

**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

Ordonnances collectives : de la théorie à la pratique

Kateri Bourdeau, Julie Méthot

L'éditorial du *Pharmactuel* du début de l'année 2007 était intitulé *Êtes-vous OK avec les OC ?* Au printemps 2008, une formation nommée *L'initiation et l'ajustement de la thérapie médicamenteuse selon une ordonnance : application pratique par les ordonnances collectives (O.C.) d'initiation et d'ajustement de la médication* faisait le tour du Québec sous les auspices de l'A.P.E.S.

De la suite dans les idées direz-vous. Toujours, répondons-nous. Mais bon, c'était l'été, les plates-bandes vous ont assommé, la mer était belle, votre entraînement de vélo vous a tué et c'était le 400e de Québec... Toutefois, une lecture sous le parasol, que vous n'avez toujours pas rangé, de l'article de Maupeou et collaborateurs pourrait raviver votre intérêt...C'est bien, non ?

L'étude en question, publiée dans le présent numéro, porte sur une nouvelle procédure de suspension de l'anticoagulothérapie orale en vue d'une chirurgie cardiaque intégrée dans une ordonnance collective. La nouvelle procédure utilise la daltéparine comme pharmacothérapie de transition lors de l'arrêt de la warfarine en vue de la chirurgie, tel que le recommande la littérature scientifique. L'ordonnance collective a permis aux pharmaciens de l'Hôpital Laval (Québec) de prendre en charge la suspension de l'anticoagulothérapie orale chez les patients en phase préopératoire. L'expertise du pharmacien d'établissement en matière de gestion de l'anticoagulothérapie des cas complexes a été mise à contribution au profit des patients et de l'équipe de soins. Faciliter la prise en charge de ce type de patients, utiliser les compétences de pharmaciens responsables et autonomes et exercer sa profession en complémentarité font partie des objectifs poursuivis par les ordonnances collectives.

À la suite du sommeil agité qui a suivi votre lecture, vous avez compris la réalité qui s'imposait : les ordonnances permanentes sont caduques. Vive les ordonnances collectives ! Vous réalisez qu'il n'y a plus d'actes délégués mais des activités réservées, liées à votre champ de pratique, que ces activités font de vous un professionnel habilité à entreprendre et à ajuster la thérapie médicamenteuse selon une ordonnance, une fois que vous en êtes autorisé par le président de votre Conseil des médecins, dentistes et pharmaciens (CMDP) et aussi que, ces activités, dont certaines concernent la médication, sont parfois partagées avec d'autres professionnels, puisque notre réseau œuvre en interdisciplinarité..

Pour faire *Quiz Show*, mais sans micro caché, voici matière à réflexion pendant que vous ratissez votre terre :

- Est-ce que vous pouvez identifier ce qui caractérise les ordonnances collectives ayant trait à la médication, qui touchent les autres professionnels (pharmaciens communautaires, infirmières, inhalothérapeutes) ?
- Et le protocole ainsi que la règle d'utilisation des médicaments dans tout cela ?
- Votre C.M.D.P. a-t-il adopté un processus administratif spécifique ? Avez-vous favorisé la reconnaissance de votre champ de pratique en vous donnant le droit d'ajuster ou d'entreprendre une thérapie médicamenteuse ? Avez-vous intégré ce droit à vos *Règles d'émission et d'exécution des ordonnances* ?
- Et le plus important, est-ce que des ordonnances collectives accompagnent vos activités cliniques ? Sinon, sont-elles en cours d'élaboration ?

Nous vous souhaitons un bel automne !

Kateri Bourdeau, M.Sc., BCPS, est pharmacienne à l'Hôtel-Dieu du CHUQ et coordonnatrice de la formation *L'initiation et l'ajustement de la thérapie médicamenteuse selon une ordonnance : application pratique par les ordonnances collectives d'initiation et d'ajustement de la médication*

Julie Méthot, M.Sc., Ph.D., est pharmacienne à l'Hôpital Laval et rédactrice en chef du *Pharmactuel*

Traitement de l'hypertension des patients de 80 ans et plus : résultats de l'étude HYVET

Thierry Van Hees, Louise Mallet

Titre : *Treatment of Hypertension in Patients 80 Years of Age or Older.* N Engl J Med;2008;358:1887-98.

