble en milieu acide. La formulation de GlaxoSmithKline Inc. utilise le sulfate de salbutamol, et le pH est ajusté à 3,5¹¹. Dans certains cas (clindamycine, cyclosporine, lorazépam et triméthoprim-sulfaméthoxazole), un dégagement de chaleur a été

Tableau I : Médicaments ne montrant pas d'incompatibilité physique avec le salbutamol injectable 1 mg/mL (GlaxoSmithKline inc. lots B350, B891, E786 et E361)

Médicament testé	Fabricant	Lots
Amiodarone 50 mg/ml	Sabex	403479
Calcium (chlorure) 1,4 mEq/ml	Astra Zeneca	41-284-DK
Calcium (gluconate) 100 mg/ml	Fab	403866
Céfazoline 100 mg/ml dans eau stérile	Novopharm	360204
Céfoxitine 100 mg/ml dans eau stérile	Novopharm	568034
Ceftriaxone 100 mg/ml dans eau stérile	Roche	B31517
Céfuroxime 100 mg/ml dans eau stérile	Glaxo Smith Kline Inc.	606382
Chlorpromazine 25 mg/ml	Sabex	137181
Ciprofloxacine 400 mg/200ml	Bayer	2500N3X
*Clindamycine 150 mg/ml	Pharmacia up	138835, 158421
Cloxacilline 100 mg/ml dans eau stérile	Novopharm	150743
Dexaméthasone 4 mg/ml	Sabex	143280
Dimenhydrinate 50 mg/ml	Sabex	142404
Diphenhydramine 50 mg/ml	Sabex	142816
Dobutamine 12,5 mg/ml	Sabex	142113
Dopamine 40 mg/ml	Bristol-Myers	P210393
Érythromycine 50 mg/ml dans eau stérile	Abbott	41-344-TB-22
Fentanyl 50 mcg/ml	Sabex	143133
Fluconazole 2 mg/ml	Sabex	958717
Furosémide 10 mg/ml	Sabex	140411
Gentamicine 40 mg/ml	Sabex	139980
Héparine 1000 UI/ml	Leo pharma	404449
Hydrocortisone 125 mg/ml dans eau stérile	Pharmacia up	2981107
Hydromorphone 10 mg/ml	Sabex	143046
Magnésium (sulfate) 500 mg/ml	Sabex	142950
Méropénem 50 mg/ml dans eau stérile	Astra Zeneca	MN0069
Métoclopramide 5 mg/ml	Sabex	142538
Métronidazole 5 mg/ml	Baxter	55-207-NA
Midazolam 5 mg/ml	Sabex	142943
Milrinone 1 mg/ml	Sabex	402913
Morphine 50 mg/ml	Sabex	140684
Nitroprussiate 50 mg/5 ml D 5 %	Mayne pharma	S056551AB
Norépinéphrine 1 mg/ml	Sabex	139240
Oxytocine 10 UI/ml	Abbott	477328E
Pantoprazole 4 mg/ml dans NS	Altana	476286
Pénicilline G 0,5 million UI/ml dans eau stérile	Bioniche pha	144449
Ranitidine 25 mg/ml	Glaxo Smith Kline Inc.	143062
Rocuronium 10 mg/ml	Organon	245192
Sodium (bicarbonate) 8,4 %	Abbott	61-370-EV

*Clindamycine : ce médicament produit un trouble visqueux au mélange qui se dissipe rapidement. Ce résultat a été confirmé par trois autres observateurs indépendant. mEq : milliéquivalent; UI : unités internationales; D5% : dextrose 5%; NS : NaCl 0.9%.

Tableau II : : Résultats incompatibles avec le salbutamol injectable 1 mg/mL
(GlaxoSmithKline inc. lots B350, B891, E786 et E361)

Médicament testé	Fabricant	Lots	Commentaires
Acyclovir 50 mg/ml	Ppc	F2008032704	précipitation
Amikacine 250 mg/ml	Sabex	142945	précipitation
Amphotéricine B 50 mg/fiole	Squibb	896146	trouble
Ampicilline 100 mg/ml dans eau stérile	Novopharm	144433	micro-précipité
Azithromycine 50 mg/ml dans eau stérile	Pfizer	6091005	micro-précipité
Caspofungin 50 mg	Merck	1879U	micro-précipité
*Céfotaxime 100 mg/ml dans eau stérile	Aventis	077308, 038355, 099565	micro-précipité
Ceftazidime 100 mg/ml dans eau stérile	Glaxo Smith Kline Inc.	101665C	précipitation immédiate
Cyclosporine 50 mg/ml	Novartis	S0023	précipitation
Diazépam 5 mg/ml	Sabex	139100	trouble
Insuline humaine (Humulin R) 100 UI/ml	Lilly	F20080323021	précipitation immédiate
Lorazépam 4 mg/ml	Sabex	143827, 156309	Séparation de phases, viscosité importante
*Méthylprednisolone 50 mg/ml dans eau stérile	Novopharm	9250307, 9920509, 9580509	micro-précipité
Nitroglycérine 5 mg/ml	Sabex	6F215	trouble
Octréotide 500 mcg/ml	Novartis	7D473	micro-précipité
*Pancuronium 2 mg/ml	Sabex	138787, 150960, 153927	micro-précipité
Phénytoïne 50 mg/ml	Sabex	142233	précipitation immédiate
Pipéracilline 200 mg/ml dans eau stérile	Mayne pharm	P301MC6	micro-précipité
Pipéracilline- Tazobactam 200 mg/ml dans eau stérile	Wyeth-Ayerst	C41510	micro-précipité
Potassium (chlorure) 2 mEq	Abbott	51-268-DK	précipitation
Potassium (phosphate) 3 mmol/ml	Sabex	138221	micro-précipité
*Prométhazine 25 mg/ml	Sabex	138471, 152498	micro-précipité
Ticaracilline-acide clavulanique 200 mg/ml dans eau stérile	Glaxo Smith Kline Inc.	302909	micro-précipité
*Tobramycine 40 mg/ml	Sabex	139541, 141137, 157827	micro-précipité
Triméthoprim-sulfaméthoxazole 16 mg/ml- 80 mg/ml	GlaxoSmith Kline Inc.	7D941	Séparation de phases, viscosité importante
Vancomycine 50 mg/ml dans eau stérile	Glaxo Smith Kline Inc.	47-678-TB-22	micro-précipité

Précipitation : Une précipitation grossière a été observée entre 0 et 4 h.

Précipitation immédiate : Une précipitation grossière a été observée dès que les médicaments ont été mélangés.

Micro-précipité : Des particules très fines ont été observées entre 0 et 4 h.

Trouble : Le mélange est devenu trouble ou turbide entre 0 et 4 h.

** La présence d'un micro-précipité a été reconfirmée par un autre observateur lors d'une seconde préparation, mais n'a pas pu être détectée par deux autres observateurs lors d'une troisième préparation.*

mEq : milliéquivalent; UI : unités internationales; D5% : dextrose 5%; NS : NA Cl 0.9%.

observé; ceci est caractéristique d'une réaction chimique. Une des causes les plus probables pour expliquer certaines incompatibilités observées est simplement une réaction acide-base qui résulte en un pH inadéquat pour l'un des ingrédients et éventuellement l'apparition d'un précipité.

Les mélanges listés au tableau I ont produit des solutions limpides au départ et qui le sont restées tout au long de l'expérimentation. Nous pourrions dorénavant utiliser ces résultats dans nos recommandations de compatibilité en gardant cependant à l'esprit qu'une compatibilité physique ne garantit pas l'efficacité clinique des

médicaments impliqués. Cette dernière information est importante à fournir au demandeur afin de dissiper toute ambiguïté²⁻¹⁰. Il est rare toutefois de voir se produire une incompatibilité chimique significative durant l'administration en Y d'un mélange physiquement compatible⁶.

Quant aux préparations figurant au tableau II, une incompatibilité physique a été observée. Il n'est pas possible de recommander ces mélanges en toute sécurité, même si l'incompatibilité n'apparaît pas immédiatement. Pour certains (céfotaxime, tobramycine, prométhazine, pancuronium et méthylprednisolone), l'incompatibilité est incertaine et n'a pas pu être reproduite dans tous les cas. Ces médicaments ont quand même été classés comme incompatibles par mesure de précaution.

Après vérification, les *Trissel's Tables of Physical Compatibility* ne rapportent pas de résultats de compatibilité pour le salbutamol³. Le *Handbook on Injectable Drugs* ne rapporte des tests de compatibilités que pour quatre médicaments. Il rapporte une compatibilité du salbutamol avec l'hydromorphone et la morphine ainsi qu'une incompatibilité avec le dimenhydrinate et le pantoprazole². Les résultats de compatibilité avec l'hydromorphone et la morphine ont été confirmés par la présente étude. Par contre, l'incompatibilité avec le dimenhydrinate et le pantoprazole n'a pas été reconfirmée par la présente étude. Plusieurs facteurs peuvent expliquer cette différence : la durée de contact, les méthodes de mises en contact, les concentrations, les diluants et les excipients. Dans le cas du dimenhydrinate et du pantoprazole, les résultats antérieurs d'incompatibilités proviennent d'études réalisées par deux des quatre coauteurs de la présente étude⁷⁻⁸. Depuis la réalisation de cette étude antérieure, la formulation du dimenhydrinate et du pantoprazole a été légèrement modifiée, ce qui peut expliquer les différences obtenues.

Conclusion

Il y a une incompatibilité physique entre le salbutamol injectable et 40 % des médicaments testés. Pour les autres médicaments testés, aucun signe d'incompatibilité n'est notable. La méthodologie employée ne permet que de détecter les incompatibilités physiques visibles. Néanmoins, elle permet une administration plus sûre pour les patients, sans toutefois garantir l'efficacité de la médication¹⁻⁵. Les résultats de cette étude permettront de guider les pharmaciens dans leurs recommandations quant à l'administration de salbutamol injectable avec d'autres médicaments fréquemment utilisés aux soins intensifs.

Pour toute correspondance :
Grégoire Leclair
Professeur adjoint
Faculté de pharmacie, Université de Montréal
C.P. 6128, succ. Centre-ville, Montréal (Québec) H3C 3J7
Téléphone : 514 343-6111, poste 0361
Télécopieur : 514 343-2102
Courriel : gregoire.leclair@umontreal.ca

Déclaration des auteurs

Tous les coûts associés à la réalisation de cette étude ont été assumés par le CHU Sainte-Justine en collaboration avec la Faculté de pharmacie de l'Université de Montréal. Les auteurs ne déclarent aucun conflit d'intérêts réel ou apparent.

Références

1. Travers AA, Jones AP, Kelly KD, Camargo CA, Barker SJ, Rowe BH. Intravenous beta2-agonists for acute asthma in the emergency department. Cochrane Database of Systematic Reviews 2001, Issue 1. Art. No.: CD002988. DOI: 10.1002/14651858.CD002988.
2. Trissel LA. Handbook on Injectable Drugs. 14ième éd. Bethesda, MD: American Society of Health-System Pharmacists; 2007. 1645 p.
3. Trissel LA, Leissing NC. Trissel's Tables of Physical Compatibility. 1st ed. Lake Forest, Illinois : MultiMatrix, Inc.; 1996. 589 p.
4. Thuy DNB. Méthode pour évaluer la compatibilité physique des médicaments intraveineux. *Pharmactuel* 1997;30:7-13.
5. Chiu MF, Schwartz ML. Visual compatibility of injectable drugs used in the intensive care unit. *Am J Health-Syst Pharm* 1997;54:64-5.
6. Yamashita SK, Walker SE, Choudhury T, Iazzetta J. Compatibility of selected critical care drugs during simulated Y-site administration. *Am J Health-Syst Pharm* 1996;53:1048-51.
7. Ferreira E, Forest JM, Hildgen P. Compatibilité du dimenhydrinate injectable pour l'administration en Y. *Pharmactuel* 2004;37:17-20.
8. Péré H, Chassé V, Forest JM, Hildgen P. Compatibilité du pantoprazole injectable lors d'administration en Y. *Pharmactuel* 2004;37:193-6.
9. Pelletier E, Forest JM, Hildgen P. Compatibilité de la kétamine injectable lors de l'administration en dérivé avec d'autres médicaments usuels. *Pharmactuel* 2006;39:71-5.
10. Pelletier E, Forest JM, Hildgen P. Compatibilité des mélanges de morphine et de kétamine ou d'hydromorphone et de kétamine injectables lors de leur administration en dérivée avec d'autres médicaments usuels. *Pharmactuel* 2007;40(suppl. 2):23-7.
11. GlaxoSmithKline Inc. Monographie du sulfate de salbutamol pour injection (VENTOLIN solution pour perfusion i.v.). Mississauga, Ontario. Octobre 2007.

Abstract

Objectives: The physical compatibility of salbutamol administered via Y site with several injectable drugs commonly used in the intensive care unit was evaluated in order to guide pharmacist recommendations.

Methods: The reference drug was mixed with each of 65 other drugs. This was followed by visual evaluation of physical stability after 0 minutes, 15 minutes, 1 hour, and 4 hours. No dilutions were made so that worst-case administration conditions were simulated, since the highest possible concentrations were used.

Results: No physical incompatibilities were observed for 39 of the tested drugs. Physical incompatibility was observed for the 26 other drugs, which were 40% of all tested drugs.

Conclusion: Cases of gross physical incompatibility between salbutamol and drugs commonly used in the intensive care units were identified. Administration of these drugs via Y site should be avoided in a clinical setting.

Key words: compatibility, stability, injectable salbutamol, Y site administration, intensive care.

Le traitement des urgences oncologiques (1^{re} partie) – Hypercalcémie, compression médullaire, épanchements péricardiques et épanchements pleuraux

Christine Hamel

Résumé

Objectif : Revoir le traitement de l'hypercalcémie maligne, de la compression médullaire et des épanchements péricardiques et pleuraux malins. Discuter des données probantes disponibles concernant les modalités thérapeutiques de ces urgences.

Source des données et sélection des études : Une revue de la littérature scientifique a été effectuée avec PubMed. Des études cliniques, des revues de traitement, systématiques ou non, des méta-analyses et des lignes directrices concernant les urgences oncologiques ont été consultées.

Analyse des données : Les résultats de méta-analyses et d'études cliniques, à répartition aléatoire ou non, concernant l'hypercalcémie, la compression médullaire et les épanchements péricardiques et pleuraux sont analysés. Le traitement de l'hypercalcémie maligne consiste en une hydratation agressive ainsi qu'en l'administration de biphosphonates avec ou sans calcitonine. Les modalités thérapeutiques pouvant être utilisées pour la compression médullaire sont les corticostéroïdes, la radiothérapie et la chirurgie. Le traitement des épanchements péricardiques et pleuraux est actuellement controversé en raison du manque de données probantes. Quelques patients atteints d'épanchements péricardiques pourraient bénéficier de l'administration d'une chimiothérapie locale dans l'espace péricardique. En ce qui a trait aux épanchements pleuraux, le talc est l'agent pour lequel le plus de données probantes sont disponibles. Cet agent pourrait être utilisé pour certains patients sélectionnés.

Conclusion : Le pharmacien d'établissement sera de plus en plus confronté aux urgences oncologiques. Une mise en œuvre rapide des traitements étant primordiale lors d'hypercalcémie, de compression médullaire et chez certains patients atteints d'épanchements péricardiques ou pleuraux malins, le pharmacien a avantage à bien connaître ces pathologies et leur traitement.

Mots clés : urgences oncologiques, hypercalcémie, compression médullaire, épanchements pleuraux, épanchements péricardiques

Introduction

Le cancer est de plus en plus fréquent, et plusieurs patients subiront des complications de cette maladie ou de son traitement¹. Plusieurs situations considérées comme des urgences médicales sont liées soit au cancer lui-même, soit à la chimiothérapie^{1,2}. Les urgences oncologiques peuvent affecter divers organes et être classifiées en désordres métaboliques (hypercalcémie), neurologiques (compression médullaire, augmentation de la pression intracrânienne, convulsions), cardiovasculaires et respiratoires (épanchements pleuraux et péricardiques malins, syndrome de la veine cave supérieure [SVCS]), hématologiques (hyperleucocytose et leucostase) ou effets indésirables de la chimiothérapie (neutropénie fébrile, syndrome de lyse tumorale, diarrhées, vomissements et syndrome coronarien aigu)¹⁻⁵. Le traitement des urgences oncologiques sera abordé en trois parties. La première partie traitera de l'hypercalcémie d'origine tumorale, de la compression médullaire ainsi que des épanchements pleuraux et péricardiques malins. La deuxième partie comprendra une discussion du traitement du SVCS, de l'augmentation de la pression intracrânienne, des convulsions puis de l'hyperleucocytose et de la leucostase. Finalement, un troisième article détaillera le traitement des urgences oncologiques liées à la chimiothérapie.

Pour chaque sujet abordé, une revue de la littérature scientifique a été effectuée avec Pubmed. Les résumés d'articles ont été consultés du plus récent au plus ancien, mais tous les résumés ont été évalués. Les données provenant de lignes directrices émises par des organismes reconnus ont eu plus de poids, les données provenant de méta-analyses viennent ensuite, puis les données provenant d'études à répartition aléatoire. Lorsque de telles études n'étaient pas disponibles, les données provenant d'études sans répartition aléatoire ou de séries de cas ont été prises en compte et rapportées.

Hypercalcémie

L'hypercalcémie est un problème relativement fréquent associé au cancer^{3,6,7}. Dans certains cas, la calcémie est tellement élevée qu'elle menace la vie du patient^{8,9}. Une calcémie normale se situe environ entre 2,0 et 2,5 mmol/L, mais les valeurs limites de la normale peuvent varier selon les laboratoires⁹. Puisque le calcium

Christine Hamel, B.Pharm., M.Sc., est pharmacienne à l'Hôpital Brôme-Missisquoi-Perkins à Cowansville

est un ion très lié aux protéines plasmatiques, il est important de corriger la calcémie selon l'albuminémie à l'aide de la formule suivante : calcium corrigé (mmol/L) = calcium mesuré (mmol/L) + $(0,02 \times [40 - \text{albumine mesurée}] \text{ g/L})$ ^{3,6}. Une hypercalcémie est considérée comme légère lorsque la calcémie corrigée se situe entre 2,6 et 3,0 mmol/L, modérée lorsque la calcémie est entre 3,0 et 3,5 mmol/L et grave lorsque la calcémie s'élève à plus de 3,5 mmol/L³. Notons que le calcium ionisé représente un paramètre plus juste pour le suivi de l'hypercalcémie, étant donné qu'il n'est pas influencé par le niveau d'albumine ou de protéines plasmatiques^{2,3,7}. Malheureusement, la plupart des recommandations concernant le traitement de l'hypercalcémie mentionnent d'utiliser le calcium total corrigé^{3,10}. Certains auteurs recommandent de mesurer le calcium ionisé des patients pour lesquels il existe un doute sur la validité des résultats de calcium total⁷.

Présentation clinique

La gravité de l'hypercalcémie dépend de l'intensité des symptômes, de leur rapidité d'installation ainsi que des fonctions rénales et neurologiques de base du patient³. Ces symptômes sont habituellement non spécifiques et se manifestent par de la léthargie, de la confusion, de l'anorexie, des nausées, de la constipation, de la polyurie et de la polydipsie³. Une hypovolémie est présente dans la plupart des cas en raison des pertes importantes de liquide et de l'incapacité des patients à ingérer des fluides³. Non traitée, l'hypercalcémie peut causer des arythmies, une insuffisance rénale aiguë, des convulsions et peut mener au coma et au décès³.

Incidence

Une hypercalcémie a été rapportée chez 10 à 30 % des patients atteints de cancer à un certain moment au cours de leur maladie^{2,3,8,11}. Il s'agit de la complication métabolique la plus commune, mettant en danger la vie de patients cancéreux¹¹. On l'observe surtout chez les patients souffrant du cancer du poumon, du sein, du rein, de l'endomètre, des ovaires, de la tête et du cou ainsi que chez les patients atteints de myélome multiple, mais elle peut également survenir en présence d'autres types de cancers^{3,11}.

Physiopathologie

Plusieurs mécanismes sont impliqués dans la pathogénèse de l'hypercalcémie d'origine tumorale³. Les trois causes les plus fréquentes sont l'hypercalcémie maligne humorale, la destruction locale des os par les cellules néoplasiques et la production d'analogues de la vitamine D par la tumeur³.

L'hypercalcémie maligne humorale est le mécanisme le plus fréquent^{2,3,7,12}. Cette condition est induite par la production d'un analogue de l'hormone parathyroïdienne (PTH), appelée la protéine, apparentée à l'hor-

mone parathyroïdienne (*parathyroid hormone related protein*, PTHrP)^{3,7}. Cette molécule, similaire à la PTH par sa structure, stimule plusieurs actions de cette dernière molécule, telles la résorption osseuse et la réabsorption rénale tubulaire distale du calcium^{2,4}. Une différence notable entre les deux s'exprime par le fait que la PTHrP serait plutôt un messenger tissulaire local tandis que la PTH agirait majoritairement à distance de son lieu de production¹². On a observé, dans la plupart des cas, un abaissement de la PTH chez les patients ayant de hauts taux de PTHrP, probablement en raison d'un mécanisme de régulation négative^{3,8}. Une surproduction de PTHrP est plus commune en présence de cancers épidermoïdes du poumon et de la tête et du cou, et de cancers du sein, des reins, de la vessie et des ovaires^{2,3}.

La destruction de l'os par des cellules tumorales primaires ou métastatiques survient fréquemment chez les patients atteints de cancer du sein et du poumon, ainsi que chez les patients souffrant de myélome multiple³.

On a démontré une surproduction de plusieurs analogues de la vitamine D par les cellules malignes lors d'hypercalcémie associée à des lymphomes, particulièrement chez les patients atteints de la maladie de Hodgkin³. Une sécrétion ectopique de PTH par la tumeur constitue un mécanisme très rare d'hypercalcémie³.

Diagnostic

Les symptômes d'hypercalcémie étant peu spécifiques, le diagnostic de cette pathologie repose principalement sur les analyses de laboratoire¹³. Chez un patient présentant une association d'hypercalcémie et de niveaux plasmatiques de PTH abaissés (inférieurs à 20 ng/L), on devrait suspecter une hypercalcémie d'origine humorale⁸. Des lésions osseuses lytiques retrouvées à l'imagerie laissent entendre, quant à elles, une hypercalcémie induite par une résorption osseuse³. L'origine de l'hypercalcémie, soit humorale ou en raison de lésions osseuses, n'influence pas le traitement initial². Certains auteurs ont prétendu que l'hypercalcémie humorale serait plus souvent réfractaire aux biphosphonates que celle causée par une atteinte osseuse, ce qui nécessiterait un recours plus fréquent aux agents de deuxième ligne^{6,14}. De plus, les récurrences surviendraient plus rapidement lors de l'administration de biphosphonates à des patients présentant un taux élevé de PTHrP^{6,15}. Ces patients pourraient théoriquement nécessiter des doses plus rapprochées de ces agents^{6,15}. Cette hypothèse devra être évaluée dans un essai clinique avant que des recommandations puissent être émises.

Traitement

Le traitement de l'hypercalcémie dépend de la gravité de cette condition ainsi que de la présence ou non de symptômes^{3,10}. Les patients ayant une calcémie corrigée inférieure à 3,50 mmol/L et étant asymptomatiques

peuvent être traités de manière non urgente tandis que les patients symptomatiques ou pour lesquels la calcémie est supérieure à 3,50 mmol/L nécessitent dans la plupart des cas une thérapie immédiate¹⁶.

Peu importe la gravité de l'hypercalcémie, la première question à aborder avant tout traitement de cette condition est d'ordre éthique^{3,7}. De fait, l'hypercalcémie survient fréquemment lors de cancer avancé, et il peut être acceptable de se limiter à des soins de confort lorsqu'il s'agit de patients ayant un pronostic très réservé, qui ont fait le choix de ne pas être traités^{3,7}.

Le traitement de l'hypercalcémie maligne permettant le maintien le plus long en normocalcémie est le traitement du cancer sous-jacent³. Or, la plupart des patients ne peuvent être initialement traités de manière définitive dès l'apparition des premiers symptômes en raison de l'instabilité de leur état³. Un traitement visant à diminuer le calcium pourrait donc être instauré initialement dans l'objectif d'administrer un traitement antitumoral subséquent à certains patients bénéficiant d'un bon statut de performance, d'une espérance de vie de plusieurs mois et ayant démontré le désir de recevoir de la chimiothérapie³.

Il est primordial d'éliminer toutes les causes médicamenteuses possibles d'hypercalcémie dès l'arrivée du patient (ex. : les diurétiques thiazidiques, les antiacides contenant du calcium, les suppléments de calcium et de vitamine D, les rétinoïdes, les contraceptifs oraux ainsi que le lithium)^{3,7-9}. Les modalités thérapeutiques utilisées pour le traitement de l'hypercalcémie sont présentées au tableau I.

Une hydratation intraveineuse agressive avec du normal salin demeure la première mesure à introduire, étant donné la déplétion volémique rencontrée chez la majorité des patients^{3,10,13}. Il est important d'ajuster la vitesse d'hydratation selon la gravité de l'hypercalcémie et de la déshydratation ainsi qu'en fonction des comorbidités du patient (ex. : insuffisance rénale ou cardiaque)^{3,10,13}. Les diurétiques de l'anse peuvent être utilisés de manière concomitante avec l'hydratation afin d'induire une diurèse forcée chez les patients en surcharge liquidienne et de promouvoir l'excrétion et l'élimination du calcium^{3,13}. L'administration de diurétiques de l'anse ne devrait être entreprise qu'après la réplétion volémique pour éviter d'aggraver la déshydratation et la détérioration des fonctions rénales^{3,6,13}. On devrait surveiller au moins quotidiennement plusieurs paramètres au cours de l'hydratation agressive avec ou sans utilisation de diurétiques, soit le bilan ingesta/excréta, le phosphore, la créatinine, le magnésium, le potassium et le sodium^{3,10,13}.

Par la suite, le traitement standard de l'hypercalcémie d'origine tumorale consiste en l'administration d'un biphosphonate^{3,10}. De fait, la supériorité des biphosphonates en comparaison avec l'hydratation seule a été dé-

montrée dans plusieurs études de phase III^{17,18}. Selon plusieurs experts, le pamidronate constitue l'agent de choix en raison de la supériorité qu'il a démontrée par rapport aux biphosphonates de première génération, comme le clodronate, l'etidronate et l'ibandronate^{16,19-22}. Il est à noter qu'un petit essai clinique comparant l'ibandronate et le pamidronate concluait à une efficacité supérieure de l'ibandronate²³. Par contre, cette étude ne possédait pas la puissance nécessaire pour conclure à la supériorité de l'ibandronate, et ces résultats n'étaient pas reproductibles au cours d'autres essais cliniques²³. Des doses de 60 mg et 90 mg de pamidronate se sont montrées plus efficaces qu'une dose de 30 mg en ce qui a trait à l'atteinte de la normocalcémie²⁴. L'Agence provinciale de lutte contre le cancer de Colombie-Britannique (British Columbia Cancer Agency, BCCA) recommande de réserver la dose de 30 mg aux patients asymptomatiques dont le calcium total corrigé est inférieur à 3 mmol/L¹⁰. L'etidronate et l'ibandronate ne sont plus recommandés dans le traitement de l'hypercalcémie maligne, tandis que le clodronate ne devrait être utilisé qu'en présence de symptômes, pour traiter une hypercalcémie inférieure à 3,5 mmol/L¹⁰. Si aucune réponse n'est obtenue avec cet agent après 48 heures, on devrait avoir recours à du pamidronate ou à de l'acide zolédronique¹⁰.

Deux études à répartition aléatoire récentes concluaient que l'acide zolédronique serait associé à un taux de réponse complète plus élevé et à une durée de réponse plus longue^{11,25}. Cet agent étant beaucoup plus coûteux que le pamidronate, certains cliniciens suggèrent d'utiliser ce dernier en première ligne et de réserver l'acide zolédronique aux cas réfractaires au pamidronate¹⁶. On recommande une dose initiale de 4 mg d'acide zolédronique, étant donné qu'aucune différence significative en ce qui a trait à la réponse complète, n'a été observée pour des doses de 4 et de 8 mg de cet agent lors d'une étude à répartition aléatoire^{10,11}. De plus, la mortalité toutes causes confondues et la toxicité rénale étaient supérieures avec la dose de 8 mg¹¹. Il est à noter que 52 % des patients réfractaires à une dose de 4 mg d'acide zolédronique ou de 90 mg de pamidronate ont obtenu une réponse avec une dose subséquente de 8 mg d'acide zolédronique¹¹. La BCCA ne recommande pas d'utiliser des doses d'acide zolédronique supérieures à 4 mg et propose plutôt d'administrer une seconde fois cet agent à raison de 4 mg après 48 heures si la calcémie n'est pas normalisée à ce moment-là¹⁰.

Le pamidronate serait le biphosphonate de choix pour les patients souffrant d'insuffisance rénale, car il serait sûr pour des concentrations sériques de créatinine allant jusqu'à 440 µmol/L²⁶. Lorsqu'une réponse partielle est obtenue lors de la première administration de biphosphonate, une deuxième dose peut être donnée sept à dix jours plus tard¹⁰. Les biphosphonates devraient alors être administrés tous les 21 à 28 jours pour le maintien de la normocalcémie, tant que l'on n'a pas entrepris un traite-

Tableau I : Traitement de l'hypercalcémie reliée au cancer

Médicament	Mécanisme d'action	Doses	Ajustements posologiques	Délai d'action et efficacité	Durée de la réponse
NaCl 0,9 % ^{10,16}	- Amélioration de la fonction rénale - diminution de la résorption tubulaire de calcium secondaire à la déplétion volémique	500 à 1000 ml dans la première heure, puis 250 à 500 ml/h jusqu'à euvolémie, puis 100-150 ml/h jusqu'à réplétion volémique complète	Ajuster la vitesse d'hydratation en cas d'insuffisance rénale ou cardiaque	Diminution de la calcémie de 0,5 mmol/L, maintien de la calcémie chez 20-30 % des patients lorsqu'elle est utilisée comme seule modalité de traitement	- n. d.
Furosémide ^{6,16}	- Inhibition du transport actif du calcium dans le tubule rénal	20-40 mg par voie intraveineuse deux fois par jour			n. d.
Pamidronate ^{10,16,19,26}	- Pas entièrement élucidé - Diminution de l'activité ostéoclastique par plusieurs mécanismes et par régulation des médiateurs produits par les ostéoblastes	Selon calcémie : 30 à 90 mg par voie intraveineuse dans 250 ml de NaCl 0,9 % en 1 à 4 heures Ca ²⁺ total corrigé ≥ 3,5 mmol/L : 90 mg Ca ²⁺ total corrigé < 3,5 mmol/L avec symptômes : 60-90 mg Ca ²⁺ total corrigé < 3 mmol/L avec symptômes : 30 mg	- Utiliser avec prudence ou utiliser des doses de 30 à 45 mg si créatinine supérieure à 440 µmol/L. Perfuser en 4 heures en cas d'insuffisance rénale	Normocalcémie chez 70-90 % des patients après 48 heures; nadir calcémie : 7 à 10 jours	14 à 28 jours

Tableau I : Traitement de l'hypercalcémie reliée au cancer (suite)

Médicament	Mécanisme d'action	Doses	Ajustements posologiques	Délai d'action et efficacité	Durée de la réponse
Acide zolédronique ^{10,11,25}	- voir pamidronate	Administration par voie intraveineuse dans 100 ml de NaCl 0,9 % en au moins 15 minutes -Traitement initial : 4 mg -Récurrence ou patients réfractaires : 8 mg	Ajustements recommandés par la BCCA selon la clairance à la créatinine : 50 à 60 ml/min : 3,5 mg 40 à 49 ml/min : 3,3 mg 30 à 39 ml/min : 3 mg - Perfusion de 30 minutes en cas d'insuffisance rénale - Ne pas donner de doses subséquentes si créatinine sérique était normale et augmentation $\geq$ 44 μ mol/L ou si créat. sérique de départ > 123 μ mol/L et augmentation $\geq$ 88 μ mol/L	Normocalcémie 87-88 % en 48 à 96 h	32 à 43 jours (Temps médian de rechute : 30 jours vs 17 jours pamidronate)
Clodronate ^{10,16}	- idem pamidronate	- 300 mg par voie intraveineuse une fois par jour jusqu'à 7 jours consécutifs ou 1500 mg par voie intraveineuse dans 500 ml de NaCl 0,9 % en 4 heures	Ajustements recommandés par la BCCA selon la clairance à la créatinine : 50 à 80 ml/min : administrer 75 à 100 % de la dose 12 à 50 ml/min : administrer 50 à 75 % de la dose Cl créat < 12 ml/min : administrer 50 % de la dose	- Normocalcémie chez 80-90 % des patients en 3 à 10 jours	14 jours (vs 28 jours pamidronate)

Tableau I : Traitement de l'hypercalcémie reliée au cancer (suite)

Calcitonine ^{8,10,16,28}	- Inhibition de la résorption osseuse⁷ - Augmentation de l'excrétion rénale de calcium	- 4-8 UI/kg par voie sous-cutanée ou intramusculaire toutes les 12 heures, la dose peut être augmentée jusqu'à 4 à 8 UI/kg toutes les 6 heures après 24 heures de traitement si réponse insatisfaisante	Aucun ajustement recommandé	- Normocalcémie chez 30 % des patients en 24 h, diminution de la calcémie de 0,3-0,5 mmol/L - Début d'action : 2 à 4 h	1 à 2 jours
Nitrate de gallium ^{14,16,29,30}	- Partiellement compris - Inhibition de la résorption osseuse par les ostéoclastes - Inhibition de la réabsorption tubulaire de calcium	200 mg/m ² par voie intraveineuse 1 fois par jour pendant 5 jours	Suspendre si clairance à la créatinine inférieure à 30 ml/min	Normocalcémie atteinte chez 70-80 % des patients en 48 h	Durée médiane normo-calcémie : 7 jours <i>vs</i> 1 jour pamidronate, durée réponse : 10-14 jours
Plicamycine, ^{8,10,16,29,32}	- Blocage de la résorption osseuse par inhibition de la synthèse d'ARN des ostéoclastes	- 25 µg/kg par voie intraveineuse (10-50 µg/kg) dans 1000 ml de NaCl 0,9 % ou de dextrose 5 % en 4 à 6 heures, répéter après 48 heures en cas de non-réponse	Diminuer la dose à 12,5 µg/kg en cas d'insuffisance rénale ou hépatique	- Début d'action : 12 h - Nadir : 48 h	n. d.
Cortico-stéroïdes ^{3,6,8,10}	- Diminution de l'absorption intestinale de calcium - Diminution de la production de calcitriol par les cellules mononucléaires - Effet antitumoral pour certains cancers	- Tumeurs hématologiques : Prednisone 40 à 100 mg/jour - cancer du sein : 30 mg/jour (controversé)		- Début d'action de 3-5 jours	n. d.
Phosphate de sodium PO ^{8,10}	- Diminution de l'absorption intestinale de calcium	0,5-3 g par jour	n. d.	n. d.	n. d.

n. d. : non disponible, UI : unités internationales BCCA : British Columbia Cancer Agency

ment définitif de la tumeur¹⁰. Un essai clinique à répartition aléatoire, comptant 34 patients, comparait une administration de pamidronate toutes les deux semaines avec une administration toutes les trois semaines²⁷. Les auteurs de cet essai ont conclu que l'administration toutes les deux semaines diminuait significativement la récurrence d'hypercalcémie symptomatique et augmentait la survie par rapport à une administration toutes les trois semaines²⁷. Cependant, étant donné le faible nombre de patients ayant participé à l'étude, d'autres études sont nécessaires afin de déterminer l'innocuité de l'administration bimensuelle. La BCCA recommande que le même médicament utilisé initialement soit poursuivi lors de l'obtention d'une réponse au traitement¹⁰.

La calcitonine, utilisée seule, ne produit qu'une diminution modeste de la calcémie²⁸. De plus, une tachyphylaxie à ce médicament se développe en 48 à 72 heures, probablement en raison d'une diminution du nombre de récepteurs à la surface cellulaire^{8,16}. Par contre, il s'agit de la molécule ayant le début d'action le plus rapide²⁸. La calcitonine devrait donc être utilisée en combinaison avec le pamidronate ou l'acide zolédronique pour des patients ayant une hypercalcémie aiguë très grave (calcium total corrigé supérieur à 4,0 mmol/L), en attendant l'effet complet des biphosphonates¹⁰. Elle devrait également être prise en considération pour des patients dont la fonction rénale ne permet pas l'utilisation de biphosphonates^{10,28}. Il est important de noter que la calcitonine par voie intranasale s'avère inefficace lors du traitement de l'hypercalcémie^{16,28}. La calcitonine ne devrait pas être utilisée pendant plus de 48 heures à la fois en raison de la tachyphylaxie rapide^{10,28}.

Le nitrate de gallium pourrait être utile pour les patients souffrant d'une hypercalcémie maligne humorale réfractaire aux biphosphonates^{8,14}. La plupart des auteurs ne recommandent pas cet agent en première ligne, en raison de la complexité de son administration et de ses effets indésirables (toxicité rénale, nausées, vomissements) plus fréquents que ceux des biphosphonates^{29,30}. Il a néanmoins été démontré que le nitrate de gallium était plus efficace que la calcitonine pour le contrôle aigu de l'hypercalcémie maligne³¹. La plicamycine, anciennement nommée mithramycine, est quant à elle une option de dernier recours, en raison de sa toxicité importante (hépatotoxicité, toxicité rénale, nausées, vomissements, effets myélosuppressifs)^{8,29,32}. De plus, des essais cliniques à répartition aléatoire ont démontré une efficacité supérieure du pamidronate par rapport à la plicamycine en ce qui a trait à l'atteinte de la normocalcémie et au maintien de celle-ci^{33,34}. La plicamycine ne devrait être envisagée que pour les patients ne répondant pas aux autres modalités thérapeutiques¹⁰. Le nitrate de gallium et la plicamycine ne sont pas commercialisés au Canada.

Les corticostéroïdes, utilisés en concomitance avec des biphosphonates, pourraient permettre de traiter

l'hypercalcémie ou de maintenir la normocalcémie des patients atteints de tumeurs produisant des analogues du calcitriol, comme le myélome multiple ainsi que certains lymphomes et leucémies^{2,3,6,13}. Une étude a démontré une diminution plus importante de la calcémie lorsque la prednisolone était combinée à l'hydratation et au furosémide, en comparaison avec l'hydratation et le furosémide seuls, chez des patientes atteintes de cancer du sein métastatique³². L'utilisation des corticostéroïdes pour le traitement de l'hypercalcémie chez les patientes souffrant de cancer du sein est controversée, étant donné la pauvreté des données probantes^{3,10}. Les corticostéroïdes ayant une toxicité importante à long terme, ces agents ne devraient être utilisés que temporairement et à la dose minimale efficace^{3,10}. Le phosphate de sodium par voie orale ne devrait être utilisé que pour les patients ayant un phosphate sérique égal ou inférieur à la limite inférieure de la normale³. Il ne devrait en aucun cas être administré par voie intraveineuse étant donné le risque de précipitation phosphocalcique dans les organes³. De plus, il est strictement contre-indiqué lors d'hyperphosphatémie ou d'hyperuricémie³. La chloroquine pourrait diminuer les niveaux sériques de 1,25-(OH)₂-vitamine D et a été rarement utilisée pour des patients réfractaires aux corticostéroïdes ou ne pouvant en recevoir^{6,8}. Cependant, le manque de données probantes ne permet pas, pour le moment, de recommander cette molécule dans le traitement de l'hypercalcémie^{6,8}.

L'hémodialyse représente une stratégie efficace pour les patients souffrant de maladies cardiaques ou rénales substantielles, qui ne peuvent tolérer de grandes quantités de liquides ou l'administration de biphosphonates³.

Pronostic

L'hypercalcémie maligne est souvent le signe d'un mauvais pronostic, particulièrement lorsque les niveaux de PTHrP sont élevés de manière concomitante³. La survie médiane rapportée pour cette condition ne serait que de six semaines^{10,13}. De fait, le taux de mortalité à un mois s'élève à 50 % lors du diagnostic d'une hypercalcémie⁷. Cependant, le traitement de l'hypercalcémie pourrait permettre de fournir le temps nécessaire à un traitement plus définitif³.

Lors d'hypercalcémie, des soins de confort sont appropriés chez certains patients très hypothéqués et ne désirant pas de traitement actif^{3,7}. Lorsque la décision est prise de traiter l'hypercalcémie, en raison de sa gravité ou de la présence de symptômes, la mesure initiale à instaurer est une hydratation agressive^{3,10,13}. Des diurétiques ne devraient être administrés que lorsque la réplétion volémique est adéquate^{3,6,13}. Un biphosphonate devrait également être administré à la plupart des patients^{3,10}. Le pamidronate est l'agent de choix pour plusieurs cliniciens, étant donné son faible coût et des données probantes plus étayées portant sur les patients souffrant

d'insuffisance rénale¹⁰. La calcitonine devrait être administrée en concomitance avec un biphosphonate lors d'hypercalcémie très grave, mais pour un maximum de 48 heures à la fois en raison de la tachyphylaxie rapide¹⁰. Certains patients souffrant de myélome multiple, de lymphomes, de leucémies ou de cancer du sein peuvent bénéficier de corticostéroïdes^{3,13}. Le nitrate de gallium et la plicamycine ne devraient être utilisés qu'en dernier recours et ne sont pas commercialisés au Canada¹⁰.

Compression médullaire

La compression médullaire survient lorsqu'une tumeur primaire ou métastatique envahit l'espace épidural ou la moelle elle-même et que cette dernière est comprimée sur n'importe quelle partie de la colonne vertébrale⁴. Il s'agit d'une urgence médicale, car si une intervention n'est pas rapidement entreprise, une paralysie ou une incontinence urinaire ou fécale permanentes peuvent survenir⁴.

Présentation clinique

La douleur dorsale est le symptôme le plus précoce et le plus fréquent de la compression médullaire et affecte jusqu'à 95 % des patients^{2,4,36}. Des signes et symptômes neurologiques sont également présents chez 50 à 85 % des patients lors du diagnostic^{4,36}. Ils consistent en une faiblesse modérée à importante des membres inférieurs ou supérieurs et une perte de sensation localisée^{4,36}. L'apparition de ces symptômes peut être graduelle ou soudaine^{4,36}. Des symptômes de dysfonction du système nerveux autonome, comme la rétention urinaire et l'incontinence fécale, affectent 50 à 60 % des patients lors de la première consultation médicale⁴.

Incidence

L'incidence exacte de la compression médullaire est inconnue, mais certains auteurs rapportent qu'environ 5 % des patients cancéreux en vie souffriraient de cette condition et qu'un autre 5 à 20 % serait découvert à l'autopsie^{4,36,37}. La compression médullaire constitue le premier symptôme de cancer chez approximativement 20 % des patients, et il s'agit de la seconde complication neurologique du cancer en termes de fréquence^{2,4,36}. Plus de 60 % des cas de compression sont dus à des cancers du sein, de la prostate ou du poumon^{2,4}.

Physiopathologie

La moelle est comprimée majoritairement de deux manières, la plus commune étant la dispersion métastatique sur un corps vertébral par voie hématogène^{2,4}. La croissance de la tumeur dans l'os et dans l'espace épidural entraîne subséquemment une compression secondaire de la moelle⁴. L'autre façon dont la moelle peut être affectée, survenant dans environ 15 % des cas, est la croissance d'une tumeur paravertébrale directement

dans le canal de la colonne dans un foramen intervertébral et causant une compression directe^{2,4}.

Au début du processus, la compression cause un œdème de la moelle, ce qui provoque une entrave à la circulation vasculaire². Si la situation n'est pas rapidement corrigée, un infarctus médullaire peut s'ensuivre en raison d'une altération du débit sanguin artériel à la moelle, ce qui cause des dommages irréversibles².

Diagnostic

Toute mention de douleur au dos de la part d'un patient atteint de cancer nécessite une investigation approfondie afin d'éliminer le diagnostic de compression médullaire^{4,38}. Bien que la radiographie puisse détecter certains cas de compression, l'outil diagnostique de choix demeure l'imagerie par résonance magnétique (IRM)^{2,38}. Certains patients sélectionnés peuvent bénéficier d'une angiographie ou d'une myélographie, mais ces technologies ne sont pas disponibles dans tous les établissements^{37,39}. Il est nécessaire d'évaluer plusieurs autres causes de douleurs dorsales chez les patients cancéreux, comme les abcès épiduraux, les myélopathies secondaires à la radiothérapie et les maux de dos bénins⁴.

Traitement

Trois modalités sont maintenant utilisées dans le traitement des compressions médullaires, soit les corticostéroïdes, la radiothérapie et la chirurgie⁴. Les objectifs de traitement sont la réduction de la douleur, le maintien ou la récupération des capacités fonctionnelles ainsi que le maintien ou l'amélioration de la qualité de vie⁴.

Le traitement initial urgent de la compression médullaire consiste en l'administration par voie intraveineuse de corticostéroïdes afin de soulager l'œdème et la douleur⁴. Un traitement plus définitif devrait être entrepris par la suite, idéalement dans les 24 heures qui suivent le diagnostic de compression médullaire, à l'aide de la chirurgie, de la radiothérapie, de la chimiothérapie ou d'une combinaison de ces modalités^{4,37}. Une thérapie de soutien est également nécessaire dans la plupart des cas⁴⁰.

Plusieurs auteurs mentionnent qu'on devrait entreprendre l'administration d'un corticostéroïde dès qu'on suspecte une compression médullaire, à moins que le patient ne présente une contre-indication aux agents de cette classe thérapeutique^{2,38}. De fait, ces agents diminueraient la pression exercée sur la colonne vertébrale en diminuant l'œdème péritumoral, et une amélioration symptomatique transitoire est observable chez la majorité des patients à la suite de leur administration². Cependant, peu d'études prospectives ont évalué leur efficacité³⁸. Une petite étude à répartition aléatoire comparant la radiothérapie seule avec une combinaison de radiothérapie et de hautes doses de corticostéroïdes (dose de charge de dexaméthasone de 96 mg par voie intravei-

neuse, suivie de 96 mg par jour pendant trois jours, puis sevrage sur dix jours) a démontré une amélioration significative du statut ambulatoire des patients à six mois avec l'association radiothérapie-corticostéroïdes⁴¹. Il est à noter que la survie médiane n'était cependant pas différente entre les deux groupes⁴¹. D'un autre côté, une méta-analyse Cochrane récente concluait que les données actuellement disponibles étaient insuffisantes pour confirmer le rôle des corticostéroïdes et la dose optimale à utiliser dans le traitement de la compression médullaire⁴². Cette méta-analyse est cependant controversée étant donné l'hétérogénéité des études qu'elle évalue⁴.

Les études effectuées jusqu'à maintenant permettent difficilement de déterminer les catégories de patients bénéficiant le plus des corticostéroïdes^{4,37}. Par contre, plusieurs auteurs s'entendent sur le fait que les corticostéroïdes sont contre-indiqués pour les jeunes patients, dont la masse n'a pas encore été diagnostiquée, car ces agents peuvent avoir un effet oncolytique sur certains lymphomes et thymomes, ce qui peut retarder le diagnostic final³⁷. Certains auteurs prétendent que les corticostéroïdes ne sont peut-être pas nécessaires pour les patients bénéficiant d'un bon statut fonctionnel et moteur avant la radiothérapie, mais il ne s'agit pas d'un standard de pratique, et plusieurs cliniciens préfèrent administrer ces agents dès qu'un diagnostic de compression médullaire est posé^{36,37,42}. Finalement, certains experts considèrent que les corticostéroïdes devraient être utilisés pour tous les patients symptomatiques ou présentant une altération de leur statut fonctionnel ou moteur au moment du diagnostic^{36,38}.

Une controverse existe en ce qui a trait à la dose optimale de corticostéroïdes à utiliser². Seules de hautes doses de corticostéroïdes, combinées à de la radiothérapie, ont démontré des bienfaits cliniques comparativement à la radiothérapie seule dans une unique étude à répartition aléatoire⁴¹. Par contre, lors d'une petite étude à répartition aléatoire évaluant de hautes doses (96 mg par jour) et des doses modérées (16 mg par jour) de dexaméthasone, aucune différence significative n'a été observée en ce qui a trait au statut neurologique⁴³. De plus, une incidence d'infections plus élevée a été observée dans le groupe recevant 96 mg par jour⁴³. Cependant, il s'agissait d'une petite étude ne possédant pas la puissance nécessaire pour établir l'équivalence entre les deux traitements³⁷. D'autres auteurs ont comparé l'effet d'une haute dose de charge de dexaméthasone (100 mg) à celui d'une dose conventionnelle (10 mg), tous les patients recevant par la suite 16 mg par jour⁴⁴. Encore une fois, aucune différence de statut neurologique n'a été notée⁴⁴. En l'absence de consensus, il est difficile de faire des recommandations générales. Le choix de la dose de corticostéroïdes devrait tenir compte des comorbidités et de l'espérance de vie des patients, de même que des bienfaits espérés et des risques pouvant être causés par les corticostéroïdes^{2,3,38,41,43,44}.

Une chirurgie de décompression ou une résection de la tumeur envahissant la moelle peuvent être effectuées chez certains patients sélectionnés ayant une espérance de vie supérieure à trois mois lorsque ces options sont possibles et que les avantages surpassent les risques^{38,39}. Un essai clinique à répartition aléatoire a démontré que l'âge constitue un facteur important lors de la décision de procéder ou non à une chirurgie⁴⁵. De fait, les résultats thérapeutiques obtenus par la chirurgie n'étaient statistiquement pas significativement différents de ceux obtenus par la radiothérapie palliative chez les patients âgés de 65 ans ou plus⁴⁵. La chirurgie est le plus souvent combinée à de la radiothérapie, bien que l'efficacité de cette dernière, en tant que traitement adjuvant, ne soit pas encore clairement démontrée³⁹. De plus en plus d'études démontrent une supériorité de la chirurgie associée à la radiothérapie par rapport à la radiothérapie seule, en ce qui a trait au maintien et au regain de la capacité de marcher, au statut fonctionnel, ainsi qu'à la survie globale^{36,37}. Une méta-analyse incluant 24 études concluait que les patients capables de se déplacer avaient 1,3 fois plus de chances de conserver cette capacité avec la chirurgie qu'avec la radiothérapie, tandis que les patients incapables de se déplacer lors du diagnostic avaient deux fois plus de chances de recouvrer leurs capacités ambulatories⁴⁶. Néanmoins, la chirurgie comporte un risque de mortalité et de morbidité pouvant s'élever respectivement jusqu'à 13 et 54 %³⁷.

On devrait envisager la radiothérapie palliative pour la plupart des patients pour lesquels une chirurgie de décompression est impossible^{2,38}. Peu d'études à répartition aléatoire ont comparé l'efficacité de la radiothérapie à un traitement de soutien, mais ce dernier est le traitement standard de la compression médullaire pratiqué depuis les années 1950^{2,36}. Les résultats thérapeutiques dépendent en grande partie de l'histologie tumorale, les tumeurs les plus radiosensibles (myélome multiple, tumeurs des cellules germinales, lymphomes, cancer du poumon à petites cellules) présentant les meilleures réponses³⁶. Les résultats sont également meilleurs en l'absence de compression osseuse et chez les patients capables de se déplacer avant le début du traitement^{36,37}.

La chimiothérapie tient peu de place dans le traitement aigu de la compression médullaire, même en présence de tumeurs chimiosensibles, car la réponse de celles-ci est trop lente et imprévisible dans la plupart des cas³⁶. Cette modalité thérapeutique peut être efficace, en association avec la radiothérapie, pour les patients atteints de lymphomes (Hodgkinien et non Hodgkinien), de neuroblastome ou de cancer des cellules germinales ou du sein³⁶. Elle est surtout utilisée lors de compression récurrente chez les patients ayant déjà été irradiés et n'étant pas de bons candidats pour la chirurgie³⁶.

Le traitement de soutien vise à soulager les divers symptômes ressentis par le patient souffrant de com-

pression médullaire⁴⁰. Habituellement, les corticostéroïdes ne soulagent pas complètement la douleur, et l'administration d'analgésiques opiacés et de coanalgésiques devrait être prise en considération⁴⁰. Les patients atteints de compression médullaire étaient souvent confinés au repos complet dans le passé, par crainte d'une détérioration de la fonction neurologique causée par la mobilisation⁴⁰. La plupart des patients sont actuellement encouragés à se mobiliser le plus tôt possible afin de faciliter leur réhabilitation, une exception notable étant les patients pour lesquels une instabilité de la colonne vertébrale est détectée à l'IRM⁴⁰. Ces patients devraient être référés de manière urgente à un neurochirurgien et un orthopédiste, et une prophylaxie antithrombotique (héparine non fractionnée, héparine de faible poids moléculaire) devrait être instaurée en raison de l'immobilisation prolongée probable et de l'état d'hypercoagulabilité associée au cancer⁴⁰. En prévention des thromboses veineuses, les patients pour lesquels une anticoagulation est contre-indiquée devraient utiliser une compression veineuse pneumatique ou des bas de compression⁴⁷. Les patients souffrant de rétention urinaire nécessiteront souvent un cathétérisme vésical⁴⁰. La constipation devrait être traitée à l'aide d'un régime agressif, puisqu'un risque d'iléus et de perforation abdominale accompagne la compression médullaire⁴⁰. Puisque plusieurs patients cancéreux sont dénutris ou déshydratés, on devrait procéder à une évaluation du statut nutritionnel et de l'hydratation au moment du diagnostic⁴⁰.