Auteurs : Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, Staessen JA, Liu L, Dumitrascu D et coll. pour le groupe d'étude HYVET .

Commanditaires : Étude financée par la British Heart Fondation et l'Institut de Recherches Internationales Servier et coordonnée par le Department of Care of the Elderly, Imperial College London.

Objectifs de l'étude : L'objectif primaire de l'étude consiste à évaluer les effets d'un traitement hypertenseur sur le risque d'accident vasculaire cérébral (AVC), fatal ou non, chez les patients âgés de 80 ans et plus. Les objectifs secondaires incluent toutes les causes de décès, d'origine cardiovasculaire ou non, et des décès survenus à la suite d'un AVC.

Devis : Étude HYVET (*HY*pertension in the *VE*ry *EL*derly *TR*ial) : étude clinique, multicentrique, à répartition aléatoire, menée en double aveugle. La taille de l'échantillon nécessaire pour mettre en évidence une diminution de 35 % du risque d'AVC, avec une puissance de 90 % et un risque alpha de 1 %, a été calculée à 10 500 années-patient, en supposant des événements de 40 par 1 000 années-patient.

Cadre de l'étude : L'étude a été menée dans 195 centres répartis dans 13 pays d'Europe de l'Est et de l'Ouest, de Chine, d'Australie et d'Afrique du Nord. Les premiers patients ont été répartis aléatoirement en février 2001. L'étude s'est terminée le 12 octobre 2007.

Patients : Un nombre de 4 761 patients ont été sélectionnés pour la phase délai de latence (*run-in*) de l'étude. De ceux-ci, 1 933 ont été placés dans le groupe actif et 1 912, dans le groupe placebo. Lors de la sélection, les patients devaient avoir 80 ans et plus et présenter une pression artérielle persistante définie comme étant une pression systolique de 160 mmHg. Une contre-indication à l'usage des médicaments testés, une hypertension maligne, une hypertension secondaire, un AVC hémorragique au cours des six derniers mois, une insuffisance cardiaque nécessitant un traitement antihypertenseur, une créatinine sérique >150 µmol/L, un potassium sérique <3,5 mmol/L ou >5,5 mmol/L, de la goutte, un diagnostic clinique de démence ou un état nécessitant des soins de longue durée représentaient des critères d'exclusion.

Les patients ont été informés de cesser la prise de tous leurs antihypertenseurs et de prendre un comprimé placebo pendant au moins deux mois avant le processus de répartition aléatoire. Une pression systolique située entre 160 et 199 mmHg et une pression diastolique se situant entre 90 et 109 mmHg constituaient un critère d'inclusion dans l'étude. En 2003, le protocole a été modifié et permettait l'inclusion de tous les patients présentant une pression diastolique <110 mmHg, ce qui permettait d'inclure aussi les patients ayant une hypertension systolique isolée.

Interventions : Après la répartition aléatoire, les patients recevaient soit de l'indapamide 1,5 mg à libération contrôlée soit un placebo. La pression systolique visée était de <150 mmHg et de <80 mmHg pour la pression diastolique. Si l'indapamide seul était insuffisant, l'investigateur pouvait ajouter du péridopril en deux paliers (2 mg ou 4 mg) ou le placebo correspondant. L'utilisation d'un agent antihypertenseur complémentaire pendant plus de trois mois entraînait le retrait du patient de l'étude, avec la possibilité de poursuivre l'étude en mode ouvert. Une pression systolique >220 mmHg ou une pression diastolique en position assise >110 mmHg du patient qui recevait le traitement maximum possible (indapamide 1,5 mg et péridopril 4 mg ou placebo correspondant) conduisait également à son retrait de l'étude.