Peu importe le traitement définitif choisi, un suivi étroit des patients atteints de compression médullaire est très important, car la maladie de plusieurs patients progresse malgré un traitement initial efficace, et ils nécessitent alors une autre intervention³⁷. Le taux de récurrence de compression médullaire varie entre 7 et 14 %³¹. Si le site de récurrence est à l'extérieur du champ de radiation antérieur, les mêmes options thérapeutiques que pour l'épisode initial sont disponibles³⁶. Si la récurrence survient dans le même champ de radiothérapie que l'épisode initial, une chirurgie agressive devrait être prise en compte pour les patients ayant une espérance de vie plus longue³⁶. Une irradiation additionnelle dans un champ déjà exposé pourrait augmenter le risque de myélopathie induite par la radiothérapie, et il faudrait peser les risques et les bienfaits de cette modalité thérapeutique³⁶. Certains auteurs avancent que les biphosphonates pourraient diminuer la fréquence de compression médullaire et qu'ils pourraient être utilisés en prévention de récurrences futures, bien que leur efficacité dans ce contexte ne soit actuellement pas démontrée de manière concluante³⁶.

Pronostic

La reconnaissance rapide des symptômes de compression médullaire est essentielle à l'atteinte de bons résul-

tats thérapeutiques⁴. En effet, 75 à 100 % des patients qui sont mobiles avant le diagnostic le resteront après le traitement tandis que seulement 15 à 30 % de ceux dont la condition a progressé jusqu'à la paralysie recouvreront leur capacité de marcher⁴. La compression médullaire est, dans la majorité des cas, un signe de maladie avancée, et le pronostic est plutôt pauvre, la survie médiane des patients atteints de cette condition étant de 3 à 6 mois^{36,40}.

Les trois modalités thérapeutiques de la compression médullaire sont les corticostéroïdes, la radiothérapie et la chirurgie^{4,36}. Les doses de corticostéroïdes à administrer sont controversées^{4,36,38}. La chirurgie n'est envisagée que pour certains patients sélectionnés. On dispose de peu de données probantes concernant l'efficacité de la radiothérapie dans cette pathologie³⁶.

Épanchements péricardiques malins

Les épanchements péricardiques malins consistent en une accumulation de liquide dans la cavité péricardique, ce qui peut conduire à une tamponnade cardiaque^{5,48-50}. Cette condition constitue une urgence médicale étant donné que la tamponnade causée par les épanchements péricardiques est la cause de mortalité de 85 % des patients asymptomatiques et que certains patients souffrant de cancers curables peuvent succomber à des épanchements dans le péricarde non diagnostiqués⁵.

Présentation clinique

La dyspnée, particulièrement à l'effort, est le symptôme le plus commun d'épanchement péricardique à la présentation⁵. D'autres symptômes rencontrés sont la fatigue, des étourdissements, de la tachycardie, de la toux, de la dysphagie ainsi qu'une douleur thoracique rétrosternale⁵.

Incidence

L'incidence exacte des épanchements péricardiques d'origine tumorale est inconnue, puisque cette pathologie est souvent sous-diagnostiquée⁵. Certains auteurs rapportent que des effusions du péricarde sont retrouvées à l'autopsie chez 10 à 30 % des patients atteints de cancer^{5,48,51,52}. Les cancers le plus souvent associés à cette condition sont les cancers du poumon, du sein, de l'estomac, de la prostate, du rein et des ovaires, les mésothéliomes, les mélanomes ainsi que certains sarcomes, lymphomes et leucémies^{5,48,53}. Certains agents de chimiothérapie, particulièrement les anthracyclines, et la radiothérapie thoracique peuvent également causer des épanchements péricardiques⁵.

Physiopathologie

Les épanchements péricardiques seraient causés par une accumulation rapide de liquide dans la cavité péri-

cardique⁵. L'accumulation de liquide dans le péricarde causerait une compression progressive des quatre chambres du cœur, ce qui provoquerait d'abord une diminution du remplissage cardiaque puis une diminution de la capacité de pompage du cœur, ce qui entraîne finalement la tamponnade cardiaque⁵.

Diagnostic

L'échographie cardiaque en deux dimensions constitue l'outil privilégié pour le diagnostic des épanchements péricardiques malins⁵. La radiographie thoracique ou l'ECG pourraient être utiles pour certains patients en permettant de détecter des anomalies⁵. Néanmoins, souvent l'ECG ne révèle pas les changements de manière spécifique⁵.

Traitement

L'objectif immédiat du traitement des épanchements péricardiques consiste à retirer le plus rapidement possible le fluide présent afin de renverser l'instabilité hémodynamique⁵. La péricardiocentèse, qui consiste en une ponction du péricarde dans le but d'en évacuer rapidement l'épanchement, constitue la procédure d'urgence privilégiée afin de soulager la tamponnade aiguë⁵⁴. Elle est d'ailleurs souvent utilisée seule chez les patients en fin de vie⁵⁴. Cependant, la péricardiocentèse en monothérapie est associée à un taux élevé de récurrence précoce, pouvant aller jusqu'à 60 %^{48,54}.

Chez les patients atteints d'épanchements péricardiques avec une espérance de vie supérieure à un à trois mois, une thérapie séquentielle plus agressive à l'aide de méthodes chirurgicales plus invasives, de thérapie sclérosante, de chimiothérapie locale ou de radiothérapie est parfois nécessaire⁵⁴⁻⁵⁶. La thérapie sclérosante consiste en l'application d'une substance chimique dans le péricarde à la suite du drainage initial des fluides, tandis que la chimiothérapie locale représente l'administration d'un agent antinéoplasique aux mêmes endroits^{48-52,57}. Ces deux méthodes entraînent une fibrose du péricarde, empêchant les liquides de se réaccumuler⁵⁵. La chimiothérapie locale aurait l'avantage théorique supplémentaire de permettre un contrôle local de la maladie par un effet tumoricide direct lié à un faible risque d'effets indésirables systémiques^{48,58}. Il est cependant à noter que tant la sclérothérapie que la chimiothérapie locale sont associées à des douleurs thoraciques importantes⁵. Le traitement définitif à favoriser n'est actuellement pas défini clairement en raison du manque de données probantes concernant la prévention des récurrences ou l'amélioration de la survie obtenues avec les diverses modalités^{48,54}. Pour le traitement des épanchements péricardiques, l'utilisation de thérapies sclérosantes (tétracycline, doxycycline, minocycline, talc) ou de chimiothérapies locales n'a en effet pas encore démontré sa supériorité par rapport au drainage prolongé par cathéter seul⁵. Les

agents antinéoplasiques ayant été évalués dans le traitement local des épanchements péricardiques, soit l'aclarubicine, la bléomycine, la carboplatine, la cisplatine, la mitoxantrone et le thiotépa, sont présentés au tableau II^{48-52,56,57}. Malheureusement, la plupart des études évaluant ces agents sont de faible envergure et n'ont aucun groupe de comparaison, il est donc difficile d'en tirer des recommandations cliniques claires. La seule étude à répartition aléatoire évaluant la bléomycine par rapport au drainage seul n'a démontré que de modestes bienfaits⁵¹. Cependant, les patients souffrant d'épanchements péricardiques ayant souvent une espérance de vie limitée, cette modalité thérapeutique peut être utilisée pour certains patients sélectionnés afin de prévenir les récurrences et d'améliorer leur qualité de vie⁵. En ce qui a trait au choix de l'agent à utiliser, plusieurs cliniciens préfèrent utiliser des agents antinéoplasiques plutôt que des agents sclérosants seuls en raison de l'effet antitumoral local théorique⁵⁹. Les antinéoplasiques qui semblent le plus se démarquer jusqu'à maintenant sont la bléomycine et le thiotépa^{48,59}. Ce dernier agent vient cependant d'être retiré du marché canadien.

Les méthodes chirurgicales plus invasives devraient être réservées aux quelques patients bénéficiant d'un bon statut de performance, avec une espérance de vie supérieure à trois mois et subissant une récurrence de leur épanchement ainsi qu'aux patients souffrant de péricardite constrictive induite par la radiothérapie si les bienfaits supposés de la chirurgie sont supérieurs aux risques encourus⁵. On devrait éviter d'avoir recours à la chirurgie dans la plupart des cas de patients souffrant de cachexie, de fibrillation auriculaire ou de maladies coronariennes athérosclérotiques en raison du risque opératoire très élevé⁵.

Pronostic

Le pronostic des patients souffrant d'épanchements péricardiques malins est très pauvre, puisque même le meilleur traitement possible pour des tumeurs répondant bien n'est associé qu'avec une survie d'environ un an, car cette condition est souvent le signe d'une maladie avancée⁵⁴. Bien que la survie de certains patients puisse être plus longue, le développement d'un épanchement péricardique a été associé à une survie médiane d'environ deux à quatre mois⁶⁰.

Peu d'études prospectives sont disponibles pour aider à la détermination de la modalité thérapeutique optimale des épanchements péricardiques malins⁵. La chimiothérapie locale pourrait être envisagée pour certains patients tandis que la chirurgie n'est praticable que pour quelques patients⁵.

Épanchements pleuraux malins

Les épanchements pleuraux malins consistent en une accumulation de liquide dans la cavité pleurale pouvant

Tableau II : Antinéoplasiques évalués dans le traitement des épanchements péricardiques malins

Médicament administré par voie intrapéricardique	Doses (nombre de patients étudiés [n])	Groupe comparatif	Efficacité	Commentaires
Aclarubicin ⁵⁷	15 mg dans 20 ml NaCl 0,9 % (n = 5)	Aucun	- 40 % RC	- Patients avec tamponnade cardiaque non disponible au Canada
Bléomycine ^{49,51}	15 mg puis 10 mg toutes les 48 heures jusqu'au retrait du tube (n = 38)	Drainage péricardique par cathéter ou chirurgie seul (n = 42)	SM 119 jours avec bléomycine vs 79 jours drainage seul, NS - Survie sans récurrences à 2 mois : 46 % bléo vs 29 % (p = 0,086)	- Étude à répartition aléatoire - Patients avec CP - Toxicité : NS entre les groupes
	10 mg, dose répétée après 5 jours si impossible de retirer cathéter (n = 22)	Aucun	- Taux de contrôle de l'effusion péricardique = 95 % $\pm$ 0,09 % (IC : 95 %) - Survie médiane 125,3 jours (17,9 semaines)	- Étude de phase II - Patients avec CPNPC
Carboplatin ⁵⁰	300 mg avec 100 mg lidocaïne dans 50 ml NaCl 0,9 % pendant 40 minutes, dose répétée après 5 jours si impossible de retirer cathéter (n = 10)	Aucun	- 80 % RC - SM = 69 jours	- Patients avec CPNPC
Cisplatine ⁵²	A : 10 mg dans 20 ml NaCl 0,9 % en 5 minutes pour 5 jours consécutifs (n = 39) B : 50 mg dans 100 ml NaCl 0,9 % en 30 minutes (n = 6) C : 20 mg dans 40 ml NaCl 0,9 % IPC en 10 minutes pendant 5 jours consécutifs (n = 1)	Aucun	- 89 % RC avec une seule dose - Survie de plus de 30 jours chez 82,6 % - SM patients survivant plus de 30 jours : 102,5 jours	- Patients avec épanchement péricardique récurrent et tamponnade cardiaque - Fibrillation auriculaire : 15,2 % - Haute efficacité (93,5 %) patients avec CPNPC
Mitoxantrone ⁵⁶	10 mg (n = 5)	Aucun	- 2 patients RC, 1 patient RP et 2 patients PM	- Patients avec cancer du sein et ovaire
Thiotépa ⁴⁸	15 mg jours 1, 3 et 5 (et 30 mg hydrocortisone, n = 33)	Aucun	- Récurrences : 9,1 % durant le 1 ^{er} mois - SM : 115 jours population globale, 272 jours patients avec cancer du sein	

CP : cancer du poumon; CPNPC : cancer du poumon non à petites cellules; IC : intervalle de confiance; NS : non significatif; PM : progression de la maladie; RC : réponse complète; RP : réponse partielle; SM : survie médiane

entraîner une dépression respiratoire^{5,55,61}. Cette condition est le plus souvent le signe d'une maladie avancée, et le traitement est palliatif dans la majorité des cas^{55,62}. Par contre, les épanchements pleuraux peuvent parfois être considérés comme une urgence médicale, car ils peuvent causer une morbidité importante chez les patients qui en souffrent^{60,63}.

Présentation clinique

Les principaux symptômes liés aux épanchements pleuraux malins sont non spécifiques et comprennent la dyspnée, la toux et de la douleur thoracique^{55,64,65}.

Incidence

À l'instar des épanchements péricardiques, l'incidence exacte d'épanchements pleuraux d'origine tumorale est inconnue, mais elle pourrait atteindre 50 %^{5,61}. Les cancers pouvant causer cette pathologie sont les mêmes que pour les épanchements péricardiques, à l'exception des tumeurs cardiaques primaires^{55,66}.

Physiopathologie

Les épanchements pleuraux seraient causés par une accumulation rapide de liquide lymphatique dans la cavité pleurale, ce qui entraînerait une détresse respiratoire par diminution de l'amplitude pulmonaire^{55,60,67}.

Diagnostic

Bien que certaines techniques d'imagerie, comme la tomodensitométrie, pourraient être utiles dans le diagnostic des épanchements pleuraux malins ; la méthode de choix demeure une analyse cytologique du liquide pleural obtenu lors d'une ponction^{55,66}.

Traitement

Le traitement des épanchements pleuraux est presque toujours palliatif, et l'objectif principal demeure l'amélioration des symptômes et de la qualité de vie du patient⁶¹. On recommande une observation soutenue des patients asymptomatiques pour lesquels le cancer en cause est connu⁶⁸. La thoracocentèse désigne la ponction de la paroi du thorax afin d'évacuer une accumulation de liquide entre les deux plèvres^{55,60}. Les taux de récurrence observés avec cette méthode sont de 90 % à 100 % durant les 30 premiers jours, et celle-ci n'a pas démontré, une amélioration de la survie jusqu'à maintenant^{55,66}. La thoracocentèse devrait donc être réservée aux patients ayant une espérance de vie entre un et trois mois et une accumulation lente (sur plus de 30 jours) des liquides^{60,66}.

Chez certains patients atteints d'épanchement pleuraux avec une espérance de vie supérieure à un à trois mois, une thérapie séquentielle plus agressive à l'aide d'un drainage prolongé avec un cathéter, de méthodes chirurgicales plus invasives, d'une thérapie sclérosante,

d'une chimiothérapie locale ou d'une radiothérapie est parfois nécessaire^{54,55,60}. À l'instar des épanchements péricardiques, le traitement définitif des épanchements pleuraux à favoriser est inconnu à ce jour en raison de l'absence de données probantes démontrant une amélioration de la survie ou une diminution des récurrences pour une modalité comparativement aux autres^{48,54,61,69}. La plupart des patients parviennent à un soulagement de leurs symptômes avec un drainage à l'aide de cathéter seul^{61,70}. Le drainage prolongé par cathéter devrait donc être utilisé chez tous les patients dont l'espérance de vie varie d'un à trois mois et qui désirent être traités à domicile^{5,61}. Plusieurs agents sclérosants ayant été évalués en ce qui a trait aux épanchements pleuraux, dont la doxycycline, la méthylprednisolone, la minocycline, la tétracycline et le talc, sont présentés au tableau III^{61,65,71-73}. Les antinéoplasiques et cytokines pour lesquels des études cliniques ont été effectuées sont la bléomycine, la cisplatine seule ou en combinaison avec le fluorouracile ou la cytarabine, la doxorubicine, l'interféron alpha, l'interleukine-2, la mitomycine C, la mitoxantrone et le paclitaxel^{61-64,67,69,74-79}. Encore une fois, il s'agit, pour la majorité, de petites études n'ayant aucun groupe comparatif⁶¹. Des revues systématiques n'ont pas réussi à détecter une amélioration de la survie ou une diminution des récurrences avec la chimiothérapie locale par rapport aux agents sclérosants⁷⁰⁻⁷². De plus, le talc est actuellement la molécule pour laquelle le plus de données probantes sont disponibles⁷⁰⁻⁷². C'est pourquoi des experts favorisent celui-ci pour certains patients sélectionnés ne répondant pas au drainage par cathéter seul^{60,72}.

Il existe présentement une controverse concernant la formulation de talc à utiliser⁷⁰⁻⁷². D'une part, certains auteurs recommandent d'utiliser du talc mélangé à de l'eau, car le talc sous forme de poudre pourrait être à l'origine de cas de syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA)⁷¹. D'autre part, la poudre de talc seule serait plus efficace en raison d'une meilleure répartition dans l'espace pleural par rapport au mélange avec de l'eau⁷¹. Une étude (sans répartition aléatoire) comparant les deux formulations ayant démontré une supériorité du talc sous forme de poudre chez des patients atteints de cancer du poumon et du sein par rapport au mélange avec de l'eau, certains experts recommandent cette formule (taux de symphyse pleurale prolongée respectivement de 82 % et de 62 %)^{5,80}. Cependant, cette étude est contestée étant donné que les groupes n'étaient pas égaux en ce qui a trait au statut de performance au départ^{61,80}. L'étude de Dresler et coll. (sans répartition aléatoire) concluait quant à elle à l'équivalence des deux formules, mais le taux d'abandon s'élevant à 44 % a entravé l'analyse des résultats thérapeutiques obtenus⁸¹. En l'absence de données probantes concluantes et pour des raisons pratiques, plusieurs cliniciens préfèrent le talc mélangé avec de l'eau, qui est moins volatil⁷². De plus, le mélange de talc dans l'eau peut être administré dans la chambre du

Tableau III : Médicaments évalués dans le traitement des épanchements pleuraux malins

Médicament administré par voie intrapéricardique	Doses (nombre de patients étudiés [n])	Groupe comparatif	Efficacité	Commentaires
Agents sclérosants				
Doxycycline ⁷⁴	500 mg (n = 60)	Aucun	- RC : 72 %	- Revue - besoin de doses multiples disponibles par le PAS
Méthylprednisolone (MP) ⁶⁵	160 mg (8 ml) (n = 33)	8 ml NaCl 0,9 % (placebo, n = 34)	- récurrence à 6 semaines : 50 % MP et 56 % placebo (NS)	- Étude à répartition aléatoire - Pas de bienfaits cliniques observés
Minocycline ⁷⁴	300 mg (n = 7)	Aucun	- RC : 86 %	- Revue
Talc ^{71,74}	3-4,5 g (n = 360)	Aucun	- Pleurodèse immédiate : 90,2 % - SM : 6,4 mois - Récurrences : 7,9 % entre 2 et 45 mois	- Revue - SM répondeurs à la thérapie initiale <i>vs</i> non-répondeurs : 7,6 mois <i>vs</i> 2,6 mois (p < 0,001)
Tétracycline ⁷⁴	2,5-10 g IP (n = 165)	Aucun	- RC : 93 %	- Revue
	500 mg ou 20 mg/kg (n = 359)	Aucun	- RC : 67 %	- Revue
Antinéoplasiques et cytokines				
Bléomycine ^{64,74}	60 UI (n = 44)	Tétracycline g (n = 41)	- Taux de récurrence à 30 jours : 36 % bléo <i>vs</i> 67 % tétra (p = 0,023) - Taux de récurrence à 90 jours : 30 % bléo <i>vs</i> 53 % tétra (p = 0,047)	- Étude à répartition aléatoire - Toxicité similaire dans les 2 groupes
	15-240 UI (199)	Aucun	- RC : 54 %	- Revue
Cisplatine ⁶⁹	n. d.	OK-432 (dérivé de streptocoque) ou combinaison cisplatine + OK432	- Récurrence à 180 jours : 64,7 % cisplatine, 52,9 % OK432 et 13,3 % combinaison (p = 0,01) combinaison <i>vs</i> autres groupes	- Étude à répartition aléatoire (n = 49) - Patients avec CPNPC
Combinaison cisplatine + 5FU ⁷⁹	Cisplatine 10 mg et 5 FU 250 mg 2 fois/semaine IP (n = 22)	Aucun	- SM : 403 jours	- Cancers divers
Combinaison cisplatine et cytarabine ⁶²	Cisplatine 100 mg/m ² + cytarabine 1200 mg (n = 46)	Aucun	- TRG à 3 semaines : 49 % - Durée médiane RC : 9 mois, et RP : 5,1 mois	

Tableau III : Médicaments évalués dans le traitement des épanchements pleuraux malins (suite)

Médicament administré par voie intrapéricardique	Doses (nombre de patients étudiés [n])	Groupe comparatif	Efficacité	Commentaires
Doxorubicine ⁷⁷	Nd (n = 38)	Doxorubicine + LC9018 (n = 38)	- Taux de réponse : 73,7 % groupe combiné - son <i>vs</i> 39,5 % doxo seule (p < 0,01)	- Étude à répartition aléatoire - Patients avec CP
Interféron alpha ⁶³	Doses croissantes de 3-50 x 106 U/m ² (n = 15)	Aucun	- Stabilisation de l'effusion : 30 %, pas de RC ou RP	- Cancers divers
Interleukine-2 (IL-2) ⁶⁷	n. d.	Aucun	- Disparition des cellules malignes dans toutes les cavités pleurales chez 100 % des patients - survie moyenne : 15,9 mois	- Cancers divers (n = 11)
Mitomycine C ⁷⁵	8 mg q semaine (n = 27)	OK-432, 10 unités KE IP q semaine (n = 26)	- RC + RP : 88 % OK432 et 67 % mito (NS) - SM : 5,8 mois OK432 <i>vs</i> 5,1 mitomycine (NS)	- Étude à répartition aléatoire - Patients avec CP - taux de complication 80 % OK432 <i>vs</i> 30 % mitomycine
Mitoxantrone ⁷⁶	30 mg (n = 29)	Aucun	- RC : 41,3 % (12/29) - RP : 48,3 % (14/29) - SM : 3 mois	- Cancers divers
Paclitaxel ⁷⁸	125 mg/m ² pendant 2 h (n = 15)	Aucun	- RC + RP : 92,9 % - RC : 28,6 %	- Patients avec CPNPC

CP : cancer du poumon; CPNPC : cancer du poumon non à petites cellules; IP : intrapleurale; KE : Klinische Einheit (unités cliniques); LC9018 : *Lactobacillus casei* YTT9018; n. d. : non disponible; NS : non significatif; RC : réponse complète; RP : réponse partielle; SM : survie médiane; TRG : taux de réponse globale = RC + RP; UI : unités internationales; 5FU : fluorouracile

patient, tandis que l'administration de talc sous forme de poudre nécessite une thoracoscopie⁶¹. Il est à noter que si l'on choisit le talc sous forme de poudre, l'administration intrapleurale devrait avoir lieu le plus tôt possible après le diagnostic d'épanchement pleural malin, car le SDRA a été corrélé avec un état général et respiratoire altéré des patients au moment de la procédure⁷¹. La société britannique de thoracologie recommande l'administration intrapleurale de lidocaïne à raison de trois milligrammes par kilogramme de poids corporel (jusqu'à une dose maximale de 250 mg) avant d'injecter tout agent sclérosant dans la plèvre, en raison de la douleur importante engendrée par cette procédure⁸¹.

Les méthodes chirurgicales ont peu de place dans le traitement des épanchements pleuraux et sont le plus souvent réservées aux patients bénéficiant d'une espérance de vie plus longue et dont la thérapie sclérosante a échoué ou à ceux qui ont un poumon trappé et pour lesquels il est impossible de procéder à un drainage par cathéter^{55,61,66}. La radiothérapie peut être utilisée pour les patients atteints de tumeurs radiosensibles n'ayant pas été irradiés dans cette région et pouvant en bénéficier, tandis que la chimiothérapie systémique palliative demeure une option pour les patients ayant une tumeur chimiosensible, un bon statut de performance et pour lesquels les bienfaits sont supérieurs aux risques⁶⁵.

Pronostic

Le pronostic des patients souffrant d'épanchements pleuraux malins serait de quatre à neuf mois^{54,71,75}.

La plupart des patients souffrant d'épanchements pleuraux malins sont soulagés par un drainage à l'aide d'un cathéter⁷². Quelques patients sélectionnés pourraient bénéficier de l'administration intrapleurale de talc ou d'une chirurgie⁷². Cependant, les données probantes sont pauvres en ce qui a trait à l'efficacité de différentes modalités thérapeutiques pour le traitement de cette condition⁷².

Conclusion

Le nombre de patients atteints de cancer ne cessant d'augmenter, le pharmacien pratiquant en établissement risque de rencontrer de plus en plus d'urgences oncologiques. Il est donc primordial pour lui de connaître le traitement de pathologies, comme l'hypercalcémie maligne, la compression médullaire et les épanchements péricardiques et pleuraux malins. De plus, le pharmacien aura un rôle important à jouer dans le suivi de la thérapie de ces pathologies. Le bilan liquidien, la fonction rénale, le calcium et les autres électrolytes doivent être suivis régulièrement lors d'hypercalcémie maligne¹³. Le suivi de la douleur et des capacités fonctionnelles du patient souffrant de compression médullaire est important pour l'ajustement de la thérapie avec des corticostéroïdes et le traitement de soutien⁴. Finalement, le suivi des effets

indésirables, comme la douleur thoracique à la suite de l'administration d'agents sclérosants ou de chimiothérapie locale pour le traitement d'épanchements péricardiques et pleuraux malins permet au pharmacien d'offrir un meilleur confort aux patients en fin de vie, souffrant de ces conditions^{48,59,71,79}.

Pour toute correspondance :

Christine Hamel

Département de pharmacie

CSSS La Pommeraie, Hôpital BMP

950, rue Principale

Cowansville (Québec) J2K 1K3

Téléphone : 450 266-4342, poste 5539

Télécopieur : 450 266-2042

Courriel : christinehamel1@gmail.com

Références

1. Morton AR, Lipton A. Hypercalcemia. Dans : Abeloff MD, rédacteurs, *Clinical Oncology* 3e édition, Philadelphie : Elsevier; 2004. 3205 pages
2. Behl D, Wahner Hendrickson A, Moynihan TJ. Oncologic emergencies. *Crit Care Clin* 2010;26:181-205.
3. Morton AR, Lipton A. Hypercalcemia. Dans : Abeloff MD, rédacteurs, *Clinical Oncology* 3e édition, Philadelphie : Elsevier; 2004. p. 957-72.
4. Ruckdeschel JC. Spinal cord compression. Dans : Abeloff MD, rédacteurs, *Clinical Oncology* 3e édition, Philadelphie : Elsevier; 2004. p. 1063-72.
5. Spira AI, Brahmer JR. Effusions. Dans : Abeloff MD, rédacteurs, *Clinical Oncology* 3e édition, Philadelphie : Elsevier; 2004. p. 1179-212.
6. Makras P, Papapoulos SE. Medical treatment of hypercalcemia. *Hormones (Athens)* 2009;8:83-95.
7. Stewart AF. Hypercalcemia associated with cancer. *N Engl J Med* 2005;352:373-9.
8. Santarpia L, Koch CA, Sarlis NJ. Hypercalcemia in cancer patients: pathobiology and management. *Horm Metab Res* 2010;42:153-64.
9. Carroll MF, Schade DS. A practical approach to hypercalcemia. *Am Fam Physician* 2003;67:1959-66.
10. British Columbia Cancer Agency. BCCA protocol summary guidelines for the diagnosis and management of malignancy related hypercalcemia. [en ligne] http://www.bccancer.bc.ca/NR/rdonlyres/8E898B5D-3F12-4623-8E32-5B3C-429C58F7/34090/SCHYPCAL_Protocol_1May09.pdf (site visité le 7 janvier 2011).
11. Major P, Lortholary A, Hon J, Abdi E, Mills G, Menssen HD et coll. Zoledronic acid is superior to pamidronate in the treatment of hypercalcemia of malignancy: a pooled analysis of two randomized, controlled clinical trials. *J Clin Oncol* 2001;19:558-67.
12. Stewler GJ. The physiology of parathyroid hormone-related protein. *N Engl J Med* 2000;342:177-85.
13. Joy MS, Hladik GA. Disorders of sodium, water, calcium, and phosphorus homeostasis. Dans : Dipiro, JT, rédacteurs, *Pharmacotherapy : a pathophysiologic approach* 6e éd, New York : McGraw-Hill; 2005. p. 1061-74.
14. Cvitkovic F, Armand JP, Tubiana-Hulin M, Rossi JF, Warrell RP Jr. Randomized, double-blind, phase II of gallium nitrate compared with pamidronate for acute control of cancer-related hypercalcemia. *Cancer J* 2006;12:47-53.
15. Rizzoli R, Thiébaud D, Bundred N, Pecherstorfer M, Herrmann Z, Huss HJ et coll. Serum parathyroid hormone-related protein levels and response to bisphosphonate treatment in hypercalcemia of malignancy. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:3545-50.
16. Hurtado J, Esbrit P. Treatment of malignant hypercalcemia. *Expert Opin Pharmacother* 2002;3:521-7.
17. Gucalp R, Theriault R, Gill I, Madajewicz S, Chapman R, Navari R et coll. Treatment of cancer-associated hypercalcemia. Double-blind comparison of rapid and slow intravenous infusion regimens of pamidronate disodium and saline alone. *Arch Intern Med* 1994;154:1935-44.
18. Witte RS, Koeller J, Davis TE, Benson AB 3rd, Durie BG, Lipton A et coll. Clodronate. A randomized study in the treatment of cancer-related hypercalcemia. *Arch Intern Med* 1987;147:937-9.
19. Micromedex Healthcare series. Monographie du pamidronate. Thomson Micromedex, 1974-2010. [en ligne] <http://www.thomsonhc.com> (site visité le 7 janvier 2011).
20. Ralston SH, Gallacher SJ, Patel U, Dryburgh FJ, Fraser WD, Cowan RA et coll. Comparison of three intravenous bisphosphonates in cancer-associated hypercalcemia. *Lancet* 1989;2:1180-2.
21. Gucalp R, Ritch P, Wiernik PH, Sarma PR, Keller A, Richman P. Comparative study of pamidronate disodium and etidronate disodium in the treatment of cancer-related hypercalcemia. *J Clin Oncol* 1992;10:134-42.
22. Prurohit OP, Radstone CR, Anthony C, Kanis JA, Coleman RE. A randomised double-blind comparison of intravenous pamidronate and clodronate in the hypercalcemia of malignancy. *Br J Cancer* 1995;72:1289-93.

23. Pecherstorfer M, Steinhauer EU, Rizzoli R, Wetterwald M, Bergtröm B. Efficacy and safety of ibandronate in the treatment of hypercalcemia of malignancy: a randomized multicentric comparison to pamidronate. *Support Care Cancer* 2003;11:539-47.
24. Nussbaum SR, Younger J, Vandepol CJ, Gagel RF, Zubler MA, Chapman R et coll. Single-dose intravenous therapy with pamidronate for the treatment of hypercalcemia of malignancy: comparison of 30, 60, and 90 mg dosages. *Am J Med* 1993;95:297-304.
25. Micromedex Healthcare series. Monographie de l'acide zolédronique. Thomson Micromedex, 1974-2010. [en ligne] <http://www.thomsonhc.com> (site visité le 7 janvier 2011).
26. British Columbia Cancer Agency. BCCA Cancer drug manual: pamidronate. [en ligne] <http://www.bccancer.bc.ca/HPI/DrugDatabase/DrugIndexPro/Pamidronate.htm> (site visité le 15 janvier 2011).
27. Wimalawansa SL. Optimal frequency of administration of pamidronate in patients with hypercalcaemia of malignancy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1994;41:591-5.
28. Sanofi-Aventis Canada Inc. Monographie de produit : Calcimar. [en ligne] <http://www.sanofi-aventis.ca/products/fr/calcimar.pdf> (site visité le 7 janvier 2011).
29. Zojer N, Keck AV, Pecherstorfer M. Comparative tolerability of drug therapies for hypercalcemia of malignancy. *Drug Saf* 1999;21:389-406.
30. Micromedex Healthcare series. Monographie du nitrate de gallium. Thomson Micromedex, 1974-2010. [en ligne] <http://www.thomsonhc.com> (site visité le 7 janvier 2011).
31. Warrell RP Jr, Israel R, Frisone M, Snyder T, Gaynor JJ, Bockman RS. Gallium nitrate for acute treatment of cancer-related hypercalcemia. A randomized, double-blind comparison to calcitonin. *Ann Intern Med* 1988;108:669-74.
32. Micromedex Healthcare series. Monographie de la mithramycine. Thomson Micromedex, 1974-2010. [en ligne] <http://www.thomsonhc.com> (site visité le 7 janvier 2011).
33. Thürlimann B, Waldburger R, Senn HJ, Thiébaud D. Plicamycin and pamidronate in symptomatic tumor-related hypercalcemia: a prospective randomized crossover trial. *Ann Oncol* 1992;3:619-23.
34. Ostenstad B, Andersen OK. Disodium pamidronate versus mithramycin in the management of tumour-associated hypercalcemia. *Acta Oncol* 1992;31:861-4.
35. Kristensen B, Ejlersten B, Holmegaard SN, Krarup-Hansen A, Transbol I, Mouridsen H. Prednisolone in the treatment of severe malignant hypercalcemia in metastatic breast cancer: a randomized study. *J Intern Med* 1992;232:237-45.
36. Cole JS, Patchell RA. Metastatic epidural spinal cord compression. *Lancet Neurol* 2008;7:459-66.
37. Dy SM, Asch SM, Naeim A, Sanati H, Walling A, Lorenz KA. Evidence-based standards for cancer pain management. *J Clin Oncol* 2008;26:3879-85.
38. White BD, Stirling AJ, Paterson E, Asquith-Coe K, Melder A. Diagnosis and management of patients at risk or with metastatic spinal cord compression: summary of NICE guidance. *BMJ* 2008;337:a2538.
39. Sandalcioğlu IE, Gasser T, Asgari S, Lazorisak A, Engelhorn T, Egelhof T et coll. Functional outcome after surgical treatment of intramedullary spinal cord tumors: experience with 78 patients. *Spinal Cord* 2005;43:34-41.
40. Walji N, Chan AK, Peake DR. Common acute oncological emergencies: diagnosis, investigation and management. *Postgrad Med J* 2008;84:418-27.
41. Sorensen S, Helweg-Larsen S, Mouridsen H, Hansen HH. Effect of high-dose dexamethasone in carcinomatous metastatic spinal cord compression treated with radiotherapy: a randomised trial. *Eur J Cancer* 1994;30A:22-7.
42. George R, Jeba J, Ramkumar G, Chacko AG, Leng M, Tharyan P. Interventions for the treatment of metastatic extradural spinal cord compression in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;(4):CD006176.
43. Graham PH, Capp A, Delaney G, Goozee G, Hickey B, Turner S et coll. A pilot randomised comparison of dexamethasone 96 mg vs 16 mg per day for malignant spinal-cord compression treated by radiotherapy: TROG 01.05 Superdex study. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2006;18:70-6.
44. Vecht CJ, Haaxma-Reiche H, van Putten WL, de Visser M, Vries EP, Twijnstra A. Initial bolus of conventional versus high-dose dexamethasone in metastatic spinal cord compression. *Neurology* 1989;39:1255-7.
45. Chi JH, Gokaslan Z, McCormick P, Tibbs A, Kryscio RJ, Patchell RA. Selecting treatment for patients with malignant epidural spinal cord compression: does age matter? results from a randomized clinical trial. *Spine (Phila Pa 1976)* 2009;34:431-5.
46. Klimo P Jr, Thompson CJ, Kestle JR, Schmidt MH. A meta-analysis of surgery versus conventional radiotherapy for the treatment of metastatic spinal epidural disease. *Neuro Oncol* 2005;7:64-76.
47. Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, Heit JA, Samama CM, Lassen MR et coll. Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-based clinical practice guidelines (8th Edition). *Chest* 2008;133(6 suppl.):381S-453S.
48. Martinoni A, Cipolla CM, Cardinale D, Civelli M, Lamantia G, Colleani M. Long-term results of intrapericardial chemotherapeutic treatment of malignant pericardial effusions with thiopeta. *Chest* 2004;126:1412-6.
49. Maruyama R, Yokoyama H, Seto T, Nagashima S, Kashiwabara K, Araki J et coll. Catheter drainage followed by the instillation of bleomycin to manage malignant pericardial effusion in non-small cell lung cancer: a multi-institutional phase II trial. *J Thorac Oncol* 2007;2:65-8.
50. Moriya T, Takiguchi Y, Tabeta H, Watanabe R, Kimura H, Nagao K et coll. Controlling malignant pericardial effusion by intrapericardial carboplatin administration in patients with primary non-small cell lung cancer. *Br J Cancer* 2000;83:858-62.
51. Kunitoh H, Tamura T, Shibata R, Imai M, Nishiwaki Y, Nishio M et coll. A randomised trial of intrapericardial bleomycin for malignant pericardial effusion with lung cancer (JCOG9811). *Br J Cancer* 2009;100:464-9.
52. Tomkowski WZ, Wisniewska J, Szturmowicz M, Kuca P, Burakowski J, Kober J et coll. Evaluation of intrapericardial cisplatin administration in cases with recurrent malignant pericardial effusion and cardiac tamponade. *Support Care Cancer* 2004;12:53-7.
53. Davidson B. Malignant effusions: from diagnosis to biology. *Diagn cytopathol* 2004;31:246-54.
54. Soler-Soler J, Sagristà-Sauleda J, Permanyer-Miralda G. Management of pericardial effusion. *Heart* 2001;86:235-40.
55. Gasper WJ, Jamshidi R, Theodore PR. Palliation of thoracic malignancies. *Surg Oncol* 2007;16:259-65.
56. Norum J, Lunde P, Aasebo U, Himmelmann A. Mitoxantrone in malignant pericardial effusion. *J Chemother* 1998;10:399-404.
57. Kawashima O, Kurihara T, Kamiyoshihara M, Sakata S, Ishikawa S, Morishita Y. Management of malignant pericardial effusion resulting from recurrent cancer with local instillation of aclarubicin hydrochloride. *Am J Clin Oncol* 1999;22:396-8.
58. Micromedex Healthcare series. Monographie de l'aclarubicine. Thomson Micromedex, 1974-2010. [en ligne] <http://www.thomsonhc.com> (site visité le 9 janvier 2011).
59. Lestuzzi C, Lafaras C, Bearz A, Gracel R, Viel E, Buonadonna A et coll. Malignant pericardial effusion: sclerotherapy or local chemotherapy? *Br J Cancer* 2009;101:734-5.
60. Uzbeck MH, Almeida FA, Sarkiss MG, Morice RC, Jimenez CA, Eapen GA et coll. Management of malignant pleural effusions. *Adv Ther* 2010;27:334-47.
61. American Thoracic Society. Management of malignant pleural effusions. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:1987-2001.
62. Rusch VW, Figlin R, Godwin D, Piantadosi S. Intraleural cisplatin and cytarabine in the management of malignant pleural effusions: a Lung Cancer Study Group trial. *J Clin Oncol* 1991;9:313-9.
63. Davis M, Williford S, Muss HB, White DR, Cooper MR, Jackson DV et coll. A phase I-II study of recombinant intrapleural alpha interferon in malignant pleural effusions. *Am J Clin Oncol* 1992;15:328-30.
64. Ruckdeschel JC, Moores D, Lee JY, Einhorn LH, Mandelbaum I, Koeller J et coll. Intrapleural therapy for malignant pleural effusions. A randomized comparison of bleomycin and tetracycline. *Chest* 1991;100:1528-35.
65. North SA, Au HJ, Halls SB, Tkachuk L, Mackey JR. A randomized, phase III, double-blind, placebo-controlled trial of intrapleural instillation of methylprednisolone acetate in the management of malignant pleural effusion. *Chest* 2003;123:822-7.
66. Lombardi G, Zustovich F, Nicoletto MO, Donach M, Artioli G, Pastorelli D. Diagnosis and treatment of malignant pleural effusion: a systematic literature review and new approaches. *Am J Clin Oncol* 2010;33:420-3.
67. Suzuki H, Abo S, Kitamura M, Hashimoto M, Izumi K. The intrapleural administration of recombinant interleukin-2 (rIL-2) to patients with malignant pleural effusion: clinical trials. *Surg Today* 1993;23:1053-9.
68. Roberts ME, Neville E, Berrisford RG, Antunes G, Ali NJ. BTS Pleural Disease Guideline Group. Management of a malignant pleural effusion: British Thoracic Society Pleural Disease Guideline 2010. *Thorax* 2010; 65(suppl. 2):ii32-40.
69. Ishida A, Miyazawa T, Miyazu Y, Iwamoto Y, Zaima M, Kanoh K et coll. Intrapleural cisplatin and OK432 therapy for malignant pleural effusion caused by non-small cell lung cancer. *Respirology* 2006;11:90-7.
70. Shaw P, Agarwal R. Pleurodesis for malignant pleural effusions. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;CD002916.
71. Viallat JR, Rey F, Astoul P, Boutin C. Thorascopic talc poudrage pleurodesis for malignant effusions: a review of 360 cases. *Chest* 1996;110:1387-93.
72. Tan C, Sedrakyan A, Browne J, Swift S, Treasure T. The evidence on the effectiveness of management for malignant pleural effusion: a systematic review. *Eur J Cardiothorac Surg* 2006;29:829-38.
73. Evans TR, Stein RC, Pepper JR, Gazet JC, Ford HT, Coombes RC. A randomised prospective trial of surgical against medical tetracycline pleurodesis in the management of malignant pleural effusions secondary to breast cancer. *Eur J Cancer* 1993;29A:316-9.
74. Figlin R, Mendoza E, Piantadosi S, Rusch V. Intrapleural chemotherapy without pleurodesis for malignant pleural effusions. *LCSG Trial 861*. *Chest* 1994;106(6 suppl.):363-366S.
75. Luh KT, Yang PC, Kuo SH, Chang DB, Yu CJ, Lee LN. Comparison of OK-432 and mitomycin C pleurodesis for malignant pleural effusion caused by lung cancer. A randomized trial. *Cancer* 1992;69:674-9.
76. Aasebo U, Norum J, Sager G, Slordal L. Intrapleurally instilled mitoxantrone in metastatic pleural effusions: a phase II study. *J Chemother* 1997;9:106-11.
77. Masuno T, Kishimoto S, Ogura T, Honma T, Niitani H, Fukuoka M et coll. A comparative trial of LC9018 plus doxorubicin and doxorubicin alone for the treatment of malignant pleural effusion secondary to lung cancer. *Cancer* 1991;68:1495-500.
78. Perng RP, Chen YM, Wu MF, Chou KC, Lin WC, Liu JM et coll. Phase II trial of intrapleural paclitaxel infusion for non-small-cell lung cancer patients with malignant pleural effusions. *Respir Med* 1998;92:473-9.

Abstract

Objective: To review the treatment of malignant hypercalcemia, spinal cord compressions, and malignant pericardial and pleural effusions. To discuss the evidence for treatment of such oncologic emergencies.

Data sources and study selection: A review of the literature was done using PubMed. Clinical studies, systematic or non-systematic treatment reviews, meta-analyses and guidelines regarding oncologic emergencies were consulted.

Data analysis: The results of meta-analyses and clinical studies, randomized or not, regarding hypercalcemia, spinal cord compression, and pericardial and pleural effusions were analyzed. The treatment of malignant hypercalcemia consisted of aggressive hydration in addition to bisphosphonates with or without calcitonin. Corticosteroids, radiation therapy, and surgery are the therapeutic options available for spinal cord compression treatment. The treatment of pericardial and pleural effusions is controversial due to the lack of evidence. Some patients with pericardial effusions may benefit from the administration of chemotherapy to the pericardial space. Talc has the most evidence for the treatment of pleural effusions. It could be used for a few select patients.

Conclusion: The hospital pharmacist will be confronted more and more with oncologic emergencies. Rapid implementation of treatment for hypercalcemia, for spinal cord compression, and for certain patients with pericardial or malignant pleural effusions is crucial. The pharmacist should well understand the pathologies and their treatment. .

Key words: oncologic emergencies, hypercalcemia, spinal cord compression, pleural effusion, pericardial effusion

Un cas d'ulcérations buccales induites par le nicorandil

Juliette Bernard-Leclerc, Maïté Libessart, Nathalie Pelloquin

Résumé

Objectif : Le nicorandil est un médicament anti-angineux habituellement bien toléré; il a toutefois été associé à des cas d'ulcérations pouvant survenir tout le long du tractus gastro-intestinal. Le présent cas décrit des ulcérations buccales induites par la prise de nicorandil. Le court délai d'apparition des ulcérations à la suite de son introduction et de disparition de celles-ci après son retrait justifie l'intérêt de rapporter ce cas.

Description du cas : Une patiente de 90 ans est traitée par nitroglycérine pour un angor. La substitution de la nitroglycérine par du nicorandil (20 mg par jour) est suivie, 48 heures plus tard, par la survenue d'ulcérations buccales douloureuses. Malgré un traitement local de sept jours, ces ulcérations s'aggravent. L'arrêt de la prise de nicorandil cinq jours après le début des ulcérations s'accompagne d'une régression des lésions en cinq à six jours.

Discussion : Depuis 1997, 68 cas d'ulcérations buccales associées au nicorandil ont été rapportés dans le monde, dans dix-huit publications, et 300 cas de « stomatites et ulcérations » à travers le monde survenus sous nicorandil sont connus dans la base de données de pharmacovigilance de la compagnie pharmaceutique commercialisant le médicament. Les ulcérations observées surviennent généralement entre sept jours et un an après le début du traitement. Le délai de régression est souvent plus lent (une semaine à un mois) que dans notre cas. En raison de l'âge et du poids de la patiente, la dose reçue était trop élevée, d'autant plus que l'augmentation progressive de la posologie préconisée par la compagnie pharmaceutique n'a pas été respectée.

Conclusion : La connaissance, par le corps médical, du risque d'ulcérations associées au nicorandil ainsi que le respect des doses et des modalités de prescription sont primordiaux afin d'éviter les complications liées à la poursuite du traitement malgré la survenue d'ulcérations.

Mots clés : nicorandil, ulcérations buccales, ulcères

Introduction

En France, le nicorandil est indiqué dans le traitement prophylactique de la crise d'angor d'effort en monothé-

rapie ou en association avec d'autres antiangineux (bêta-bloquant, inhibiteur calcique)¹. Au Canada, il est possible de se le procurer par l'intermédiaire du Programme d'accès spécial de Santé Canada. Le nicorandil est utilisé en sol canadien comme antiangineux pour des patients symptomatiques réfractaires à une thérapie habituelle optimale, comportant des bêta-bloquants, des bloqueurs des canaux calciques, des nitrates à longue action ou lors d'une intolérance ou d'une contre-indication². Le nicorandil est un agent vasodilatateur activant l'ouverture des canaux potassiques, entraînant une vasodilatation artérielle et augmentant le taux de GMP cyclique intracellulaire, ce qui provoque un relâchement des cellules musculaires lisses responsables d'une vasodilatation des territoires veineux³. Les ulcérations associées au nicorandil sont bien décrites, et leur fréquence a été estimée à 5 %³. Cinquante-cinq cas d'ulcérations buccales ont été signalés pendant une étude de surveillance en cours de prescription portant sur 13 260 patients⁴. Elles affectent le plus souvent la bouche et l'anus, mais peuvent aussi se situer à la bordure d'un orifice d'iléostomie ou de colostomie. Ces ulcérations buccales sont caractérisées par des ulcères profonds et de grande taille, qui peuvent être uniques ou multiples^{5,6}. Les ulcérations buccales régressent à l'arrêt du médicament^{5,7}. Nous rapportons un cas d'ulcérations buccales survenu en France à la suite de l'utilisation du nicorandil.

Description du cas

Une patiente, âgée de 90 ans, pesant 46 kg, souffrant d'hypertension artérielle, d'angor et de syndrome dépressif est traitée chroniquement par nitroglycérine (10 mg par jour sous forme de dispositif transdermique), acide acétylsalicylique (160 mg une fois par jour), lactulose (15 ml une fois par jour), zopiclone (7,5 mg une fois par jour au coucher), loprazolam (1 mg une fois par jour) et lercanidipine (10 mg une fois par jour) par voie orale. Sa clairance de la créatinine est de 60 ml par minute. Son seul antécédent est une throm-

Juliette Bernard-Leclerc, est pharmacienne assistante-spécialiste au département de pharmacie du Centre hospitalier universitaire d'Amiens, France

Maïté Libessart, est interne en pharmacie au département de pharmacie du Centre hospitalier universitaire d'Amiens, France

Nathalie Pelloquin, est pharmacienne hospitalière au département de pharmacie du Centre hospitalier universitaire d'Amiens, France

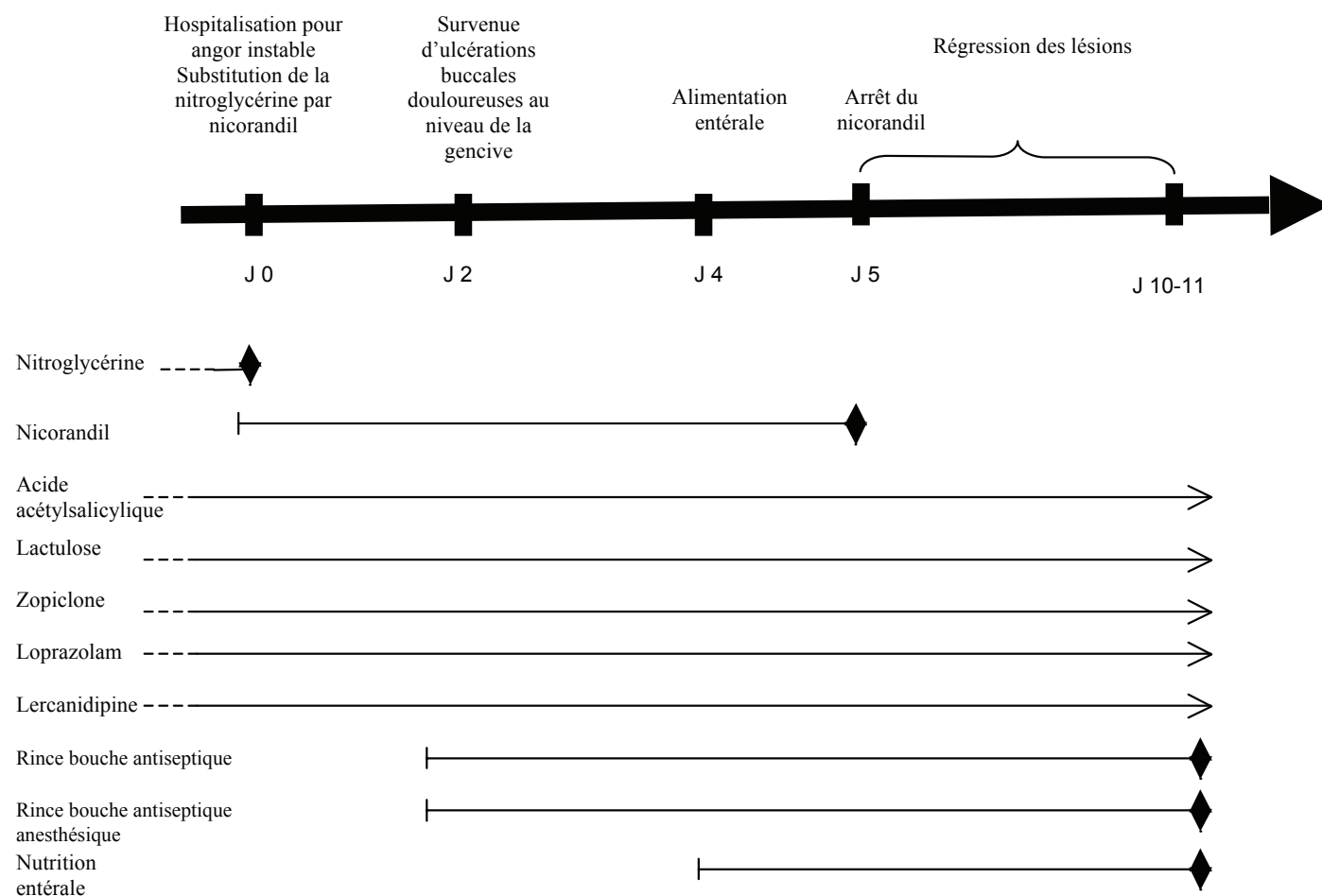
bose veineuse en 1999, aucun antécédent d'ulcère, d'allergie ou d'intolérance n'est connu. La patiente est hospitalisée à l'été 2009 pour un angor instable.

La substitution de la nitroglycérine (traitement au domicile de la patiente) par du nicorandil (traitement inscrit au livret thérapeutique de l'hôpital) à la posologie de 10 mg deux fois par jour, est suivie, 48 heures plus tard, par la survenue d'ulcérations buccales très douloureuses. Trois lésions à l'aspect typique sont apparues : ulcérations arrondies de 1,5 cm entourées d'un liseré érythémateux à la gencive.

Le bilan biologique est normal. Malgré un traitement local de six jours, associant une solution commerciale pour bain de bouche à visée antiseptique (Alodont^{MD} : cétylpyridinium chlorure, chlorobutanol hémihydrate, eugénol) à la posologie de trois bains de bouche par jour et à des comprimés aux propriétés antiseptiques et

anesthésiques locales (Aphtoral^{MD} : acide ascorbique, chlorhexidine digluconate, tetracaïne chlorhydrate) à raison de quatre comprimés par jour, il s'ensuit une aggravation des ulcérations buccales. Depuis le début de ces ulcérations, l'alimentation solide de la patiente est impossible, du fait de la douleur. Quatre jours après la survenue des ulcérations, on note une perte de poids d'un kilogramme environ, ce qui nécessite le passage à une nutrition entérale. Par contre, les ulcères n'empêchent pas la patiente de s'hydrater correctement. En l'absence d'autres causes d'ulcérations buccales, on incrimine le nicorandil et on interrompt son administration. L'arrêt du traitement au nicorandil, cinq jours après le début des ulcérations, s'accompagne d'une régression des lésions en cinq à six jours, ce qui permet à la patiente la reprise d'une alimentation solide. La figure 1 présente la chronologie des événements et de la prise des médicaments.