Points évalués : Les patients ont été suivis au moins tous les trois mois durant la première année, et au moins tous les six mois par la suite. Lors de ces visites, on collectait les données concernant les pathologies en cours à ce moment-là, les médicaments et la tension artérielle. Une fois par an, on effectuait un examen plus complet, comprenant des dosages sanguins (sodium, potassium, urée, créatinine, glucose, acide urique, cholestérol total et HDL, hémoglobine et hématocrite), un électrocardiogramme et l'évaluation des fonctions

Thierry Van Hees, B.Sc. Pharm, Ph.D. est chargé de cours en pharmacie clinique, Université de Liège. Au moment de la rédaction de l'article, il effectuait un stage en gériatrie au Centre universitaire de santé McGill.

Louise Mallet, B.Sc. Pharm, Pharm.D., CGP, est professeure titulaire de clinique à la Faculté de pharmacie de l'Université de Montréal et pharmacienne à l'unité de gériatrie, Centre universitaire de santé McGill

cognitives en utilisant le *Mini-Mental State Examination de Folstein* (MMSE). Les événements susceptibles de constituer un point de mesure, dont les AVC et les décès, ont été revus par un comité indépendant et classés d'après les définitions reprises dans le protocole. Trois analyses intermédiaires étaient prévues dans le protocole après que 70, 140 et 210 cas d'AVC aient été rapportés.

Résultats : L'analyse des données a été effectuée avec l'intention de traiter. Il n'y avait pas de différence significative entre les patients des deux groupes au début de l'étude, tant du point de vue des caractéristiques démographiques, des paramètres cliniques sur le plan cardiaque (tension artérielle, hypotension orthostatique, hypertension systolique isolée, rythme cardiaque), des antécédents cardiaques (hypertension, maladie cardiovasculaire, infarctus du myocarde, AVC, traitement anti-hypertenseur, insuffisance cardiaque), que des facteurs de risque cardiovasculaire (consommation de tabac, diabète, cholestérol, créatinine sérique, acide urique et indice de masse corporelle).

Les patients ont été recrutés principalement en Europe de l'Est (56 %) et en Chine (40 %). L'Europe de l'Ouest et l'Afrique du Nord représentent chacune environ 2 % des patients inclus dans l'étude. L'Australie représente moins de 0,5 pour cent. L'âge moyen des patients était de 83,5 ans, avec des extrêmes allant de 80 à 105 ans. La répartition des patients par classe d'âge montre que 73 % des patients avaient entre 80 et 84 ans, 22,4 % entre 85 et 89 ans et 4,6 % avaient atteint ou

dépassé 90 ans. La durée médiane du suivi des patients a été d'une année et huit mois. Plus de 90 % des patients étaient connus pour être hypertendus et un tiers d'entre eux n'avaient pas reçu de traitement contre l'hypertension. Seuls 11,8 % des participants avaient des antécédents cardiovasculaires et 6,9 %, un diabète. La créatininémie était inférieure à 150 µmol/L.

L'étude a été interrompue pour des raisons éthiques avant d'avoir atteint le nombre d'années-patient prévu et alors que le nombre d'AVC par 1 000 années-patient était inférieur à l'hypothèse de départ (19 contre 40). Les principaux résultats sont décrits dans le tableau I.

Conclusion : Selon les auteurs de cette étude, un traitement antihypertenseur à base d'indapamide 1,5 mg en libération prolongée avec ou sans péridopril (2 ou 4 mg), appliqué à la personne de plus de 80 ans a permis d'atteindre la pression sanguine cible de <150/80 mmHg.

Discussion

Les données présentées sont-elles fiables ?

Le protocole de départ prévoyait le recrutement de 2 100 patients suivis pendant une période de cinq ans¹. En réalité, dans l'étude finale, un peu moins de 4 000 patients ont été répartis aléatoirement et ont bénéficié d'un suivi médian d'une année et huit mois². Il semble que le recrutement des patients dans les différents pays ait été plus difficile que prévu : 195 centres ont participé à l'étude, principalement en Chine et en Europe de l'Est. Le critère qui prévoyait l'exclusion des patients souffrant d'hyper-