Figure 1 : Chronologie des événements



Analyse

Il s'agit donc d'ulcérations buccales, dont la relation temporelle avec le traitement par nicorandil est en faveur du rôle de ce médicament mais dont la rapidité de survenue (deux jours) et de régression (cinq-six jours) sont inhabituelles comparativement aux données de la littérature à visée médicale³⁻²³. La rapidité de cette régression n'a pas incité à rechercher d'autres étiologies, en particulier virales (virus herpès) ou une hémopathie. Aucun traumatisme (absence de prothèse dentaire) ou prise de médicaments associés pouvant être responsables de cette symptomatologie n'ont été retrouvés à l'interrogatoire. Les autres causes d'aphtoses (automédication, tabac, etc.) ont été éliminées. Le tableau I présente les diagnostics différentiels et les causes médicamenteuses d'ulcérations buccales.

Tableau I : Diagnostic différentiel des ulcérations buccales^{7,9,24}

Pathologie infectieuse	Herpes Simplex
	Candidose
	VIH
Organe infecté, abcès	Gingivite ulcéronécrotique
	Gingivite ulcéreuse aiguë
Maladie auto-immune	Maladie de Behçet
	Polyarthrite rhumatoïde
Carence métabolique	Carence multivitaminique
Médicaments	Analgésiques opiacés
	Anti-inflammatoire non stéroïdien
	Antinéoplasiques
	Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II
	Antirétroviraux
	Bêta-bloquants
	Inhibiteurs de l'enzyme de conversion

VIH : virus de l'immunodéficience humaine

Bien que le mécanisme physiopathologique reste inconnu, le mécanisme de toxicité dépendrait de la dose. En effet, de simples diminutions de doses peuvent entraîner une amélioration clinique de l'état du malade^{3,6,8}. Une augmentation de posologie favoriserait également la survenue de ces ulcérations⁵. La dose reçue par cette patiente, 10 mg deux fois par jour, était probablement élevée compte tenu de son âge et de son poids, d'autant que le traitement a été instauré sans augmentation progressive de la posologie préconisée par la compagnie

pharmaceutique, soit 10 mg par jour pendant deux à sept jours avant de passer à 20 mg par jour sans dépasser 40 mg par jour. La dose élevée peut avoir été un facteur de risque favorisant les ulcérations et la rapidité de leur survenue. En effet, les données de la littérature médicale démontrent qu'une posologie supérieure ou égale à 40 mg par jour est un facteur favorisant l'apparition d'aphtes buccaux³⁻²³. Il en est de même pour les données de la banque nationale de pharmacovigilance, c'est-à-dire que dans 65,2 % des cas de survenue d'ulcérations buccales, la dose était égale ou supérieure à 40 mg par jour. La personne âgée a un profil pharmacocinétique peu différent des personnes plus jeunes, et l'élimination du métabolite inactif par voie rénale est mineur. La posologie de 20 mg par jour paraît justifiée pour cette patiente, mais une escalade progressive des doses, comme le préconisent les recommandations de la compagnie pharmaceutique, aurait été préférable.

Discussion

Les premiers cas d'ulcérations buccales induites par le nicorandil ont été publiés en 1996. Depuis, d'autres localisations ont été mises en évidence (anales, digestives et plus récemment vaginales)^{10,11}. Elles apparaissent généralement au cours de la première année du traitement et d'autant plus rapidement que les doses sont élevées³⁻²³. L'évolution favorable des ulcérations s'étend sur deux à trois mois, comparativement aux ulcérations buccales (d'une à douze semaines)^{5,7}.

Le nicorandil est en général un médicament bien toléré. Les effets indésirables les plus connus sont des céphalées, nausées, hypotensions, tachycardies et vertiges^{4,7,12}. La posologie initiale est de 5 mg deux fois par jour pendant deux à sept jours avant de passer à la posologie usuelle de 10 mg deux fois par jour et, au besoin, à 20 mg deux fois par jour¹. Après administration par voie orale, le nicorandil est rapidement et complètement absorbé par le tube digestif. La biodisponibilité est d'environ 75 %. Il n'y a pas d'effet de premier passage hépatique significatif. Le médicament est faiblement lié aux protéines plasmatiques. Le nicorandil est principalement métabolisé hépatiquement en une série de composés dénués d'activité cardio-vasculaire. Seule une faible partie de ces composés inactifs est éliminée par le rein (données de la compagnie pharmaceutique)¹.

Depuis 1997, selon notre revue de la littérature médicale, 20 publications dans le monde ont rapporté 68 cas d'ulcérations buccales (langue, gencive ou joue) associés au nicorandil³⁻²³. La prévalence de cet effet indésirable a été estimée à 5 %³. La durée de l'évolution des lésions avant le diagnostic est de trois semaines à 36 mois. Le délai de survenue d'ulcérations après le début du traitement est en général supérieur à une semaine¹². Sur 63 cas dans le monde, où le délai de survenue est connu, 52 (82,5 %) sont apparus entre une semaine et un an

après le début du traitement, 11 (17,5 %) après plus d'un an. Aucun cas n'est décrit dans un délai inférieur à une semaine. Parmi les 95 observations que nous avons comptabilisées dans la banque nationale de pharmacovigilance en France en 2009, seuls 55 cas ont un délai de survenue connu : 70,9 % d'entre eux sont survenus entre une semaine et un an après le début du traitement, 21,8 % après plus d'un an, et seuls 7,3 % avaient un délai de survenue compris entre trois et sept jours. Il est donc très rare d'observer des ulcérations après un délai aussi court que dans notre cas. De même, parmi les 300 cas de « stomatites et ulcérations » dans le monde survenus sous nicorandil et communiqués par la base de données de pharmacovigilance de la compagnie pharmaceutique française, le délai de survenue n'était mentionné que dans le tiers des cas. Sur cette centaine de cas : 65,5 % sont survenus entre une semaine et un an après le début du traitement, 26,1 % après plus d'un an et 8,4 % dans les sept premiers jours de traitement.

La régression est habituellement plus lente que dans notre observation. Ainsi, pour 60 cas publiés dont le délai de régression est connu, il est compris entre une semaine et un mois dans 86,7 % des cas et est supérieur à un mois dans 13,3 %³⁻²³ des cas. Ces ulcérations chroniques n'évoluent favorablement qu'après l'arrêt du nicorandil¹². Dans les 28 observations provenant de la banque nationale de la pharmacovigilance française pour lesquels le délai de régression est précisé, il est compris entre une semaine et un mois dans 85,7 % des cas, supérieur à un mois dans 7,15 % et inférieur à une semaine dans 7,15 % des cas. Sur la trentaine de cas dans le monde communiqués par la base de données de pharmacovigilance de la compagnie pharmaceutique pour lesquels le délai de régression était précisé, celui-ci survenait en une semaine ou moins dans 2,4 % des cas. La guérison a toujours été constatée après l'arrêt du nicorandil en une à douze semaines sans aucun traitement^{5,7}.

Selon l'algorithme de Naranjo, l'imputabilité du nicorandil pour la survenue d'ulcérations buccales chez notre patiente est considérée comme probable (score de sept)¹³.

La connaissance du risque d'ulcérations associées au nicorandil permet d'envisager rapidement son arrêt, ce qui est primordial, car la poursuite du traitement malgré la survenue d'ulcérations peut aboutir à des perforations digestives nécessitant des traitements lourds, comme des colostomies, un arrêt de l'alimentation et des difficultés dans la communication orale conduisant progressivement à une détérioration de la qualité de vie.

Conclusion

Le pharmacien clinicien joue un rôle primordial auprès des médecins pour leur rappeler l'importance du respect des doses et des modalités de prescription. Selon nous, deux populations sont particulièrement exposées à ce risque d'ulcérations associées au nicorandil : les personnes de faible masse corporelle et les sujets âgés chez lesquels la dénutrition est une pathologie fréquente à l'origine d'une faible masse corporelle. Ainsi, pour limiter le risque de survenue de ces ulcérations, le pharmacien clinicien pourrait rappeler aux prescripteurs que, dans cette population à risque, une augmentation des doses doit se faire progressivement.

Enfin, cet effet indésirable buccal est observé chez des patients souffrant de syndrome coronarien aigu et est principalement lié à leur traitement; il est donc important que les médecins et les dentistes connaissent cet effet indésirable. De nouvelles localisations d'ulcérations ont été décrites plus récemment dans les parties anales, périanales et vulvaires, montrant ainsi que tout effet indésirable grave ou inattendu doit être systématiquement déclaré au Centre de pharmacovigilance^{10,11}.

Pour toute correspondance :

Juliette Bernard-Leclerc

CHU Amiens, pharmacie centrale

1, place Victor Pauchet

80054 AMIENS CEDEX, France

Téléphone : (33) 3 22 66 84 10

Télécopieur : (33) 3 22 66 85 97

Courriel : leclerc.juliette@chu-amiens.fr

Références

1. Résumé des caractéristiques du produit. Dictionnaire VIDAL, 2009, 85^e édition.
2. Santé Canada. Programme d'accès spécial (PAS) aux médicaments [en ligne] <http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/acces/drugs-drogués/index-fra.php> (site visité le 29 septembre 2010).
3. Marquart-Elbaz C, Lipsker D, Grosshans E, Cribier B. Ulcérations buccales induites par le nicorandil : prévalence et aspects clinicopathologiques. *Ann Dermatol Venerol* 1999;126:587-90.
4. Dunn N, Freemantle S, Pearce G, Wilton LV. Safety profile of nicorandil. Prescription-event monitoring (PEM) study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 1999;8: 197-205.
5. Agbo-Godeau S, Joly P, Lauret P, Szpirglas S, Szpirglas H. Association of major aphthous ulcers and nicorandil. *Lancet* 1998;352:1598-9.
6. Healy CM, Smyth Y, Flint SR. Persistent nicorandil induced oral ulceration. *Heart* 2004;90:38.
7. Scully C, Mano Azul A, Crighton A, Felix D, Field A, Porter SR. Nicorandil can induce severe oral ulceration. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral radio Endod* 2001;91:189-93.
8. Ciantar M, Gibson J. Nicorandil-induced oral ulceration. *Malta Med J* 2008;20: 30-3.
9. Urge S, Kuffer R, Scully C, Porter S R. Mucosal disease series. Recurrent aphthous stomatitis. *Oral Dis* 2006;12:1-21.
10. Schmutz JL, Barbaud A, Trechot P. Nicorandil et ulcerations : de nouvelles localisations. *Ann Dermatol Venerol* 2007;134:510.
11. Rival AL, Allombert-Blaise C, Ly A, Grandjean JP, Faure M, Claudy A. Ulcérations anales induites par le nicorandil. *Ann Dermatol Venerol* 2006;133:781-3.
12. Boulinguez S, Bonnetblanc JM. Les aphtes ou les ulcérations douloureuses induites par le nicorandil. *Presse Med* 2000;33:1828-32.
13. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts E et coll. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther* 1981;30:239-45.
14. Roussel S, Courville P, Peron J, Delcampe P, Metayer J. Oral aphthae induced by nicorandil. Anatomopathologic aspects. *Rev Stomatol Chir Maxillofac* 1998;99:207-9.
15. Vincent S, Andreani V, Janin-Manificat L, Evrard JP, Janin-Manificat C, Barbaut X. Case report of a patient treated with nicorandil who developed buccal aphthosis. *Thérapie* 1999;54:260-1.
16. Shotts RH, Scully C, Avery CM, Porter SR. Nicorandil-induced severe oral ulceration. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral radio Endod* 1999;87:706-7.
17. Gupta A, Morris G. Major aphthous ulcers induced by nicorandil. *Age Ageing* 2000;91:372-3.
18. Haas C, Dendoune F, Persoz M, Le Jeune C, Hugues FC. Nicorandil-induced giant lingual aphthosis in a patient with Behcet's disease. *Presse Med* 2000;29:2092-3.
19. Pemberton M, Theaker E, Sloan P. Nicorandil and oral ulceration. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral radio Endod* 2001;92:2.
20. Webster K, Godbold P. Nicorandil induced oral ulceration. *Br Dent J* 2005;198:619-21.
21. Farah CS, Carey LM, Savage NW. Nicorandil induced oral ulceration. *Aust Fam Physician* 2003;32:452-3.
22. Jang HS, Jo JH, Kim BS, Jun GJ, Lee JB, Kim MB et coll. A case of severe tongue ulceration and laryngeal inflammation induced by low-dose nicorandil therapy. *Br J Dermatol* 2004;151:927-41.
23. Boulinguez S, Bedane C, Bouyssou-Gautier ML, Cornee-Leplat L, Truong E, Bonnetblanc JM. Aphtose buccale géante induite par le nicorandil. *Presse Med* 1997;26:558.
24. Szpirglas H, Ben Slama L. Aphtes et aphtoses. Dans : Pathologie de la muqueuse buccale. Edition Elsevier. Nancy:Bialec;1999. p. 50-67.

Abstract

Objective: Nicorandil is an antianginal drug that is usually well tolerated. However, its use has been associated with gastrointestinal ulceration. This case describes oral ulcerations secondary to nicorandil. The short delay to ulcer appearance following the introduction of nicorandil and the disappearance of ulcers after its discontinuation justify the interest in reporting this case.

Case description: A 90-year-old patient was treated with nitroglycerin for angina. Following the substitution of nitroglycerin for nicorandil (20 mg per day), the patient developed painful oral ulcers 48 hours later. Despite a seven-day local treatment, the ulcers worsened. The discontinuation of nicorandil five days following the onset of ulcers resulted in regression of the lesions within five to six days.

Discussion: Since 1997, 68 cases of oral ulcers associated with nicorandil have been reported in eighteen publications. In addition, 300 cases of "stomatitis and ulcers" occurring under treatment with nicorandil have been detected through the pharmaceutical company program for adverse drug reaction reporting. The oral ulcers generally appear between 7 days and 1 year after initiating treatment. Delays to lesion regression are usually slower (one week to one month) than was observed in our case. The administered dose was too high as a function of the patient's age and weight, and company recommendations for the progressive increase of the dose were not respected.

Conclusion: It is crucial that the medical community becomes aware of the risk of oral ulcers associated with nicorandil and that they prescribe accordingly to avoid complications that can occur when treatment is continued despite the presence of ulcers.

Key words: nicorandil, oral ulcers, ulcers

Classification internationale des maladies et pharmacovigilance : passage de la révision 9 à la révision 10 en établissement de santé

Saadia Skalli, Denis Lebel, Jean-François Bussières

Résumé

Introduction : Le ministère de la Santé et des Services sociaux précise que la Classification internationale des maladies – neuvième révision (CIM-9) de l'Organisation mondiale de la santé et la Classification canadienne des actes ont été respectivement remplacées par la dixième révision de la Classification internationale des maladies version canadienne (CIM-10-CA) et la Classification canadienne des interventions.

Méthodologie : Il s'agit d'une étude descriptive et comparative de la CIM-9 et de la CIM-10, ne ciblant que la sous-catégorie des effets indésirables médicamenteux. L'objectif principal est de présenter la CIM-10 et de déterminer les modifications apportées.

Résultats : En ce qui concerne la sous-catégorie des effets indésirables médicamenteux, les deux versions comportent 20 catégories chacune représentée par des blocs de E930-E949 pour la CIM-9 et de Y40-Y59 pour la CIM-10. On note un enrichissement du nombre de sous-catégories, avec 176 sous-catégories dans la CIM-10 contre 169 dans la CIM-9. Le profil des modifications apportées à la CIM-10 a été dressé. Une bonne connaissance de la classification internationale des maladies, assortie d'une interface en temps opportun avec le dossier pharmacologique informatisé, peut contribuer à une surveillance optimale de l'utilisation des médicaments en ciblant des groupes de patients plus homogènes pour des critères de conformité donnés.

Conclusion : Cette étude présente les faits saillants de la CIM-10 ainsi que les changements apportés par rapport à la CIM-9.

Mots clés : classification internationale des maladies, CIM-9, CIM-10, médicaments, pharmacovigilance

Introduction

Au départ de chaque patient admis en établissement de santé, le médecin est tenu de remplir une feuille sommaire contenant les diagnostics posés (c.- -d. principal et concomitants), les complications, les traitements (médical, chirurgical, obstétrical) et les examens spéciaux, les notes complémentaires, la médication de départ et les recommandations au d part¹. Au sein de chaque établissement, un archiviste procède à la révision du dossier et à la codi-

fication de la feuille sommaire, notamment en y apposant les codes pertinents de la classification internationale des maladies pour chaque diagnostic posé. Cette codification est effectuée selon un cadre normatif dans un logiciel pour traitement des données et transmission au ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS)².

Le MSSS précise que la classification internationale des maladies – neuvième révision (CIM-9) de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) et la Classification canadienne des actes (CCA) ont été respectivement remplacées par la dixième révision de la Classification internationale des maladies version canadienne (CIM-10-CA) et la Classification canadienne des interventions (CCI).

La CIM est un système de codage qui permet « l'analyse systématique, l'interprétation et la comparaison des données de mortalité et de morbidité recueillies dans différents pays ou régions à des époques diff rentes² ».

Historiquement, une première ébauche de la CIM a vu le jour en 1893 et abordait uniquement la classification des causes de d c s². Cette classification a été révisée à cinq reprises jusqu'à ce que l'OMS décide en 1948 de l'élargir aux causes de morbidité et de générer la sixième révision nommée *Classification statistique internationale des maladies, traumatismes et causes de décès*, mieux connue sous la terminologie anglophone ICD, International Classification of Diseases. Dès lors, l'élaboration de nouvelles versions a connu une fréquence de révision décennale qui a abouti à la CIM-9 en 1975. Par la suite, la CIM-10 a rompu cette cadence. L'ampleur des modifications apportées, fruit des efforts déployés par l'OMS, a retardé sa publication, qui n'a pu se faire que 17 ans après l'apparition de la version précédente, soit en 1992. Depuis, des mises à jour plus régulières sont proposées par l'OMS, et chaque législation est libre d'intégrer ces mises à jour à la codification locale^{3,4}. Au Canada, la dixième révision de la CIM a vu le jour en 2000³.

Saadia Skalli, D.Pharm., est interne en pharmacie à la Faculté de pharmacie de l'Université de Grenoble en France

Denis Lebel, B.Pharm., M.Sc., FCSHP, est adjoint aux soins, à l'enseignement et à la recherche au Département de pharmacie et à l'Unité de recherche en pratique pharmaceutique au CHU Sainte-Justine

Jean-François Bussières, B.Pharm., M.Sc., MBA, FCSHP, est chef du Département de pharmacie et de l'Unité de recherche en pratique pharmaceutique au CHU Sainte-Justine, et professeur titulaire de clinique à la Faculté de pharmacie de l'Université de Montréal

Néanmoins, les délais de son application réelle sur le terrain ont varié selon les provinces. Le Québec n'a vu l'application officielle de cette nouvelle révision de la CIM qu'à partir d'avril 2006.

La CIM forme la base légale de la codification internationale des causes de morbidité et de mortalité garantissant une uniformité de codage dans tous les États membres de l'OMS. La base de données générée par ce système de classification est d'un intérêt majeur dans les statistiques épidémiologiques, qui peuvent être de nature descriptive, comparative (comparaison des problèmes de santé publique dans différents pays) ou économique (économie de la santé). Ces statistiques sont réalisées à un niveau national ou international, et ce, aussi bien pour une prise de décisions en santé publique qu'à des fins de recherche. Pour les études médicales ayant trait à la morbidité ou à la mortalité, l'OMS recommande l'utilisation de la Classification internationale des maladies^{5,6}.

En pharmacie hospitalière, la CIM est utile à la sélection de dossiers lors de revues d'utilisation de médicaments, d'activités de pharmacovigilance ou encore de recherches cliniques et évaluatives. Face à ces changements, nous avons jugé intéressant de réaliser une comparaison des deux dernières révisions de la CIM (c.-à-d. CIM-9 et CIM-10) afin de mieux appréhender la capacité de codification de la révision la plus récente. Il est important de se rappeler que les dossiers de patients admis au Québec depuis 1990 sont codifiés à partir de la CIM-9, et toute recherche rétrospective chez ces patients doit se faire en tenant compte de la version utilisée pour la codification. La documentation scientifique ne mentionne à ce jour aucune étude comparative de ces deux révisions en termes de modifications apportées au système de codages (ajout, suppression, changement de dénomination).

Méthodologie

Il s'agit d'une étude descriptive et comparative des neuvième et dixième révisions de la classification internationale des maladies, ne ciblant que la sous-catégorie des effets indésirables médicamenteux (EIM). L'objectif principal est de présenter la CIM-10 et de déterminer les modifications apportées depuis la révision précédente. À cette fin, nous n'avons considéré que le chapitre du codage des médicaments incriminés dans la survenue des effets indésirables, compte tenu du contexte actuel de l'iatrogénie médicamenteuse.

Les listes de codage des médicaments incriminés dans la survenue des effets indésirables correspondant aux neuvième et dixième révisions de la CIM ont été fournies par le Service des archives du CHU Sainte-Justine à partir du chapitre : « Médicaments et substances biologiques ayant provoqué des effets adverses au cours de leur usage thérapeutique ». Les codes utilisés pour le codage des intoxications ont été exclus de notre recherche.

Ces deux listes ont été ensuite analysées afin de faire ressortir les principaux changements ayant affecté la neuvième révision. Ces modifications ont été classées en quatre groupes, soit a) sous-catégories dont l'appellation n'a pas été modifiée lors de la mise à jour de la CIM; b) sous-catégories supprimées de la neuvième révision et ne figurant pas dans la dixième révision; c) sous-catégories ajoutées à la dixième révision et absentes de la version précédente et d) sous-catégories dont l'intitulé a changé dans la nouvelle version. Ce groupe a été ensuite scindé en trois sous-groupes soit d1) intitulé plus court, d2) intitulé plus long, d3) intitulé modifié mais présentant un nombre de mots identique au précédent.

Résultats

À propos de la CIM-10

Depuis 2006, la structure générale de la CIM-10 est organisée en trois volumes. Le premier volume est consacré à la table analytique constituée de 21 chapitres, dont chacun contient un certain nombre d'entités relatives aux affections (symptômes, maladies, lésions traumatiques, intoxications) et aux autres motifs de recours aux soins de santé (tableau I).

Ces entités ont été définies et répertoriées selon leur fréquence, leur gravité et l'intensité du problème de santé publique qu'elles génèrent. Elles sont enrichies par des subdivisions étiologiques, pathologiques ou symptomatiques. Ainsi, le chapitre des maladies infectieuses est le plus volumineux et le plus étayé des chapitres de la CIM, du fait que ces maladies constituent la première cause de morbidité et de mortalité. Par ailleurs, chaque chapitre suit une hiérarchie classificatoire. Il est composé de catégories créées pour regrouper des maladies partageant des caractéristiques communes.

Sur le plan du codage, ces catégories sont définies par trois caractères représentés par un code alphabétique (A à Z) suivi d'un code alphanumérique (00 à 99). Un bloc est défini par un ensemble de catégories. Les sous-catégories viennent enrichir la terminologie médicale et offrir au système un affinement du codage à l'aide d'un caractère supplémentaire numéroté de 0 à 9 et séparé des précédents par un point donnant ainsi un codage à quatre caractères.

Prenons le chapitre 4 pour illustrer ces différentes notions. Ce chapitre aborde les maladies endocriniennes, nutritionnelles et métaboliques (E00-E90). Il est divisé en huit blocs qui correspondent aux affections de la glande thyroïde (E00-E07), au diabète sucré (E10-E14), aux autres anomalies de la régulation du glucose et de la sécrétion pancréatique (E15-E16), aux maladies des autres glandes endocrines (E20-E35), à la malnutrition (E40-E46), aux autres carences nutritionnelles (E50-E64), à l'obésité et autres excès d'apport (E65-E68) ainsi qu'aux anomalies du métabolisme (E70-E90). Chacune de ces

Tableau I : Table analytique de la classification des 22 chapitres de la CIM-10

Chapitres	Codes	Titres
I	A00-B99	Certaines maladies infectieuses et parasitaires
II	C00-D48	Tumeurs
III	D50-D89	Maladies du sang et des organes hématopoïétiques et certains troubles du système immunitaire
IV	E00-E90	Maladies endocriniennes, nutritionnelles et métaboliques
V	F00-F99	Troubles mentaux et du comportement
VI	G00-G99	Maladies du système nerveux
VII	H00-H59	Maladies de l'œil et de ses annexes
VIII	H60-H95	Maladies de l'oreille et de l'apophyse mastoïde
IX	I00-I99	Maladies de l'appareil circulatoire
X	J00-J99	Maladies de l'appareil respiratoire
XI	K00-K93	Maladies de l'appareil digestif
XII	L00-L99	Maladies de la peau et du tissu cellulaire sous-cutané
XIII	M00-M99	Maladies du système ostéoarticulaire, des muscles et du tissu conjonctif
XIV	N00-N99	Maladies de l'appareil génito-urinaire
XV	O00-O99	Grossesse, accouchement et puerpéralité
XVI	P00-P96	Certaines affections dont l'origine se situe dans la période périnatale
XVII	Q00-Q99	Malformations congénitales et anomalies chromosomiques
XVIII	R00-R99	Symptômes, signes et résultats anormaux d'examens cliniques et de laboratoire, non classés ailleurs
XIX	S00-T98	Lésions traumatiques, empoisonnements et certaines autres conséquences de causes externes
XX	V01-Y98	Causes externes de morbidité et de mortalité
XXI	Z00-Z99	Facteurs influant sur l'état de santé et motifs de recours aux services de santé
XXII	U00-U99	Codes d'utilisation particulière

sections est subdivisée en plusieurs catégories et sous-catégories. Prenons le bloc des affections de la glande thyroïde (E00-E07). Ce bloc est constitué entre autres de la catégorie E06 relative aux thyroïdites, qui est subdivisée en plusieurs sous-catégories, dont la sous-catégorie E06.4 consacrée à la thyroïdite médicamenteuse.

Le second volume de la CIM est un manuel d'utilisation qui aborde les règles et directives pour le bon usage du système lors des opérations de codification des données de morbidité et de mortalité. Une partie de ce chapitre est consacrée à l'historique des mises à jour et relate ainsi l'évolution de la CIM. Le dernier volume est un index alphabétique détaillé destiné à faciliter le codage, qui constitue un thésaurus de 14 790 entrées.

L'Institut canadien d'information sur la santé rapporte que le mappage de la CIM-10 est plus précis que celui de la CIM-9. À titre d'exemple, il rapporte une étude menée en Australie sur plus de 13 600 codes où 51 % étaient plus précis que la CIM-9, 32 % étaient aussi précis et 12 % étaient moins précis⁶.