Tableau I : Résultats de l'étude

	Traitement actif (n = 1 933)	Placebo (n = 1 912)	P	RR	RRR	RAR	NPT
Objectif primaire							
AVC fatal ou non	51 (2,6 %)	69 (3,6 %)	0,06	0,72	27%	0,01	100
Objectifs secondaires : Décès							
Décès d'un AVC	27 (1,4 %)	42 (2,3 %)	0,046	0,64	36%	0,008	125
Décès toutes causes	196 (10 %)	235 (12,3 %)	0,02	0,81	19%	0,023	44
Décès d'origine cardiovasculaire	99 (5,1 %)	121 (6,3 %)	0,06	0,81	19%	0,012	83
Décès d'origine cardiaque	25 (1,3 %)	33 (1,7 %)	0,19	0,76	24%	0,004	250
Décès par insuffisance cardiaque	6 (0,31 %)	12 (0,63 %)	0,14	0,49	51%	0,0032	312
Objectifs secondaires : Événements fatals ou non							
Insuffisance cardiaque	22 (1,14 %)	57 (2,98 %)	<0,001	0,38	62%	0,0184	54
Événement cardiovasculaire	138 (7,1 %)	193 (10 %)	<0,001	0,71	29%	0,03	33

AVC : accident vasculaire cérébral; RR : risque relatif; RRR : réduction du risque relatif; RAR : réduction du risque absolu ; NPT : nombre de patients à traiter

Grille d'évaluation critique

Les résultats sont-ils valables ?

Les patients ont-ils été assignés de façon aléatoire par groupes de traitement ?	OUI. Les patients ont été répartis de façon aléatoire entre les bras de l'étude. La répartition aléatoire a été réalisée par strates en fonction de l'âge et du genre. Dans les grands centres, des blocs permutés de 4 et 6 patients ont été utilisés pour assurer une répartition équitable dans chacun des deux bras.
Les conclusions de l'étude tiennent-elles compte de tous les patients ayant participé à l'étude ? Le suivi des patients a-t-il été mené à terme ?	NON. 65,4 % des patients du groupe placebo et 66,3 % du groupe traité ont été suivis jusqu'à la fin de l'étude ou jusqu'à leur décès. Une grande majorité des abandons sont liés à un retrait volontaire de l'étude et à la fermeture de certains centres par le comité de suivi (données peu fiables) ou pour des raisons administratives (changement de législation nationale).
Les patients ont-ils été évalués dans le groupe auquel ils avaient été répartis de façon aléatoire (intention de traiter) ?	OUI. L'évaluation de l'objectif primaire et des objectifs secondaires a été effectuée en intention de traiter. Les résultats de tous les patients répartis aléatoirement ont été intégrés depuis la date de la répartition aléatoire jusqu'à la dernière donnée disponible (fin de l'étude, décès, fermeture du centre, abandon, exclusion de l'étude et suivi en mode ouvert).
Les traitements ont-ils été administrés à « l'insu » des patients, des médecins et du personnel concernés ?	OUI. Les événements susceptibles de constituer un point de mesure (entre autres AVC, décès, insuffisance cardiaque, etc.) étaient revus par un comité indépendant et classés d'après les définitions reprises dans le protocole.
Les groupes étaient-ils similaires au début de l'étude ?	OUI. Il n'y avait pas de différence significative entre les patients des deux groupes.
Les groupes ont-ils été traités également à l'extérieur du cadre de recherche ?	Les auteurs ne rapportent aucune information à ce sujet. La réduction moyenne de la pression systolique après une année et huit mois est de 14 mmHg dans le groupe placebo, contre 28 mmHg dans le groupe traité.

Quels sont les résultats ?

Quelle est l'ampleur de l'effet du traitement ?	Par rapport à l'objectif primaire, on note une tendance non statistiquement significative à une diminution du risque d'AVC de 30 % (95 % IC, -1 à 51 ; p = 0,06). Par rapport aux objectifs secondaires, le nombre total de décès toutes causes incluses a diminué de 21 % dans le groupe traité (95 % IC, 4 à 35 ; p = 0,02). Le risque de décès à la suite d'un AVC ou d'une cause cardiovasculaire a été réduit de 39 % (95 % IC, 1 à 62 ; p = 0,05) et 23 % (95 % IC, -1 à 40 ; p = 0,06) respectivement.
Quelle est la précision de l'effet évalué ?	Un intervalle de confiance de 95 % a été fixé.