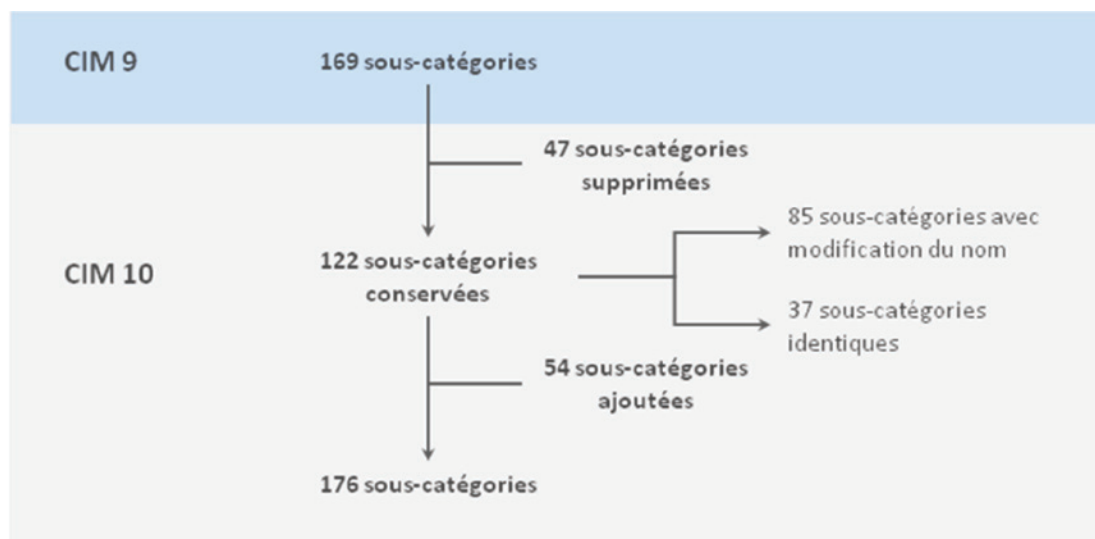
Comparaison entre les deux versions

En ce qui concerne la sous-catégorie des effets indésirables médicamenteux, les deux révisions comportent 20 catégories, chacune représentée par des blocs de E930-E949 pour la CIM-9 et de Y40-Y59 pour la CIM-10. On note un enrichissement du nombre de sous-catégories avec 176 sous-catégories dans la CIM-10 contre 169 dans la CIM-9.

Le profil des modifications apportées à la CIM-9 a été dressé. L'analyse de ce profil met en évidence un total de 186 modifications, soit des suppressions (47), des ajouts (45) et des modifications de nom (85). L'ensemble des modifications observées entre la CIM-9 et la CIM-10 sont présentées à la figure 1.

Des 85 sous-catégories ayant subi une modification de nom, 52 (61 %) ont désormais un nom plus long, 18 (21 %) un nom plus court et 15 (18 %) un nom modifié mais avec le même nombre de mots constituant le titre de la sous-catégorie. Le détail de ces modifications est décrit aux

Figure 1 : Description des modifications entre la CIM-9 et la CIM-10 en matière d'effets indésirables médicamenteux



annexes I, II et III, qui sont déposées sur le site Web de l'Association des pharmaciens des établissements de santé du Québec (A.P.E.S.).

Discussion

De façon générale, les pharmaciens hospitaliers connaissent peu la classification internationale des maladies. Les concepts de base relatifs à ces classifications, le rôle des archivistes et l'importance de bien décrire une hospitalisation et une visite sont discutés dans le cadre du cours de gestion en pharmacie hospitalière du programme de maîtrise professionnelle des deux facultés de pharmacie québécoises. Dans le cadre d'une analyse économique du coût des médicaments en établissement de santé, nous avons exploré les différentes classifications et les divers marqueurs d'une hospitalisation en établissement de santé⁷.

L'iatrogénie médicamenteuse constitue un problème de santé publique important. Elle engendre de nombreuses conséquences en termes de morbidité, voire de mortalité, ce qui a des conséquences significatives sur le plan social et économique. La réalité de la morbidité iatrogène a été évaluée au moyen de nombreuses études pharmaco-épidémiologiques menées au cours des dernières années dans la population de patients hospitalisés. Ces études sont construites sur des méthodologies de qualité diverse et variée et concluent par voie de conséquence à un taux d'incidence d'EIM très variable allant de 0,5 à 11,7 % dans la population adulte et de 5 à 17 % dans la population pédiatrique⁸⁻¹⁷. Certaines d'entre elles emploient comme outil méthodologique les systèmes de codification internationale de type CIM. Ces systèmes ont pour principal atout une capacité d'uniformisation des critères de codage. Les EIM et les médicaments incriminés dans leur survenue sont codifiés par les archivistes selon les critères de codification de la CIM

et génèrent une base de données qui est d'une grande utilité pour les statistiques descriptives ou comparatives de l'iatrogénie sur le plan national ou international.

Notre étude descriptive met en évidence l'organisation de la dixième révision de la CIM et les 186 modifications apportées à la codification des médicaments en présence d'un effet indésirable médicamenteux durant un séjour hospitalier. Les pharmaciens doivent considérer ces changements de numérotation et de catégorisation dans l'élaboration de leurs études rétrospectives.

De même, les établissements qui ont une interface leur permettant d'importer les codes CIM dans le dossier pharmacologique informatisé doivent en tenir compte. Par exemple, au CHU Sainte-Justine, les codes CIM sont importés annuellement au progiciel de pharmacie (GesPharx^{MD} - CGSI TI Inc.) et permettent une sélection rapide des dossiers-patients répondant à des critères d'inclusion lors d'une revue d'utilisation. Une bonne connaissance de la classification internationale des maladies, assortie d'une interface en temps opportun avec le dossier pharmacologique informatisé (il y a généralement un délai de trois à six mois entre le départ d'un patient, l'achèvement et la codification de la feuille sommaire par l'archiviste et la saisie des données dans le logiciel de traitement de données aux archives), peut contribuer à une surveillance optimale de l'utilisation des médicaments en ciblant des groupes de patients plus homogènes pour des critères de conformité donnés.

En Amérique du Nord, la classification de l'American Hospital Formulary Service (AHFS) est privilégiée pour les banques de données et les organismes de remboursement (p. ex. Régie de l'assurance maladie du Québec). Ces deux classifications comportent des similitudes (p. ex. en utilisant des classes thérapeutiques similaires) mais ne permettent pas de procéder facilement à des

comparaisons compte tenu des regroupements et des codes numériques.

Au Canada, le Conseil d'examen des prix des médicaments brevetés utilise notamment la classification ATC (anatomique, thérapeutique, chimique) pour les comparaisons de prix. Dans la banque de données des produits pharmaceutiques de Santé Canada, on retrouve à la fois la classification ATC et la classification AHFS pour l'identification des produits. En somme, nous pensons que cette analyse comparative peut contribuer à la formation des pharmaciens et à une meilleure collaboration pharmacien-archiviste dans la codification des effets indésirables médicamenteux en établissement de santé.

Cette étude comporte des limites. Il s'agit d'une étude descriptive sans données locales. Elle ne permet pas de vérifier les conséquences des changements apportés à la dixième révision sur la capacité de mieux codifier et de mieux détecter des effets indésirables médicamenteux.

Conclusion

Cette étude présente les faits saillants de la dixième révision de la classification internationale des maladies ainsi que les changements apportés par rapport à la neuvième révision utilisée précédemment dans le réseau de santé québécois.

Remerciements

Aurélien Closon, B.Pharm., assistante de recherche au CHU Sainte-Justine.

Pour toute correspondance :
Jean-François Bussières
CHU Sainte-Justine
3175, chemin de la Côte-Sainte-Catherine
Montréal (Québec) H3T 1C5
Téléphone : 514 345-4603
Télécopieur : 514 345-4820
Courriel : jf.bussieres@ssss.gouv.qc.ca

Références

1. Ministère de la Santé et des Services sociaux – Feuille sommaire d'hospitalisation. [en ligne] <http://msssa4.msss.gouv.qc.ca/intra/formres.nsf/924ec80ebd8a511b85256e1a006ba718/48879ba6eb1e905e85256ec10066c870?OpenDocument> (site visité le 6 septembre 2010).
2. Ministère de la Santé et des Services sociaux – Cadre normatif du système Med-Echo. [en ligne] <http://msssa4.msss.gouv.qc.ca/fr/document/publication.nsf/ff52dbec0b2ed788852566de004c8584/581d207c3ed564a7852574bf005283de?OpenDocument> (site visité le 6 septembre 2010).
3. Canadian Institute for Health Information ICD-10A. [en ligne] http://secure.cihi.ca/cihiweb/disPage.jsp?cw_page=codingclass_icd10_e (site visité le 20 octobre 2010).
4. Classification statistique internationale des maladies et des problèmes de santé connexes (CIM-10). [en ligne] <http://www.icd10.ch/> (site visité le 20 octobre 2010).
5. Organisation mondiale de la santé. Révision de la classification internationale des maladies. [en ligne] <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2007/pr13/fr/index.html> (site visité le 20 octobre 2010).
6. Institut canadien d'information sur la santé. Avantages de la CIM-10. [en ligne] http://www.cihi.ca/cihiweb/disPage.jsp?cw_page=codingclass_icd10_bene_f (site visité le 19 septembre 2010).
7. Bussières JF, Marque S, Courmoyer A, Lebel D, Laflamme C, Durand C. Exploration et modèle d'analyse de ratios de coûts de médicaments par indicateurs de volumes d'activités en établissement de santé. *Pharmactuel* 2002;35:91-101.
8. Pouyanne P, Haramburu F, Imbs JL, B gaud B. Admissions to hospital caused by adverse drug reactions: cross sectional incidence study French Pharmacovigilance Centres. *BMJ* 2000;320:1036.
9. Einarsen T. Drug-related hospital admissions. *Ann Pharmacother* 1993;27:832-40.
10. Lazarou J, Omeranz BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients. *JAMA* 1998;279:1200-5.
11. Vincent C, Neale G, Woloshynowych M. Adverse events in British hospitals: preliminary retrospective records review. *BMJ* 2001;322:517-9.
12. Patel H, Bell D, Molokhia M, Srishanmuganathan J, Patel M, Car J et coll. Trends in hospital admissions for adverse drug reactions in England: analysis of national hospital episode statistics 1998-2005. *BMC Clin Pharmacol* 2007;25:7-9.
13. Moore TJ, Weiss SR, Kaplan S, Blaisdell CJ. Reported adverse drug events in infants and children under 2 years of age. *Pediatrics* 2002;110:e53.s.
14. Haffner S, von Laue N, Wirth S, Th rmann PA. Detecting adverse drug reactions on paediatric wards: intensified surveillance versus computerised screening of laboratory values. *Drug Saf* 2005;28:453-64.
15. Martínez-Mir I, García-López M, Palop V, Ferrer JM, Rubio E, Morales-Olivas FJ. A prospective study of adverse drug reactions in hospitalized children. *Br J Clin Pharmacol* 1999;47:681-8.
16. Temple ME, Robinson RF, Miller JC, Hayes JR, Nahata MC. Frequency and preventability of adverse drug reactions in paediatric patients. *Drug Saf* 2004;27:819-29.
17. Impicciatore P, Choonara I, Clarkson A, Provasi D, Pandolfini C, Bonati M. Incidence of adverse drug reactions in paediatric in/out-patients: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Br J Clin Pharmacol* 2001;52:77-83.

Abstract

Introduction: The Ministère de la santé et des services sociaux states that the World Health Organization's International Classification of Diseases, ninth revision (ICD-9), and the Canadian classification of procedures have been replaced by the International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Tenth Revision, Canada (ICD-10-CA), and the Canadian Classification of Health Interventions.

Methods: This is a descriptive comparative study of the ICD-9 and ICD-10, targeting only the sub-category for adverse effects of drugs. The main objective was to discuss ICD-10 and to determine the changes that were made.

Results: In the sub-category for adverse effects of drugs, the two versions comprise 20 categories, each represented by blocks E930 to E949 for ICD-9 and by Y40 to Y59 for ICD-10. It is noted that there are a greater number of sub-categories in the ICD-10, with 176 sub-categories as opposed to 169 in the ICD-9. The profile of changes made to the ICD-10 was drawn up. A proper knowledge of the International Classification of Diseases along with an appropriate interface with the computerized pharmacological profile can lead to optimal surveillance of drug use by targeting patient groups that are more homogeneous in regard to the given conformity criteria.

Conclusion: This study presents the salient facts of the ICD-10 in addition to the modifications that were made from the ICD-9.

Key words: international classification of diseases, ICD-9, ICD-10, drugs, drug safety

Réflexions sur la délégation de la vérification contenant-contenu dans un centre hospitalier universitaire

Benoît Lemire, Katherine Mousseau, Alison Wong, En Yuan He

Résumé

Introduction : Dresser un portrait de la délégation de la vérification contenant-contenu au Centre universitaire de santé McGill et proposer des avenues pour augmenter son implantation en tenant compte des nouvelles recommandations du groupe de travail sur la délégation de la vérification contenant-contenu de l'Association des pharmaciens des établissements de santé du Québec.

Description de la problématique : La délégation de la vérification contenant-contenu est implantée de façon inégale dans les différents sites. Dans un contexte de pénurie, et dans l'optique d'une éventuelle fusion des différents sites, il est souhaitable d'augmenter et d'harmoniser l'implantation de la délégation de la vérification contenant-contenu.

Résolution de la problématique : Des rencontres avec les personnes-ressources de chaque site ont eu lieu afin d'évaluer la possibilité d'augmenter et d'harmoniser la délégation de la vérification contenant-contenu. Les points discutés concernaient la description des tâches actuellement déléguées et à déléguer à court et à moyen terme, les réflexions concernant les limites actuelles et futures pouvant retarder l'implantation de ces nouvelles tâches, les coûts et le gain de temps du pharmacien. L'équipe a réfléchi à la certification, à la résistance au changement et aux technologies.

Conclusion : L'évolution de la pratique hospitalière nous force à adopter des solutions pour rendre l'organisation du circuit du médicament plus efficace. Pour y parvenir, nous devons nous assurer d'obtenir la collaboration de toute l'équipe, de mettre à profit les compétences de tous et de profiter pleinement des technologies d'automatisation disponibles. Ces avenues s'avèrent essentielles pour maintenir et développer la qualité des soins cliniques et du système de distribution des médicaments.

Introduction

La vérification contenant-contenu est définie comme l'action de vérifier, par une lecture, si l'identité d'un médicament correspond à l'étiquette de son contenant ou à une liste préétablie. Elle ne requiert aucune notion de jugement clinique¹. La délégation de la vérification contenant-contenu (DVCC) est vue par plusieurs comme une façon

de mieux utiliser les compétences des pharmaciens. Malgré cela, le *Rapport 2007-2008 sur les pharmacies hospitalières canadiennes* montre que la DVCC est nettement moins implantée au Québec qu'ailleurs au pays².

À l'automne 2009, l'Association des pharmaciens des établissements de santé du Québec (A.P.E.S.) a publié une mise à jour de son *Guide sur la DVCC des médicaments en pharmacie d'établissement de santé*, en tenant compte des cinq nouvelles tâches pouvant être déléguées dans la norme 90-01 de l'Ordre des pharmaciens du Québec (OPQ)^{1,3}. Dans un contexte de pénurie de pharmaciens, il était souhaitable de réévaluer l'état actuel de la DVCC dans quatre hôpitaux du Centre universitaire de santé McGill (CUSM). L'objectif de cet article consiste à dresser un état de la situation, à déterminer les limites de l'augmentation et de l'harmonisation de la DVCC et à proposer des avenues pour la délégation de nouvelles tâches.

Description de la problématique

L'organisation du circuit du médicament varie entre les sites du CUSM selon les patients et les volumes d'ordonnances. Il en résulte une hétérogénéité dans les tâches déléguées à ce jour (tableau I). Les pharmaciens responsables des quatre sites s'entendent sur le fait que les tâches de DVCC prévues ne permettront pas de réaliser un gain de temps de pharmacien suffisant pour augmenter de façon significative les activités cliniques. Toutefois, la DVCC permettra de mieux utiliser les ressources pour absorber l'augmentation des ordonnances et de la charge de travail prévue dans les années à venir et de maintenir les soins pharmaceutiques en place. De plus, l'implantation de la DVCC et des technologies associées permettra d'offrir une distribution des médicaments plus sécuritaire. En effet, dans une étude réalisée par le Centre hospitalier de l'Université de Montréal, le taux d'erreurs de vérification des assistants techniques en pharmacie (ATP) n'était pas supérieur à celui des pharmaciens⁴.

Benoît Lemire, B.Pharm., M.Sc., est pharmacien au Centre universitaire de santé McGill

Katherine Mousseau, B.Pharm., M.Sc., est pharmacienne au Centre universitaire de santé McGill

Alison Wong, B.Pharm., M.Sc., est pharmacienne au Centre universitaire de santé McGill

En Yuan He, B.Pharm., M.Sc., est pharmacienne au Centre universitaire de santé McGill

Lors de la rédaction de cet article, les quatre auteurs étaient candidats à la maîtrise en pratique pharmaceutique, option établissement de santé au Centre universitaire de santé McGill

Tableau I : Planification de la délégation de la vérification contenant-contenu au Centre universitaire de santé McGill au 31 décembre 2010

Tâches liées à la délégation de la vérification contenant-contenu	HRV	ITM	HGM	HME
1. Conditionnement de solides et liquides oraux en formats multidoses pour utilisation ultérieure	À venir	NI	NI	NI
2. Conditionnement de médicaments en cartes alvéolées ou autres systèmes scellés analogues pour utilisation ultérieure	À venir	NI	À venir	NI
3. Conditionnement de produits à usage topique ou externe en formats multidoses pour utilisation ultérieure	À venir	NI	NI	NI
4. Conditionnement de médicaments en doses unitaires pour utilisation ultérieure	I	Fait par HRV	I	Fait par HGM
5. Remplissage de compte-pilules ou d'appareils de conditionnement automatisés	I	Fait par HRV	I	Fait par HGM
6. Préparation de commandes de médicaments au commun selon une liste préétablie par le pharmacien	I	I	I	I
7. Réapprovisionnement des réserves d'unité de soins, cliniques externes et autres réserves analogues, selon une liste préétablie par le pharmacien	I	I	I	I
8. Réapprovisionnement des cabinets de distribution automatisée	I	NI	I	I
9. Réapprovisionnement de l'armoire de nuit selon une liste préétablie par un pharmacien	I	I	I	I
10. Réapprovisionnement de coffrets d'urgence, de chariots de réanimation et d'autres réserves analogues, selon une liste préétablie par un pharmacien	I	I	I	I
11a Reconstitution ou dilution de médicaments stériles pour utilisation ultérieure	NI	À venir	À venir	NI
11b Reconstitution ou dilution de médicaments non stériles pour utilisation ultérieure	À venir	Fait par HRV	NI	NI
12a Reconstitution ou dilution de médicaments stériles, individualisés selon les ordonnances validées par un pharmacien	NI	À venir	À venir	NI
12b Reconstitution ou dilution de médicaments non stériles, individualisés selon les ordonnances validées par un pharmacien	À venir	Fait par HRV	NI	
13. Production automatisée d'un emballage unitaire individualisé selon les ordonnances validées par un pharmacien	À venir	À venir - Fait par HRV	I	Fait par HGM
14. Production automatisée d'un emballage multidose, individualisé selon les ordonnances validées par un pharmacien	NI	NI	NI	NI
15. Remplissage manuel de plateaux universels d'un appareil d'emballage automatisé, individualisés selon les ordonnances validées par un pharmacien	I	Fait par HRV	I	Fait par HGM
16. Reservice des médicaments unidoses individualisés selon les ordonnances validées par un pharmacien	I (IV) À venir (PO)	À venir	I	À venir
17. Distribution des médicaments en doses unitaires individualisées selon les ordonnances validées par un pharmacien (premières doses)	I (IV) À venir (PO)	NI	I	NI
18a Distribution des médicaments en cartes alvéolées ou autres systèmes scellés analogues, individualisés selon les ordonnances validées par un pharmacien	NI	NI	NI	NI
18b Distribution des médicaments par pilulier, individualisés selon les ordonnances validées par un pharmacien	NI	NI	NI	NI

*Adapté du Guide sur la délégation de la vérification contenant-contenu des médicaments en pharmacie d'établissement de santé de l'A.P.E.S.
I : implanté; NI: Non implanté; IV: intraveineux; HRV: Hôpital Royal Victoria; HME : Hôpital de Montréal pour enfants; HGM : Hôpital général de Montréal; ITM : Institut thoracique de Montréal; PO : par voie orale

Résolution de la problématique

Des rencontres avec des personnes-ressources de chaque site ont eu lieu afin d'évaluer la possibilité d'augmenter et d'harmoniser la DVCC au CUSM. Les points discutés concernaient la description des tâches actuellement déléguées et à déléguer à court et à moyen terme, les réflexions concernant les limites actuelles et futures pouvant retarder l'implantation de ces nouvelles tâches, les coûts et le gain de temps de pharmacien.

Certification

L'instauration de la DVCC nécessite beaucoup de temps : préparation du protocole, formation des assistants techniques (ATP), exercices de validation, de certification, de recertification et réalisation des tâches à déléguer⁵. À cause de cette lourdeur, le système en place ne suffit pas à maintenir le processus de certification. L'Hôpital général de Montréal (HGM), en comparaison des autres sites, se distingue par son efficacité à maintenir les certifications à jour et à certifier les ATP qui se joignent à l'équipe. Quant aux autres sites, le *statu quo* les laisserait dans l'incapacité d'assurer la poursuite de l'implantation de la DVCC par manque de personnel certifié.

Pour augmenter le taux de certification, la formation d'un ATP certifié et dûment autorisé à former les ATP de tous les sites nous apparaît nécessaire. De plus, nous proposons d'améliorer l'examen de l'Hôpital général de Montréal (HGM) et de le segmenter afin qu'il puisse être adapté à chacun des sites. Par ailleurs, nous proposons que les recertifications permettant la vérification des tâches simples se fassent au travail, au moyen d'une re-vérification du travail ordinaire effectué en DVCC par l'ATP dûment autorisé, et ce, tous les deux ans. Par contre, nous jugeons que la recertification permettant la vérification de préparations stériles devrait avoir lieu annuellement au moyen d'un examen. La fréquence minimale requise des certifications pourrait être modifiée à la suite de la publication de la norme révisée de l'Ordre des pharmaciens du Québec (OPQ) à propos des préparations stériles. Ainsi, la création d'un examen segmenté revêt un avantage additionnel, puisqu'on pourrait n'utiliser que la section pertinente lors des recertifications.

Il serait souhaitable qu'un jour la prise en charge de la certification soit faite par un organisme externe. Les provinces de l'Ontario et de l'Alberta ont déjà procédé à la reconnaissance des ATP comme professionnels de la santé de manière à pouvoir assurer un meilleur contrôle de leurs qualifications^{6,7}. Une reconnaissance similaire des ATP par l'OPQ ouvrirait la porte à une certification externe structurée, sous la gouverne de l'Ordre.

Résistance au changement

Quoiqu'on identifie tout un éventail d'opinions divergentes concernant la DVCC, certains membres de

l'équipe y sont réfractaires. D'une part, plusieurs ATP voient l'implantation de la DVCC comme une tâche qui s'ajoute à une charge de travail déjà importante, sans reconnaissance supplémentaire. D'autre part, certains pharmaciens pourraient être réticents à procéder à la délégation par crainte que les taux d'erreurs grimpent et que leur responsabilité soit mise en cause.

À long terme, l'intégration forcée de la DVCC pourrait mener à un clivage dans l'équipe. Nous pensons que les ATP et les pharmaciens ont tout à perdre si les uns ou les autres s'opposent à une meilleure utilisation des expertises. Le système de la santé tend actuellement à reconnaître les compétences de tout un chacun pour mieux utiliser les ressources et à décloisonner les professions afin d'établir de meilleures collaborations. Mettre un frein à cette tendance équivaut à refuser l'amélioration de l'efficacité du système de soins de santé et, ultimement, celle de la santé des patients.

Une enquête faite en interne, en collaboration avec le syndicat, a montré que les meilleures sources de motivation pour les employés sont les stratégies de renforcement positif, telles que la mise en valeur des compétences et des accomplissements des employés. Pour ce faire, nous pensons que le département de pharmacie doit adopter une stratégie de renforcement favorisant l'acceptation du changement. Cependant, une stratégie mieux orientée et menée en parallèle pour rendre obligatoire l'intégration de la DVCC nous semble indispensable. Il faut enfin déployer tous nos efforts pour aider les pharmaciens réticents à s'affranchir de leurs préoccupations.

Nous proposons certaines mesures concrètes à mettre en place au moins pendant la durée de l'implantation. L'une d'elles consiste en l'instauration d'un programme trimestriel de présentations informatives pour traiter, avec l'équipe de la pharmacie, des différents sujets d'inquiétude et des moyens de renforcement. De plus, les ATP certifiés devraient être favorisés lors de l'attribution de tâches liées à des projets novateurs (décentralisation, bilans comparatifs, implantation des lecteurs de codes à barres). Enfin, l'obligation de faire de la DVCC devrait être mentionnée à l'embauche et ajoutée à la description de tâches des ATP afin qu'il ne subsiste aucune ambiguïté sur l'intention du département. Ces approches nous semblent prometteuses et peu coûteuses.

Technologies

Avec l'augmentation du nombre d'ordonnances de médicaments dans un contexte de pénurie de pharmaciens, la distribution des médicaments risque d'absorber une portion grandissante du travail des pharmaciens. En supposant qu'aucune mesure n'est prise pour augmenter la capacité et l'efficacité de cette distribution, on peut penser que l'augmentation du nombre d'ordonnances mettra en péril la qualité de la délivrance des médicaments.

Tableau II : Coûts des mesures à implanter

MESURES	HGM	HRV	ITM	HME
Caméra + accessoires	30 000 \$	NA	NA	30 000 \$
Lecteurs de codes à barres	3 x 500 \$	3 x 500 \$	1 x 500 \$	1 x 500 \$
Présentations informatives	12 000 \$			
Certification et recertification (temps ATP, coût d'acquisition des médicaments, temps de développement de l'examen)	10 000 \$			
Estimation des coûts totaux	86 000 \$			

ATP : assistant technique en pharmacie; HGM : Hôpital général de Montréal; HRV : Hôpital Royal Victoria; ITM : Institut thoracique de Montréal; HME : Hôpital de Montréal pour enfants; NA : non applicable; \$: \$CAD

L'utilisation des codes à barres est la méthode de vérification la mieux décrite pour prévenir les erreurs médicamenteuses lors de la distribution des médicaments⁸. Les appareils de conditionnement automatisé installés à l'Hôpital Royal Victoria (HRV) et à l'HGM permettent de générer des emballages identifiés par codes à barres. Les appareils de conditionnement automatisé sont utilisés pour fournir les médicaments dans les centres où ils sont installés et pour les renouvellements de services et les médicaments unidoses des plus petits centres (Institut thoracique de Montréal et Hôpital de Montréal pour enfants). Nous proposons de procurer des lecteurs de codes à barres aux différentes stations où la DVCC est en fonction. Ceci permettrait de simplifier la DVCC de manière à ce que le travail soit effectué par un seul ATP, selon un mode d'autovérification. Dans la même optique, l'apposition de codes à barres sur des médicaments ne pouvant pas être conditionnés par l'appareil de conditionnement automatisé (floles, mini-sacs, etc.) permettrait aux ATP d'utiliser des lecteurs de codes à barres pour leur distribution.