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, en l'absence de recommandations claires sur le sujet et même si la population d'Amérique du Nord n'est pas représentée dans l'étude. Soulignons que l'indapamide 1,5 mg en libération prolongée n'est pas disponible au Canada.
Est-ce que tous les résultats ou « impacts » cliniques ont été considérés ?	NON. Le protocole initial prévoyait également d'étudier l'effet d'un traitement antihypertenseur entre autres sur le taux de fractures, les lésions rétinienne, l'insuffisance rénale, les anévrismes aortiques. Ces résultats ne sont pas présentés dans l'article. Le protocole n'envisage pas de méthode pour vérifier l'adhésion des patients au traitement ni l'utilisation concomitante de produits naturels ou de produits en vente libre.
Est-ce que les bienfaits obtenus sont cliniquement significatifs ?	OUI. La diminution raisonnable de la tension artérielle de < 150/80 chez les patients de 80 ans et plus a réduit le nombre de décès, toutes causes incluses, de manière significative avec un nombre de patients à traiter de 44 pendant une année et huit mois. L'étude se montre peu critique par rapport aux effets secondaires d'un traitement antihypertenseur appliqué à la personne âgée, soit l'hypotension orthostatique, les chutes ou la détérioration de la fonction rénale.

tension systolique isolée a été modifié en cours d'étude pour permettre l'inclusion de ces patients; la durée de l'étude a été plus longue que prévu.

Le nombre d'abandons est également important pour ce genre d'étude. Environ un tiers des patients n'est pas allé jusqu'au bout de l'étude. Une grande majorité des abandons sont liés à un retrait volontaire de l'étude (14 %) et à la fermeture de certains centres par le comité de suivi (données peu fiables, soit 8,5 %) ou pour des raisons administratives (changement de législation nationale, soit 8,8 %). On peut également s'interroger sur la qualité des données collectées. Le double-aveugle a-t-il été respecté dans tous

les centres ? Les patients étaient-ils fidèles au traitement ? Les patients utilisaient-ils d'autres produits susceptibles de modifier leur réponse au traitement (alimentation, produits naturels ou produits en vente libre) ?

La population à l'étude est-elle représentative de nos populations ?

La population ayant participé à l'étude analysée semblait être en bonne santé avec seulement 6,5 % de fumeurs actifs, 6,8 % de diabétiques, taux de cholestérol total égal à 5,3 mmol/L et l'indice de masse corporelle égal à 24,7. On peut raisonnablement penser que la morphologie, les

conditions de vie, le régime alimentaire et l'environnement d'un patient chinois de 80 ans ou d'un patient venant d'Europe de l'Est sont fortement différents de ceux d'un Américain du Nord du même âge.

Les conclusions sont-elles fiables ?

Le protocole prévoyait trois analyses intermédiaires après que 70, 140 et 210 cas d'AVC aient été rapportés. L'étude s'est terminée prématurément lors de la seconde analyse en raison de bienfaits significatifs dans le groupe traité, en termes de réduction du nombre d'AVC de 41 % ($p = 0,009$) et du nombre de décès de 24 % ; $p = 0,007$), quelle qu'en ait été la cause. Il semblerait qu'entre les données conduisant à la décision de mettre un terme à l'étude (avril 2007) et les données de l'analyse finale des résultats (octobre 2007), 13 AVC et 54 décès soient venus perturber ces résultats, puisque l'analyse finale nous donne une réduction du risque d'AVC de 30 % ($p = 0,06$) et de décès de 21 % ($p = 0,02$). Par rapport à l'objectif primaire, on note une tendance non significative à une diminution du risque d'AVC.

Faut-il traiter tous nos patients âgés souffrant d'hypertension avec de l'indapamide ou du périmdopril ?

L'étude pilote comparait trois groupes de patients : sans traitement, traités avec un diurétique (bendrofluazide 2,5 mg ou hydrochlorothiazide 25 mg), traités avec un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'énalapril (IECA) (lisinopril 5 mg ou énalapril 10 mg)^{1,3}. Le choix de l'indapamide et du périmdopril comme modes de traitement a peut-être été influencé par l'industrie qui a financé l'étude principale.