De plus, l'implantation de caméras dans les salles de préparation stérile pourrait contribuer à faciliter la DVCC³. Elle permettrait d'augmenter l'efficacité du travail des pharmaciens en réduisant les interruptions (déplacement, habillage), et les vérifications aléatoires pourraient se faire de façon différée. Ces mesures faciliteront l'absorption de l'augmentation du nombre d'ordonnances tout en préservant la qualité de la prestation des soins pharmaceutiques aux unités de soins.

Aspect économique

Le tableau II résume les coûts estimés pour la mise en place des mesures que nous proposons.

Conclusion

L'évolution de la pratique hospitalière en parallèle avec la pénurie de pharmaciens nous force à adopter des solutions pour rendre l'organisation du circuit du médicament plus efficace. Pour y parvenir, nous devons nous assurer d'obtenir la collaboration de toute l'équipe, de mettre à profit les compétences de tous et de profiter pleinement des technologies d'automatisation disponibles. Ces avenues s'avèrent essentielles pour maintenir et développer la qualité des soins cliniques et du système de distribution des médicaments. En soi, l'utilisation plus élargie des compétences des ATP ne résoudra pas la pénurie de pharmaciens. Par contre, elle contribuera à une meilleure utilisation des ressources existantes.

Remerciements

Nous tenons à remercier madame Caroline Beauchamp pour son aide à la réalisation de cette évaluation ainsi que pour la révision du manuscrit. Nous remercions monsieur André Bonnici pour la révision du manuscrit. Nous remercions également mesdames Denyse Kalyvas et Bibiane Dogbe de même que les autres membres de l'équipe de gestion du département de pharmacie.

Pour toute correspondance :

Benoît Lemire

Département de pharmacie

Institut thoracique de Montréal

3650, rue St-Urbain

Montréal (Québec) H2X 2P4

Téléphone : 514 934-1934, poste 32546

Télécopieur : 514 849-1709

Courriel : benoit.lemire@umontreal.ca

Références

1. Ordre des pharmaciens du Québec. Norme 90-01: Actes visés à l'article 17 de la Loi sur la pharmacie pouvant être délégués à des classes de personnes autres que des pharmaciens. 2005.
2. Société canadienne des pharmaciens d'hôpitaux. Rapport 2007-2008 sur les pharmacies hospitalières canadiennes [en ligne] www.lillyhospitalsurvey.ca (site visité le 3 décembre 2010).
3. Le groupe de travail sur la formation continue des assistants techniques en pharmacie et la délégation des tâches de l'A.P.E.S. Délégation de la vérification contenant-contenu des médicaments en pharmacie d'établissement de santé. Deuxième édition. Montréal, Québec : Association des pharmaciens des établissements de santé du Québec; 2009. [en ligne] www.apesquebec.org (site visité le 3 décembre 2010).
4. Amendola L, Besse L, Cayer G, Constantineau L. Politique de délégation de la vérification contenant-contenu au département de pharmacie du CHUM. *Pharmactuel* 2002;35:39-43.
5. Vaillant L. Les freins à la délégation. *Pharmactuel* 2007;40:187-8.
6. Loi visant à améliorer les systèmes de santé en modifiant ou en abrogeant divers textes de loi et en édictant certaines lois, Projet de loi 171 2006. Province de l'Ontario 2007.
7. Pharmacists Profession Regulation, Alta. Reg. 129/2006 [en ligne] <http://www.canlii.org/en/ab/laws/regu/alta-reg-129-2006/latest/alta-reg-129-2006.html> (site visité le 3 décembre 2010).
8. Zebra Technologies. Application white paper - Adopting bar code labelling in hospital pharmacies [en ligne] http://www.zebra.com/id/zebra/na/en/documentlibrary/whitepapers/hospital_pharmacy_barcoding.DownloadFile.File.tmp/FINAL%20WP13935_Pharmacy_10%2026.pdf?dvar1=WhitePaper&dvar2= (site visité le 3 décembre 2010).

Abstract

Introduction: To describe a program for the delegation of container/label content verification at the McGill University Health Centre. To propose different ways to extend the program's implementation while considering the new recommendations made by the working group of the *Association des pharmaciens des établissements de santé du Québec* on the delegation of container/label content verification.

Description of the problem: The delegation of container/label content verification was implemented unevenly on the different sites. Despite a shortage of human resources and considering an eventual fusion of the different hospital sites, it is desirable to extend and standardize the implementation of the delegation of container/label content verification.

Problem resolution: Key players from every site were consulted in order to evaluate the possibility of extending and standardizing the delegation of container/label content verification. Topics discussed included the description of tasks currently delegated and those to be delegated on a short-term and medium-term basis, thoughts regarding current and future limitations that could delay implementation of new tasks, and costs and time gained by pharmacists. The team considered certification, resistance to change and to technology.

Conclusion: The evolving nature of hospital pharmacy has led us to adopt methods to improve the efficiency of the medication circuit. To achieve this, the entire team must collaborate in order to benefit from the competencies of each and to profit fully from available automated technology. This is essential for maintaining and developing the quality of clinical care and of the drug distribution system.

Réflexion sur les interruptions dans le circuit du médicament et leurs retombées

Mélina Raimbault, Jean-François Bussières, Denis Lebel

Résumé

Objectif : Discuter des interruptions dans le circuit du médicament en établissement de santé et de leurs retombées.

Mise en contexte : Le circuit du médicament est un processus complexe pour l'acquisition d'un médicament, reposant sur l'activité d'une variété d'acteurs. Il existe dans le réseau de la santé un problème lié à des interruptions dans la chaîne des différents acteurs, survenant lors de la réalisation d'une ou de plusieurs étapes du circuit, et nous pensons que ces interruptions nuisent à la prestation sécuritaire des soins. Le taux d'interruptions par heure et par sujet, les sources et les motifs des interruptions sont relativement bien décrits dans les milieux infirmiers et médicaux. On note néanmoins que peu d'études ont été réalisées au sein des équipes de pharmacie. Les conséquences des interruptions sur les erreurs médicamenteuses sont quant à elles peu démontrées. Nous proposons des perspectives et des mesures contribuant à limiter les interruptions et les distractions en milieu pharmaceutique.

Conclusion : Cet article recense les principaux écrits en soins infirmiers, médicaux et en services pharmaceutiques et propose une réflexion portant sur les mesures contribuant à la réduction des interruptions et des distractions en pharmacie.

Mots clés : interruptions, attention, impact, influence, conséquence, erreur médicamenteuse

Introduction et mise en contexte

Le circuit du médicament est un processus complexe d'acquisition du médicament, qui s'enclenche par la rédaction d'une ordonnance, passe par la validation, la préparation et la distribution pour se terminer par l'administration au patient. Ce circuit repose sur l'activité d'une variété d'acteurs, notamment les pharmaciens, assistants techniques en pharmacie, médecins, infirmières et inhalothérapeutes.

On reconnaît qu'il existe dans le réseau de la santé un problème portant sur les interruptions de la chaîne des différents acteurs, survenant lors de la réalisation d'une ou de plusieurs étapes du circuit¹. Nous pensons que les interruptions nuisent à la prestation sécuritaire des soins dans le cadre du circuit du médicament.

Description de la problématique

Définitions

Dans Pubmed, il n'existe aucun terme du thésaurus biomédical de référence portant sur les interruptions². Toutefois, plusieurs termes apparentés sont utilisés pour indexer les articles portant sur ce sujet, notamment attention, adaptation, *psychological*, communication, *efficiency*, *organizational*, *safety management*, etc².

Dans la documentation, il n'existe pas de consensus quant aux concepts et définitions entourant les interruptions. Speier et coll. rapportent qu'une interruption est un événement externe identifiable, dont la survenue est imprévisible et qui nuit à l'attention cognitive dans le cadre d'une tâche sp cifique³. Toutefois, on s'accorde sur le fait que la survenue d'une interruption peut affecter le degré d'attention. En effet, les interruptions sont chronophages, le sujet qui est interrompu sans cesse peut ressentir de la pression et de la surcharge d'informations. De plus, les interruptions détournent l'attention de la tâche spécifique en cours d'exécution, ceci pouvant mener à un oubli d'informations nécessaires à la prise de décision. Les interruptions interf rent dans les processus cognitifs. Par exemple, revenir à la première activité après avoir été interrompu nécessite une période de réadaptation pendant laquelle le sujet doit se remémorer les informations importantes³.

Dans le MeSH (*Medical Subject Headings*), on définit l'attention comme le fait de « cibler certains aspects d'une expérience en cours au détriment d'autres aspects concurrents; l'attention est l'action de se soucier, d'écouter ou de se concentrer² ». Ainsi, l'attention est l'une des fonctions cérébrales supérieures qui permet de traiter, d'organiser et d'acquérir des informations qui auront une influence sur notre comportement. Sohlberg et coll. proposent cinq niveaux d'attention, soit l'attention ciblée

Mélina Raimbault, D.Pharm., est interne en pharmacie à l'Université d'Angers et assistante de recherche à l'Unité de recherche en pratique pharmaceutique au CHU Sainte-Justine

Jean-François Bussières, B.Pharm., M.Sc., MBA, FCSHP, est chef du Département de pharmacie et de l'Unité de recherche en pratique pharmaceutique au CHU Sainte-Justine et professeur titulaire de clinique à la Faculté de pharmacie de l'Université de Montréal

Denis Lebel, B.Pharm., M.Sc., FCSHP, est adjoint au chef du Département de pharmacie et responsable du service pharmaceutique de support à la recherche au CHU Sainte-Justine

Tableau I : Recension des écrits portant sur les interruptions en soins de santé^{1,5-17}

Références	Protocole Personnel ciblé	Objectifs liés aux interruptions	Définitions	Résultats
Soins infirmiers				
1	Revue systématique	Mesure de fréquence, caractéristiques et conséquences des interruptions sur les erreurs médicamenteuses.	Interruption : activité qui empêche l'infirmière d'achever une tâche immédiate ou événement de communication dont l'infirmière n'est pas à l'origine.	23 études; 6,7 interruptions/heure/infirmière; Sources d'interruption : infirmières (37 %), patients (5-26 %), équipements/fournitures (5-13 %); Interruptions de 45 à 82 secondes.
5	Étude descriptive 98 infirmières	Mesure des conséquences des interruptions sur les erreurs procédurales et médicamenteuses.	Erreur procédurale : non-respect d'une procédure nonobstant les conséquences (p. ex. ne pas vérifier l'identité du patient); Erreur médicamenteuse : accident (p. ex. mauvais médicament dispensé).	4271 doses de médicaments administrées; Interruptions dans 53 % des doses administrées; Interruption associée à une augmentation de 12 % du risque d'erreurs procédurales et de 13 % du risque d'erreurs médicamenteuses; Le risque d'observer une erreur majeure lors d'une administration passe de 2 % sans interruption à 5 % en présence de quatre interruptions.
6	Étude descriptive 30 infirmières	Description des interruptions (c'est-à-dire sources, types, tâches, motifs).	Interruptions : intrusion, ou pause, ou distraction ou écart procédural.	480 heures d'observation; 3,5 interruptions/heure/infirmière; Sources d'interruption : personnel soignant <i>non nursing</i> (32 %), infirmières (22 %), patients/famille (20 %); 90 % des interruptions pourraient avoir des retombées négatives sur le patient.
7	Étude descriptive 36 infirmières	Évaluation des types d'interruptions : fréquence, polyvalence et erreurs médicamenteuses.	Interruption : événement amorcé par une tierce personne ou une chose; Polyvalence : le fait d'être engagé dans au moins deux tâches à la fois; Erreur : oubli et événement involontaire ayant ou non un effet sur le patient.	136 heures d'observation; 10 interruptions/heure/infirmière; Sources d'interruptions : autre personnel soignant (47 %), patients (28 %), collègues (25 %); « Multitâches » dans 34 % du temps; 1,5 erreurs/heure.

Tableau I : Recension des écrits portant sur les interruptions en soins de santé^{4,5-17} (suite)

Références	Protocole <i>Personnel ciblé</i>	Objectifs liés aux interruptions	Définitions	Résultats
8	Étude descriptive 18 infirmières	Évaluation de fréquence et caractéristiques des interruptions.	Aucune	59 heures d'observation; 6,3 interruptions/heure/infirmière; Sources d'interruptions varient entre préparation et administration. 66 % des interruptions surviennent pendant la préparation des médicaments c. 34 % pendant l'administration; Motifs d'interruption : soins (30 %), coordination (20 %), résolution d'un problème (19 %), raison personnelle (8 %), autres (23 %); Interruptions durant en moyenne 92 secondes.
Soins médicaux				
9	Étude descriptive 30 médecins urgentologues	Mesure du nombre d'interruptions	Interruption : tout événement qui requiert brièvement l'attention du sujet sans donner naissance à une tâche secondaire; <i>Break-in-task</i> : événement qui requiert l'attention pendant plus de 10 secondes et résulte en une nouvelle tâche.	10,3 interruptions/heure; 6,9 <i>break-in-task</i> /heure.
10	Étude descriptive; 22 urgentologues et 22 médecins de soins de première ligne.	Comparaison du nombre d'interruptions	Idem ci-dessus	Urgentologues plus interrompus que les médecins de soins première ligne (9,7 c. 3,9 interruptions/heure et 5,4 c. 1,8 <i>break-in-task</i> /heure respectivement).
11	Étude descriptive; Six médecins et six infirmières.	Mesure du nombre d'interruptions	Aucune	11,1 interruptions/heure/médecin.
12	Étude descriptive; Médecins et résidents (n : non précisé).	Mesure du nombre d'interruptions	Aucune	6,7 interruptions/heure/médecin; 4,3 interruptions/heure/résident en médecine.

Références	Protocole <i>Personnel ciblé</i>	Objectifs liés aux interruptions	Définitions	Résultats
Soins pharmaceutiques				
13	Étude descriptive; 14 pharmaciens et 10 assistants techniques en pharmacie d'officine.	Mesure des effets des interruptions et distractions sur les erreurs de distribution de médicaments.	Interruption : arrêt d'une activité avant que la tâche ne soit achevée, causé par tout élément imposé, observable ou audible; Distraction : situation provoquée par un stimulus externe qui n'engendre pas la cessation de l'activité; Erreur de distribution : déviation par rapport à la prescription du médecin; Utilisation du score GEFT (<i>Group Embedded Figures Test</i>) - plus le score est élevé, plus les sujets sont aptes à faire abstraction des distractions.	Délivrance de 5072 ordonnances; 3,23 % erreurs de délivrance 3,0 interruptions et 3,8 distractions/0,5 heure; Relation entre les interruptions et les erreurs ainsi qu'entre les distractions et les erreurs; Distractions et interruptions corrélées au score GEFT.
14	Revue systématique	Description des erreurs de distribution, leur fréquence et leurs causes.	Erreur de distribution : toute erreur survenant dans le processus de distribution des médicaments, détectée ou non avant la remise au patient.	60 études en officine et hôpital; Erreurs de distribution découlant de plusieurs causes (notamment la charge de travail – 13 études, et les interruptions – 6 études).
15	Étude descriptive; Personnel d'une pharmacie hospitalière (pharmaciens, assistants techniques et étudiants en pharmacie, n : non précisé).	Mesure de la fréquence et des causes d'erreurs de distribution.	Erreur de distribution : déviation par rapport à la prescription du médecin.	Délivrance de 4849 ordonnances; 2,7 % d'erreurs de délivrance; Causes des erreurs : charge de travail (44 %), interruptions (9 %), distractions (4 %).
16	Étude descriptive; 1004 assistants techniques d'officine, de pharmacie hospitalière et d'industrie.	Identification et hiérarchisation des causes d'erreurs médicamenteuses.	Aucune définition mais recours à un score de 1 à 6 pour hiérarchiser les causes (1 étant le plus important).	Causes des erreurs : interruptions (2,03), manque de personnel (2,71), manque de soins à l'exécution des tâches (3,84), organisation non optimale du travail (3,88), supervision inadéquate de la part des pharmaciens (3,90) et environnement de travail inadéquat (4,85).
17	Étude descriptive; 419 pharmaciens d'officine.	Évaluation des perceptions relatives aux erreurs de distribution.	Erreur de distribution : écart entre l'ordonnance et le médicament dispensé après que le patient a quitté la pharmacie.	Les pharmaciens placent les interruptions au 4 ^e rang des causes d'erreurs de distribution, après la complexité de l'ordonnance, le surmenage et la fatigue; les pharmaciens sont d'avis que la réduction des interruptions contribuerait à la diminution des erreurs.

(c'est-à-dire une réponse à un stimulus visuel, sonore ou tactile), l'attention soutenue (c'est-à-dire une réponse qui dure dans le temps en raison de stimuli répétés), l'attention sélective (c'est-à-dire une réponse qui dure dans le temps en raison de stimuli répétés en dépit d'autres stimuli causant de la distraction), l'attention en alternance (c'est-à-dire la capacité de traiter des stimuli distincts et d'effectuer en alternance plus d'une tâche nécessitant plus d'une réponse) et l'attention répartie (c'est-à-dire la capacité de traiter des stimuli distincts et d'effectuer en même temps plusieurs tâches nécessitant des réponses)⁴. L'attention de type « répartie » est requise pour donner des soins de santé sécuritaires compte tenu de la prévalence élevée des interruptions.

À partir de notre revue documentaire, nous proposons un modèle conceptuel des stimuli intrinsèques et extrinsèques, liés ou non à la tâche, qui peuvent affecter le niveau d'attention. Parmi les facteurs intrinsèques non liés à la tâche, notons la fatigue, le stress, l'anxiété, la maladie; le manque de formation théorique ou pratique ou la faible compréhension d'un processus complexe sont aussi des exemples de facteurs intrinsèques. La conversation, le rire, le déplacement, le téléphone, l'interpellation par une autre personne et le bruit d'un équipement sont des exemples de facteurs extrinsèques.

L'objectif de cet article est de discuter des interruptions et de leurs retombées sur le circuit du médicament en établissement de santé.

Discussion

Recension des études descriptives

Afin de bien comprendre la nature des interruptions dans le domaine de la santé, nous avons retenu une sélection d'articles clés portant sur la pratique infirmière, médicale et pharmaceutique (Tableau I)^{1,5-17}.

Retombées des interventions

On remarque que les interruptions sont relativement bien décrites en soins infirmiers, en soins médicaux et en services pharmaceutiques. Toutefois, leur effet sur les erreurs médicamenteuses est quant à lui peu démontré¹. Ainsi, seules les études de Westbrook et coll. et de Flynn et coll. établissent un lien entre les interruptions et les erreurs^{5,13}. En outre, plusieurs facteurs peuvent expliquer la difficulté d'établir ce lien, notamment le fait que les erreurs médicamenteuses soient multifactorielles, que le nombre d'études et la taille de l'échantillon soient insuffisants et que les interruptions soient difficiles à monitorer.

Perspective en pratique pharmaceutique

Si la relation qui existe entre les interruptions et les erreurs médicamenteuses doit être davantage étudiée, le

personnel soignant et celui de la pharmacie reconnaissent en général la problématique des interruptions, particulièrement dans le contexte du circuit du médicament.

Dans la documentation, on recense peu de suggestions concrètes visant à réduire les interruptions. En soins infirmiers, Palese et coll. suggèrent qu'une personne soit chargée de répondre au téléphone pendant que les autres sont occupées aux tournées de médicaments¹⁸. Certains souhaitent pouvoir les repérer facilement par une blouse ou un élément de couleur bien visible afin de ne pas perturber celles chargées de préparer et d'administrer des médicaments. Kreckler et coll. pensent qu'il faudrait dissuader progressivement les collaborateurs de recevoir des visites et des appels téléphoniques des familles pendant les heures critiques de tournées médicamenteuses¹⁹. De profonds changements sont nécessaires pour limiter les interruptions quand on sait que la principale source en est le personnel soignant, avant même les patients. En pharmacie, Beso et coll. proposent qu'un poste soit consacré aux questions diverses arrivant à la pharmacie pour éviter que les membres de l'équipe pharmaceutique ne soient interrompus lors de la distribution des médicaments¹⁵. Enfin, dans un bulletin consacré aux distractions, la United States Pharmacopeia propose cinq suggestions afin de réduire les distractions soit : mener une analyse des modes de défaillance, de leurs effets et de leur degré de gravité afin de déterminer les sources de distraction; éloigner les téléphones du personnel exécutant des tâches liées à la prescription, à la distribution et à l'administration des médicaments; rédiger un aide-mémoire de l'ordre optimal des étapes relatives à des tâches complexes (l'ordre optimal permet à un intervenant interrompu de reprendre au bon endroit en évitant l'omission d'une étape clé); offrir de la formation continue spécifique portant sur l'importance des tâches complexes et la réduction des interruptions; déterminer les interruptions inacceptables dans le cadre des opérations et placer des affiches rappelant les zones ciblées²⁰.

À la lumière de notre réflexion, nous présentons un tableau synthèse (Tableau II) des sources d'interruptions et de distractions et des mesures contribuant à la réduction des interruptions en pharmacie accompagnées de commentaires.

Conclusion

On reconnaît qu'il existe dans le réseau de la santé un problème portant sur les interruptions des acteurs lors de la réalisation d'une ou de plusieurs étapes du circuit du médicament. Nous pensons que les interruptions nuisent à la prestation sécuritaire des soins. Cet article recense les principaux écrits en soins infirmiers, médicaux et en services pharmaceutiques et propose une réflexion portant sur les mesures contribuant à la réduction des interruptions et des distractions en pharmacie.

Tableau II : Profil des mesures contribuant à la réduction des interruptions et distractions en pharmacie

Sources d'interruptions et de distractions	Mesures contribuant à la réduction des interruptions et distractions en pharmacie	Commentaires
Appels téléphoniques internes et externes	- Cascade téléphonique avec menus permettant la répartition des appels limitant les tiers; - Casques téléphoniques afin de limiter les sonneries de postes; - Médillons personnels (p. ex. Voicera^{MD}) afin d'éliminer le recours à la téléphoniste ou à un tiers; - Boîte vocale à tous les pharmaciens pour diriger efficacement les messages; - Utilisation de l'intranet afin de rendre disponibles des outils en ligne (p. ex. formulaire électronique pour doses manquantes, état en temps réel de la production des doses, vérification de compatibilité, etc.); - Centre d'information pharmaceutique ou identifiant d'un pharmacien répondant unique par quart de travail pour limiter les transferts.	- Le recours à la cascade téléphonique peut limiter les appels et augmenter d'autres risques si les utilisateurs n'obtiennent pas efficacement une réponse satisfaisante; - Le recours à une cascade téléphonique complexe peut générer des retards pour les usagers, lesquels peuvent engendrer des problèmes de gestion à ne pas sous-estimer; - Utilisation optimale d'un intranet passant par le monitoring de la navigation et la vérification de l'effet de celui-ci sur les processus de travail et les interruptions.
Bruit environnant	- Aménagement de la zone de saisie et validation des ordonnances à l'extérieur de la zone de préparation des médicaments et de toute circulation à d'autres zones de production ou de passage; - Amélioration de la fenestration pour limiter le bruit externe; - Positionnement optimal des haut-parleurs pour l'appel général afin de réduire la diffusion de ces messages; - Révision du parc d'imprimantes afin de sélectionner des imprimantes laser avec émission réduite de bruit; - Ajout de cloisons antibruit autour des équipements (p. ex. ensacheuse, réfrigérateurs, pneumatiques, pompes, robots, etc.); - Élimination des alertes sonores lorsque cela est possible (p. ex. alerte courriel).	- Évaluation du bruit environnant afin d'en déconvir les sources, les périodes de pointe et les correctifs à apporter; - Importance de considérer le degré de bruit émis par un équipement lors de la sélection pour acquisition; - Familiarisation des pharmaciens avec l'unité de mesure (décibel) utilisée; - Échelle issue d'une transformation logarithmique (de 0 à 100 décibels).
Discussions	- Optimiser les aménagements pour éviter les interruptions liées à la présence d'obstacles (p. ex. configurer les postes de travail pharmacien, assistant technique afin de faciliter les échanges amorcés par contact visuel plutôt que par interpellation); - Revoir l'éthique de travail afin de limiter les discussions non liées au travail lorsqu'elles génèrent des interruptions/distractions sources potentielles d'erreurs.	- Importance de reconnaître que la réduction des interruptions doit se faire en adoptant des règles qui maintiennent un climat de travail optimal, où l'interaction et la socialisation sont adéquates.
Tâches non optimales ou multitâches	- Révision des flux de production afin d'optimiser les tâches, éviter les déplacements, les interpellations, les croisements, la réalisation de plusieurs tâches à un même banc, etc.; - Protocole de délégation permettant la vérification par un délégataire; la délégation réduit l'interruption du pharmacien mais pas celle de l'assistant technique; - Introduction de lecteurs à code-barres pour éliminer la double vérification par un tiers; - Utilisation des clichés par caméras numériques par images fixes des étapes du processus de préparation.	- Publication d'un guide par l'ASSTSAS sur l'ergonomie du travail en pharmacie, qui peut contribuer à réduire les interruptions; - Recours aux lecteurs de code-barres pour limiter le nombre d'intervenants et d'interruptions; le lecteur peut cependant complexifier la tâche et créer de nouvelles interruptions.