Les diurétiques de type thiazidique sont souvent proposés en première intention pour le traitement de l'hypertension⁴. L'indapamide conserve un effet pharmacologique comme anti hypertenseur en présence d'une insuffisance rénale modérée à grave (clairance à la créatinine < 30 ml/min) grâce à son action directe sur la résistance vasculaire périphérique⁵. La dose initiale recommandée d'indapamide à libération rapide pour le traitement de l'hypertension est de 1,25 mg et peut être augmentée à 2,5 mg après quatre semaines. La demi-vie plasmatique de l'indapamide est de 15 à 25 heures, ce qui permet son administration quotidienne⁶. Certains auteurs ont démontré qu'une formulation à libération prolongée de 1,5 mg serait aussi efficace qu'une formulation à libération rapide de 2,5 mg et était associée à un risque plus faible d'hypokaliémie⁷. L'indapamide 1,5 mg à libération prolongée n'est pas disponible au Canada.

Les auteurs de l'étude HYVET soulignent le fait que l'association d'un diurétique de type thiazidique et d'un IECA a permis de maintenir le potassium sérique à un niveau comparable entre les deux groupes, alors que 73,4 % des patients étaient traités par l'association indapamide périm-

dopril dans le groupe traité. Les auteurs ne n'expliquent pas en détail l'influence du type de traitement (indapamide seul ou associé au périmdopril) sur la diminution du risque d'AVC ou de décès. En l'absence d'un groupe traité avec un agent antihypertenseur d'une autre classe thérapeutique, on ne devrait pas conclure hâtivement à un effet de molécule, ni à un effet de classe pharmacologique.

Avec quel objectif ?

Le protocole d'étude de cette population âgée de 80 ans et plus propose une pression artérielle cible (< 150/80 mmHg). Après une année et huit mois, la pression moyenne systolique et diastolique avait diminué de 14 ± 19 mmHg et 7 ± 11 mmHg, respectivement dans le groupe placebo, et de 28 ± 16 mmHg et 12 ± 10 mmHg, respectivement dans le groupe actif. La valeur cible de pression est atteinte par 20 % des patients dans le groupe placebo, et 48 % dans le groupe actif ($p < 0,0001$). On est donc loin d'un traitement plus agressif de l'hypertension comme pour les patients plus jeunes et avec autres comorbidités, mais cela suffit à montrer une tendance à la réduction du risque d'AVC et du risque de décès.

Et qu'en est-il des effets secondaires ?

Les auteurs se montrent peu critiques par rapport aux effets secondaires liés à l'utilisation des antihypertenseurs par les personnes âgées : hypotension orthostatique, vertiges, hyponatrémie, hyperkaliémie, augmentation du risque de chute, toux. Certaines de ces données devaient être collectées d'après le protocole, mais les résultats ne sont pas disponibles.

Quelles sont les autres questions restées sans réponse ?

Est-ce que le traitement de l'hypertension dans cette population peut prévenir l'apparition de démence ? Est-ce que les résultats de cette étude peuvent être extrapolés à des sujets plus fragiles ? Est-ce qu'il existe des données concernant l'observance thérapeutique chez les 80 ans et plus ? Est-ce que les effets indésirables associés aux médicaments, par exemple l'hypotension orthostatique et les chutes, sont importants ?

Faut-il traiter l'hypertension de patients ayant dépassé 80 ans ?

Il faut se rappeler que, dans les années 1970, l'augmentation de la tension artérielle des personnes âgées était considérée comme étant un effet physiologique normal du vieillissement. L'étude SHEP est venue modifier considérablement le traitement de l'hypertension des personnes âgées de plus de 60 ans⁸.

Une méta-analyse regroupant des essais à répartition aléatoire effectués sur des patients hypertendus âgés de plus de 60 ans a inclus des octogénaires. Les résultats de

cette méta-analyse démontrent que chez les plus de 80 ans, le traitement sous antihypertenseur permet une réduction significative des complications cardiovasculaires (AVC, insuffisance cardiaque, événements cardiovasculaires). Cependant, aucun effet bénéfique n'a été noté sur le taux global de mortalité⁹.