ASSTSAS : Association paritaire pour la santé et la sécurité du travail du secteur affaires sociales

Pour toute correspondance :
Jean-François Bussières
Département de pharmacie
CHU Sainte-Justine
3175, chemin de la Côte-Ste-Catherine
Montréal (Québec) H3T 1C5
Téléphone : 514 345-4603
Télécopieur : 514 345-4820
Courriel : jf.bussieres@ssss.gouv.qc.ca

Références

1. Biron AD, Loiselle CG, Lavoie-Tremblay M. Work interruptions and their contribution to medication administration errors: an evidence review. *Worldviews Evid Based Nurs* 2009;6:70-86.
2. U.S. National Library of Medicine - National Institutes of Health. Pubmed - MeSH Database. [en ligne] <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh> (site visité le 14 janvier 2011).
3. Speier C, Valacich JS, Vessey I. The influence of task interruption on individual decision making: an information overload perspective. *Decision Sciences* 1999;30:337-60.
4. Sohlberg McKM, Mateer CA. Theory and remediation of attention disorders. Dans : Sohlberg McKM, Mateer CA, rédacteurs. *Introduction to cognitive rehabilitation: theory and practice*. New York : Guilford Press; 1989. p.110-35.
5. Westbrook JI, Woods A, Rob MI, Dunsmuir WT, Day RO. Association if interruptions with an increased risk and severity of medication administration errors. *Arch intern Med* 2010;170:683-90.
6. McGillis Hall L, Pedersen C, Fairley L. Losing the moment: understanding interruptions to nurses' work. *J Nurs Adm* 2010;40:169-76.
7. Kalish BJ, Aebersold M. Interruptions and multitasking in nursing care. *Jt Comm J Qual patient Saf* 2010;36:126-32.
8. Biron AD, Lavoie-Tremblay M, Loiselle CG. Characteristics of work interruptions during medication administration. *J Nurs Scholarsh* 2009;41:330-6.
9. Chisholm CD, Collison EK, Nelson DR, Cordell WH. Emergency department workplace interruptions: are emergency physicians « interrupt-driven » and « multitasking »? *Acad Emerg Med* 2000;7:1239-43.
10. Chisholm CD, Dornfeld AM, Nelson DR, Cordell WH. Work interrupted: a comparison of workplace interruptions in emergency departments and primary care offices. *Ann Emerg Med* 2001;38:146-51.
11. Coiera EW, Jayasuriya JR, Hardy J, Bannan A, Thorpe M. Communication loads on clinicians in the emergency department. *Med J Aust* 2002;176:415-8.
12. Laxmisan A, Hakimzada F, Sayan OR, Green RA, Zhang J, Patel VL. The multitasking clinician: decision-making and cognitive demand during and after team handoffs in emergency care. *Int J Med Inform* 2007;76:801-11.
13. Flynn EA, Barker KN, Gibson JT, Pearson RE, Berger BA, Smith LA. Impact of interruptions and distractions on dispensing errors in an ambulatory care pharmacy. *Am J Health Syst Pharm* 1999;56:1319-25.
14. James KL, Barlow D, McCartney R, Hiom S, Roberts D, Whittlesea C. Incidence, type and causes of dispensing errors: a review of the literature. *Int J Pharm Pract* 2009;17:9-30.
15. Beso A, Franklin BD, Barber N. The frequency and potential causes of dispensing errors in a hospital pharmacy. *Pharm World Sci* 2005;27:182-90.
16. Desselle SP. Certified pharmacy technicians' views on their medication preparation errors and educational needs. *Am J Health Syst Pharm* 2005;62:1992-7.
17. Peterson GM, WU MS, Bergin JK. Pharmacist's attitudes towards dispensing errors: their causes and prevention. *J Clin Pharm Ther* 1999;24:57-71.
18. Palese A, Sartor A, Costaperaria G, Bresadola V. Interruptions during nurses' drug rounds in surgical wards: observational study. *J Nurs Manag* 2009;17:185-92.
19. Kreckler S, Catchpole K, Botomley M, Handa A, McCulloch P. Interruptions during drug rounds: an observational study. *Br J Nurs* 2008;17:1326-30.
20. United States Pharmacopeia. Distractions contribute to medication errors. [en ligne] <http://www.usp.org/pdf/EN/patientSafety/drugSafetyReview2003-11-17.pdf> (site visité le 1er septembre 2010).

Abstract

Objective: To discuss the consequences of interruptions in the medication circuit in healthcare establishments.

Context: The acquisition of a drug can be a complex process within the medication circuit, relying on the activity of several persons. In the healthcare system, problems exist related to interruptions in the sequence of actions of the various persons involved, occurring either during one or many steps of the circuit; and we believe that these may hinder safe delivery of care. The rate of interruptions per hour and by subject, along with the sources and the reasons for interruptions, are relatively well described in medical and nursing practice. However, few studies have been done involving pharmacy teams. The consequences of interruptions on medication errors are in themselves poorly documented. We propose perspectives and methods that help to limit interruptions and distractions in pharmacy practice.

Conclusion: This article surveys the main literature in nursing care, medicine, and pharmacy services; and it outlines methods contributing to the reduction of interruptions and distractions in pharmacy practice.

Key words: interruptions, attention, impact, influence, consequence, medication error

Inhibiteurs de la pompe à protons et risque de fracture osseuse : la prudence est-elle de mise?

Aurélie Closon

Mots-clés : inhibiteurs de la pompe à protons, fracture, ostéoporose

Exposé de la question

Les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP), tels l'oméprazole, l'esoméprazole, le lansoprazole, le rabéprazole et le pantoprazole, sont les molécules les plus efficaces sur le marché en termes de suppression de l'acidité gastrique¹. Des millions d'individus sont traités régulièrement avec ces agents pour des maladies aussi courantes que le reflux gastro-œsophagien, les ulcères gastriques et duodénaux ou encore pour la prévention des complications induites par la prise d'anti-inflammatoires non stéroïdiens².

Toutefois, durant les cinq dernières années, plusieurs études épidémiologiques ont rapporté un risque accru de fractures osseuses chez les utilisateurs d'IPP âgés de 50 ans ou plus³⁻⁷. En mai 2010, la Food and Drug Administration a publié une mise en garde à ce sujet, invitant tous les professionnels des soins de santé à considérer ce risque⁸.

Y a-t-il une cohérence entre les résultats dévoilés par les différentes études publiées? Quels sont les mécanismes biologiques plausibles expliquant l'association entre la fracture osseuse et la thérapie par IPP? Quelle démarche adopter pour les patients de plus de 50 ans ou présentant un risque ostéoporotique accru?

Réponse à la question

Plusieurs études se sont intéressées à cette problématique (voir tableau I)^{3-7,9}.

Comme le soulignent Bodmer et coll. dans leur récente revue, la force de l'association entre exposition aux IPP et accroissement du risque de fractures n'est pas impressionnante, et l'existence de facteurs confondants ayant échappé à l'ajustement ne peut être exclue, surtout pour une pathologie comme la fracture osseuse, dont les facteurs de risque sont nombreux¹⁰. La question de la *sex-ratio* nous semble intéressante. En effet, il est reconnu que le sexe féminin est plus exposé au risque de présenter des fractures ostéoporotiques. Toutefois, nous n'avons retrouvé aucune donnée concernant l'influence du sexe sur le risque de fracture associé à la prise d'IPP.

Quant au mécanisme d'action par lequel les IPP provoqueraient un risque accru de fracture, il n'est actuelle-

ment pas encore élucidé. La suppression acide pourrait réduire l'absorption de calcium et accroître le risque de fracture⁵. Il s'agit là d'une explication intuitive mais non établie. Le rôle du pH dans l'absorption du calcium reste controversé¹¹. De plus, des études spécifiques visant à déterminer les effets d'une thérapie par IPP sur l'absorption de calcium n'ont pas établi de résultats concluants¹¹. Paradoxalement, des pompes à protons vacuolaires, semblables structurellement à celles retrouvées dans l'estomac, se situent dans les ostéoclastes et interviennent dans la résorption osseuse. D'après certaines études expérimentales, l'inhibition des H⁺K⁺-ATPases situées dans les ostéoclastes diminuerait la résorption osseuse, ce qui protégerait du risque de fracture^{12,13}.

Quelle que soit l'influence des IPP sur la physiologie phosphocalcique, les répercussions osseuses ne sont pas claires. En effet, aucune association significative n'a pu être démontrée entre la diminution de la densité minérale osseuse et l'utilisation à long terme d'IPP¹⁴⁻¹⁶. En 2008, l'Association canadienne de gastroentérologie (ACG) a publié un document de principe à la lumière des données révélées par les différentes études disponibles¹⁷. Vu le manque de cohérence entre les résultats obtenus, et compte tenu d'une plausibilité biologique non établie, l'ACG ne recommandait aucune précaution particulière avant la prescription d'une thérapie par IPP en rapport avec les préoccupations relatives aux fractures osseuses. Toutefois, elle n'excluait pas la possibilité d'une association causale entre le traitement par IPP et le risque de fracture, et elle invitait les professionnels de la santé à se tenir informés à ce sujet¹⁷. Certains auteurs suggèrent de prescrire judicieusement les IPP et de s'assurer que les patients nécessitant de longues thérapies reçoivent la dose quotidienne recommandée de vitamine D et de calcium¹¹.

Conclusion

À ce jour, aucune association formelle ne peut être établie entre la prise d'IPP et l'accroissement du risque de fractures. Toutefois, plusieurs données y font allusion, ce qui doit inciter les prescripteurs à la prudence. Étant donné l'utilisation répandue de thérapies à long terme par IPP pour des patients âgés ainsi que la morbidité et la

Aurélie Closon, B.Pharm., est assistante de recherche à l'Unité de recherche en pratique pharmaceutique du CHU Sainte-Justine

Tableau I : Résumé des principales études évaluant le risque de fractures associées aux IPP

Étude	Lieu	Cas / Témoins	Âge de la population étudiée	Ajustement pour certains facteurs confondants	Principaux résultats obtenus
Vestergaard et coll. ³ (2000)	Danemark	124 655 / 373 962	Tous les âges	Oui	• Risque global de fracture (prise d'IPP durant l'année précédant la fracture) : OR 1,18 (IC 95 % [1,12-1,43]) • Pas de relation entre les doses reçues et l'augmentation du risque de fracture
Targownik et coll. ⁴ (1996-2004)	Canada (Manitoba)	15 792 / 47 289	> = 50 ans	Oui	• Risque de fracture de la hanche (prise d'IPP > = 5 ans) : OR 1,62 (IC 95 % [1,02-2,58]) • Risque de fracture de tout type (prise d'IPP > = 7 ans) : OR 1,92 (IC 95 % [1,16-3,18])
Yang et coll. ⁵ (1987-2003)	Royaume-Uni	13 556 / 135 386	> = 50 ans	Oui	• Risque de fracture de la hanche : OR 1,44 (IC 95 % [1,30-1,59]) • Relation entre le risque de fracture de la hanche et la durée d'utilisation des IPP • Relation entre le risque de fracture de la hanche et des doses élevées d'IPP
Kaye et coll. ⁹ (1995-2005)	Royaume-Uni	1 098 / 10 923	50-79 ans	Oui	• Exclusion de l'étude des patients présentant des risques de fracture • OR de fracture de la hanche : 0,9 (IC95 % [0,7-1,11])
Corley et coll. ⁶ (1995-2007)	États-Unis (Californie)	33 752 / 130 471	> 18 ans	Oui	• Risque de fracture détecté chez des patients présentant au moins un autre facteur de risque (abus d'alcool, démence, tabagisme, prise de glucocorticoïdes, arthrite, etc.) et ayant pris des IPP sur une période > = 2 ans : OR 1,30 (IC 95 % [1,21-1,39]) • Risque de fracture augmentant avec l'exposition à des doses élevées d'IPP • Pas de relation entre le risque de fracture et la durée du traitement
Pouwels et coll. ⁷ (1991-2002)	Pays-Bas	6 763 / 26 341	> = 18 ans	Oui	• Risque global de fracture : OR 1,20 (IC 95 % : 1,04-1,40) • Diminution du risque notée avec l'augmentation de la durée du traitement

IPP : Inhibiteurs de la pompe à protons; OR : rapport de cote; IC : intervalle de confiance

mortalité associées aux fractures osseuses (particulièrement de la hanche), des études supplémentaires devraient être menées. La physiopathologie d'une éventuelle association entre IPP et fracture osseuse devra par ailleurs être éclaircie.

La FDA collabore avec les fabricants d'IPP afin de poursuivre les études à ce sujet. Par exemple, dans le cadre de l'approbation du dexlansoprazole en janvier 2009, des essais cliniques ont été envisagés pour évaluer les effets de cette molécule sur l'homéostasie osseuse. Les résultats sont attendus pour la fin de 2011⁸.

Les professionnels de la santé qui prescrivent des IPP devraient considérer la possibilité d'un risque accru de fracture osseuse. Des doses plus faibles ou une thérapie plus courte pourraient être envisagées, surtout pour les patients âgés ou présentant des risques d'ostéoporose. Il pourrait être judicieux de suivre étroitement le statut osseux de ces patients et de compléter adéquatement leur alimentation en calcium et en vitamine D.

Pour toute correspondance :

Aurélie Closon

CHU Sainte-Justine, Département de pharmacie

3175, chemin Côte Sainte-Catherine

Montréal (Québec) H3T 1C5

Téléphone : 514 345-4603

Télécopieur : 514 345-4820

Courriel : aurelie.closon.hsj@ssss.gouv.qc.ca

Références

1. van Pinxteren B, Sigterman KE, Bonis PA, Lau J, Numans ME. Short-term treatment with proton pump inhibitors, H2-receptor antagonists and prokinetics for gastro-oesophageal reflux disease-like symptoms and endoscopy negative reflux disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;3:CD002095.
2. Wolfe MM, Sachs G. Acid suppression: Optimizing therapy for gastroduodenal ulcer healing, gastroesophageal reflux disease, and stress-related erosive syndrome. *Gastroenterology* 2000;118(suppl. 1):9-31.
3. Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Proton pump inhibitors, histamine H2 receptor antagonists, and other antacid medications and the risk of fracture. *Calcif Tissue Int* 2006;79:76-83.
4. Targownik LE, Lix LM, Metge CJ, Prior HJ, Leung S, Leslie WD. Use of proton pump inhibitors and risk of osteoporosis-related fractures. *CMAJ* 2008;179:319-26.
5. Yang YX, Lewis JD, Epstein S, Metz DC. Long-term proton pump inhibitor therapy and risk of hip fracture. *JAMA* 2006;296:2947-53.
6. Corley DA, Kubo A, Zhao W, Quesenberry C. Proton pump inhibitors and histamine-2 receptor antagonists are associated with hip fractures among at-risk patients. *Gastroenterology* 2010;139:93-101.
7. Pouwels S, Lalmohamed A, Souverein P, Cooper C, Veldt BJ, Leufkens HG et coll. Use of proton pump inhibitors and risk of hip/femur fracture: a population-based case-control study. *Osteoporos Int* 2010 [Epub].
8. US Food and Drug Administration. FDA Drug Safety Communication: possible increased risk of fractures of the hip, wrist and spine with the use of proton pump inhibitors. [En ligne] <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm213206.htm> (site visité le 14 juin 2010).
9. Kaye JA, Jick H. Proton pump inhibitor use and risk of hip fractures in patients without major risk factors. *Pharmacotherapy* 2008;28:951-9.
10. Bodmer M, Meier C, Kraenzlin ME, Meier CR. Proton pump inhibitors and fracture risk: true effect or residual confounding? *Drug Saf* 2010;33:843-52.
11. Wright MJ, Proctor DD, Insogna KL, Kerstetter JE. Proton pump-inhibiting drugs, calcium homeostasis, and bone health. *Nutr Rev* 2008;66:103-8.
12. Tuukkanen J, Väänänen HK. Omeprazole, a specific inhibitor of H⁺-K⁺-ATPase, inhibits bone resorption in vitro. *Calcif Tissue Int* 1986;38:123-5.
13. Mizunashi K, Furukawa Y, Katano K, Abe K. Effect of omeprazole, an inhibitor of H⁺-K⁺-ATPase, on bone resorption in humans. *Calcif Tissue Int* 1993;53:21-5.
14. Yu EW, Blackwell T, Ensrud KE, Hillier TA, Lane NE, Orwoll E et coll. Acid-suppressive medications and risk of bone loss and fracture in older adults. *Calcif Tissue Int* 2008;83:251-9.
15. Targownik LE, Lix LM, Leung S, Leslie WD. Proton-pump inhibitor use is not associated with osteoporosis or accelerated bone mineral density loss. *Gastroenterology* 2010;138:896-904.
16. Gray SL, LaCroix AZ, Larson J, Robbins J, Cauley JA, Manson JE et coll. Proton pump inhibitor use, hip fracture, and change in bone mineral density in postmenopausal women. *Arch Intern Med* 2010;170:765-71.
17. Moayyedi P, Cranney A. Hip fracture and proton pump inhibitor therapy: balancing the evidence for benefit and harm. *Am J Gastroenterol* 2008;103:2428-31.

FORMATION CONTINUE

12 mai 2011 — Journée des séminaires des résidents en pharmacie

- Lieu : locaux du pavillon Jean-Coutu, Université de Montréal, de 8 h à 16 h
- Renseignements : Johanne Lorion (johanne.lorion@umontreal.ca) 514 343-6111, poste 4215

31 mai 2011 — 21^e journée de pharmacothérapie du CHU Sainte-Justine

- Lieu : amphithéâtre S1-151, pavillon Jean-Coutu, Université de Montréal
- Renseignements : 514 345-4931, poste 5010

30 et 31 mai 2011 — 21^e congrès du Réseau de soins palliatifs du Québec

- Lieu : Hôtel Delta Centre des congrès et Hôtel Gouverneur, Trois-Rivières
- Renseignements : info@pluricongres.com, tél. : 450 671-9111 téléc. : 450 671-5788

16, 17 et 18 juin 2011 — 20^e Symposium de cardiologie interventionnelle

- Lieu : Théâtre Centaur, Montréal
- Renseignements : www.mhi.interv.org ou cardio2011@jpd.com



APES

13 et 15 septembre 2011 — Soirées de formation et développement « Antidotes »

- Lieu : 13 septembre, Québec – 15 septembre, Montréal
 - Renseignements : A.P.E.S., tél. : 514 286 0776 ou www.apesquebec.org
- NOTE : ces soirées de formation sont réservées aux membres actifs et aux membres résidents de l'A.P.E.S.



APES

29 et 30 septembre 2011 — Journées de formation « Revue de traitements »

- Lieu : Trois-Rivières • Renseignements : A.P.E.S., tél. : 514 286 0776 ou www.apesquebec.org



APES

15 et 17 novembre 2011 — Soirées de formation et développement « Oncologie »

- Lieu : 15 novembre, Québec – 17 novembre, Montréal
 - Renseignements : A.P.E.S., tél. : 514 286 0776 ou www.apesquebec.org
- NOTE : ces soirées de formation sont réservées aux membres actifs et aux membres résidents de l'A.P.E.S.



APES

24 et 25 novembre 2011 — Journées de formation « Neurologie et psychiatrie »

- Lieu : Québec • Renseignements : A.P.E.S., tél. : 514 286 0776 ou www.apesquebec.org

Module de formation continue du *Pharmactuel*

Le *Pharmactuel* offre un module de formation continue accessible à tous. L'ordre des pharmaciens accordera 3 UFC aux pharmaciens ayant suivi cette formation.

Pour avoir accès au module de formation continue et répondre aux questions, vous devez vous rendre sur le site du *Pharmactuel* www.pharmactuel.com et cliquer sur « module de formation continue » dans la section « formation continue ». Vous pourrez ainsi imprimer le formulaire, répondre aux questions et nous le faire parvenir par télécopieur au 514 286-1081. Vous pouvez également accéder au module par le site de l'A.P.E.S. www.apesquebec.org, sous l'onglet « formation continue » dans la section « Activités en cours/à venir » sous « Activités d'autoapprentissage ».

QUESTIONS

ÉVALUATION CRITIQUE DE LA DOCUMENTATION SCIENTIFIQUE

- Lequel des énoncés suivants est FAUX ?
 - La dexmédétomidine est indiquée pour la sédation postopératoire, par perfusion intraveineuse continue, de patients traités dans une unité de soins intensifs.
 - L'utilisation de la dexmédétomidine est recommandée pour une période maximale de 24 heures.
 - Il n'est pas nécessaire d'arrêter la perfusion de dexmédétomidine avant l'extubation.
 - L'administration d'un bolus de 1 µg/kg de dexmédétomidine est importante afin d'obtenir assez rapidement un degré de sédation adéquat. L'innocuité des bolus est bien établie pour les patients hospitalisés aux soins intensifs.
- Lequel de ces patients aurait été exclu de l'étude SEDCOM ?
 - Monsieur A, ayant une clairance à la créatinine estimée de 15 mL/minute.
 - Madame B, admise pour un sepsis sévère et ayant une fréquence cardiaque de 55 battements/minute.
 - Monsieur C, ayant une fraction d'éjection ventriculaire gauche de 25 %.
 - Madame D, ayant une pression artérielle systolique de 95 mmHg maintenue avec de la norépinéphrine à une dose de 25 µg/minute et de la vasopressine à une dose de 0,04 UI/minute.

PHARMACOTHÉRAPIE

- Un homme de 61 ans diagnostiqué récemment pour un myélome multiple se présente à l'urgence de votre établissement dans un état confusionnel. Son poids est de 70 kg. Ses fonctions rénales, cardiaques et hépatiques sont normales. On obtient à l'analyse sanguine un résultat de calcium total corrigé de 4,1 mmol/L. Quel est le meilleur choix de traitement pour ce patient ?
 - Hydratation agressive, furosémide 20 à 40 mg IV deux fois par jour en cas de surcharge liquidienne, pamidronate 90 mg IV et prednisone 50 mg PO une fois par jour.
 - Hydratation agressive, furosémide 20 à 40 mg IV deux fois par jour en cas de surcharge liquidienne, pamidronate 90 mg IV, calcitonine 560 UI SC deux fois par jour pendant 48 heures et prednisone 50 mg PO une fois par jour.
 - Hydratation agressive, furosémide 80 à 100 mg IV toutes les une à deux heures, pamidronate 90 mg IV, calcitonine 560 UI SC deux fois par jour pendant 48 heures et prednisone 50 mg PO une fois par jour.
 - Hydratation agressive, furosémide 20 à 40 mg IV deux fois par jour en cas de surcharge liquidienne, pamidronate 60 mg IV, calcitonine 560 UI SC deux fois par jour pendant 48 heures et prednisone 50 mg PO une fois par jour.
- VRAI ou FAUX? L'acide zolédronique s'est montrée supérieure au pamidronate pour le traitement de l'hypercalcémie en ce qui a trait à la réponse complète et à la durée de celle-ci?
 - Vrai
 - Faux
- Parmi les énoncés suivants, concernant le traitement de la compression médullaire, lequel est FAUX ?
 - La combinaison de la radiothérapie avec de hautes doses de dexaméthasone (dose de charge de 96 mg IV puis 96 mg par jour pendant trois jours) a été associée à une amélioration significative de la capacité ambulatoire des patients à six mois comparativement à la radiothérapie seule.
 - Lors de la comparaison de hautes doses de dexaméthasone (96 mg par jour) avec des doses modérées (16 mg par jour), aucune différence significative n'a été observée en ce qui a trait au statut neurologique.
 - Aucune différence concernant le statut neurologique n'a été observée lors de la comparaison d'une haute dose de charge de dexaméthasone (100 mg IV) avec une dose conventionnelle (10 mg IV).

- La combinaison de la radiothérapie avec des doses modérées de dexaméthasone (dose de charge de 10 mg IV puis 16 mg par jour pendant trois jours) a été associée à une amélioration significative de la capacité ambulatoire des patients à six mois par rapport à la radiothérapie seule.
- Parmi les énoncés suivants, concernant le traitement des épanchements pleuraux et péricardiques, lequel est VRAI ?
 - La chimiothérapie locale s'est révélée supérieure au drainage prolongé par cathéter seul en ce qui a trait à la prévention des récurrences d'épanchements péricardiques.
 - La tétracycline est l'agent sclérosant de choix pour la prévention des récurrences des épanchements péricardiques.
 - Le talc constitue l'agent sclérosant de choix pour la prévention des récurrences des épanchements pleuraux.
 - La chimiothérapie locale s'est révélée supérieure à l'utilisation d'agents sclérosants pour les patients souffrant d'épanchements pleuraux.

CAS CLINIQUE EN DIRECT DE L'UNITÉ

- Concernant le nicorandil, préciser lequel de ces énoncés est VRAI.
 - Non métabolisé hépatiquement
 - Un médicament dont la posologie doit être augmentée progressivement
 - Principalement éliminé par voie rénale
 - Fortement lié aux protéines plasmatiques
- Concernant le délai de survenue des ulcérations après la prise de nicorandil, préciser lequel de ces énoncés est VRAI.
 - D'un jour à une semaine après le début du traitement
 - D'une semaine à un an après le début du traitement
 - De plus d'un an après le début du traitement
 - Indépendant de la posologie
- Concernant les ulcérations pouvant survenir au cours du traitement par nicorandil, préciser lequel de ces énoncés est VRAI.
 - Nécessitent un traitement adéquat avec poursuite du traitement
 - Régressent spontanément après quelques jours de traitement
 - Sont irréversibles malgré l'arrêt du traitement
 - Sont réversibles à l'arrêt du traitement

AU CENTRE DE L'INFORMATION

- Parmi les énoncés suivants, concernant l'utilisation des inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) et le risque de fracture, lequel est FAUX ?
 - Plusieurs études épidémiologiques ont démontré une association significative entre l'utilisation des IPP et une diminution de la densité minérale osseuse.
 - L'inhibition des pompes à protons H⁺K⁺-ATPase situées dans les ostéoclastes joue un rôle protecteur contre le risque de fracture osseuse.
 - Une étude réalisée en Californie a démontré un accroissement du risque de fracture osseuse uniquement chez des individus utilisant des IPP et présentant au moins un autre facteur de risque.
 - Bien qu'il ne soit pas établi, un des mécanismes d'action par lequel les IPP provoquent un accroissement du risque de fracture est celui de la diminution de l'absorption calcique par suppression de l'acidité gastrique.

Veillez noter que le questionnaire sera disponible en ligne et à l'A.P.E.S. jusqu'au 8 août 2011 inclusivement.



**FORMULAIRE DE RÉPONSE POUR L'OBTENTION D'UNITÉS DE FORMATION CONTINUE
DE L'ORDRE DES PHARMACIENS DU QUÉBEC**

ACTIVITÉ

Titre : Pharmactuel, volume 44, numéro 1 (Janvier-Février-Mars 2011)

Type : Autoapprentissage (publication électronique)

Date(s) : Du 9 mai au 8 août 2011

Répondre à toutes les questions. SVP écrire lisiblement. Les réponses illisibles, ambiguës ou multiples seront rejetées.

Noircir les cases appropriées										
1	A ☐	B ☐	C ☐	D ☐		6	A ☐	B ☐	C ☐	D ☐
2	A ☐	B ☐	C ☐	D ☐		7	A ☐	B ☐	C ☐	D ☐
3	A ☐	B ☐	C ☐	D ☐		8	A ☐	B ☐	C ☐	D ☐
4	A ☐	B ☐	C ☐	D ☐		9	A ☐	B ☐	C ☐	D ☐
5	A ☐	B ☐	C ☐	D ☐		10	A ☐	B ☐	C ☐	D ☐

Nom : _____

Prénom : _____

Téléphone : _____

Date : _____ N° de permis : _____

Lieu d'exercice : ☐ Établissement ☐ Officine ☐ Industrie ☐ Autre

Cette activité a fait l'objet d'une demande d'accréditation par l'Ordre des pharmaciens du Québec afin que des UFC soient accordées aux participants qui auront un minimum de 7 bonnes réponses sur 10.

Veuillez retourner ce formulaire par la poste ou par télécopieur à :

A.P.E.S.
4050, rue Molson, bureau 320
Montréal (Québec) H1Y 3N1

Télécopieur : 514 286-1081