Cette étude apporte des données intéressantes sur le traitement de l'hypertension de patients qui ont dépassé 80 ans. Faute d'éléments probants clairs, les recommandations nationales se basaient sur des hypothèses relatives aux bienfaits d'un traitement antihypertenseur appliqué à des personnes très âgées. Cette étude démontre qu'une prise en charge modérée de l'hypertension est bénéfique en termes de réduction des AVC et de décès d'origine cardiovasculaire ou non. Il ne faut donc pas craindre de traiter l'hypertension des personnes ayant atteint ou dépassé 80 ans. Le choix de l'antihypertenseur sera fonction des comorbidités des patients. Cependant, les règles de prescription doivent être respectées : efficacité, innocuité et observance.

Pour toute correspondance :

Louise Mallet

Professeure titulaire de clinique

Faculté de pharmacie

Université de Montréal

C.P. 6182, Succursale Centre-Ville

Montréal (Québec) H3C 3J7

Téléphone : 514 343 7002

Télécopieur : 514 343 6120

Courriel : louise.mallet@umontreal.ca

Références

1. Bulpitt C, Fletcher AE, Beckett N, Coope J, Gil-Extremera B, Forett F et coll. Hypertension in the very elderly trial (HYVET): Protocol for the main trial. *Drugs & Aging* 2001;18:151-64.
2. Beckett N, Peters R, Fletcher AE, Staessen JA, Liu L, Dumitrascu D et coll. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med* 2008;358:1887-98.
3. Bulpitt C, Beckett NS, Cooke J, Dumitrascu DL, Gil-Extremera B, Choudomir N et coll. Results of the pilot study for the hypertension in the very elderly trial. *J Hypertens* 2003;21:2409-17.
4. Beauchemin JP. Hypertension artérielle. Dans : Arcand M, Hébert R, rédacteurs. *Précis pratique de gériatrie*. 3^e éd, Québec : Edisem-Maloine; 2007, p.655-64.
5. Bataillard A, Schiavi P, Sassard J. Pharmacological properties of indapamide: Rationale for use in hypertension. *Clin Pharmacokinet* 1999;37(suppl 1):7-12.
6. Chaffman M, Heel RC, Brogden RN, Speight TM, Avery GS. Indapamide: a review of its pharmacodynamic properties and therapeutic efficacy in hypertension. *Drugs* 1984;28:189-235.
7. Robinson DM, Wellington K. Indapamide sustained release: A review of its use in the treatment of hypertension. *Drugs* 2006;66:257-71.
8. SHEP Cooperative Research Group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older patients with isolated systolic hypertension. Final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). *JAMA* 1991;265:3255-62.
9. Gueyffier F, Bulpitt C, Boissel JP, Schron E, Ekblom t, Fagard R et coll. Antihypertensive drugs in very old people : a subgroup meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet* 1991;265:3255-64.

FORMATION CONTINUE



26 septembre 2008 — Journée de formation GASTROLOGIE-HÉPATHOLOGIE

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



2 et 7 octobre 2008 — Soirées de formation en ONCOLOGIE

- Lieu : 2 octobre, Montréal – 7 octobre, Québec
- Renseignements : A.P.E.S., tél. : 514 286 0776 ou www.apesquebec.org



26 octobre 2008 — Journée de formation MYTHES OU RÉALITÉS

- Lieu : Québec
- Renseignements : A.P.E.S., tél. : 514 286 0776



L'ABC de la révision d'un article scientifique — Soirées de formation et développement

- Lieu : Québec, 4 novembre 2008 – Montréal, 5 novembre 2008 – Sherbrooke, 17 novembre 2008
- Renseignements : A.P.E.S., tél. : 514 286 0776 ou www.apesquebec.org



12 au 14 novembre 2008 — Organiser le quotidien, planifier l'avenir - Séminaire administratif

- Lieu : Grand Lodge, Tremblant
- Renseignements : A.P.E.S., tél. : 514 286 0776 ou www.apesquebec.org

Utilisation transitoire de la daltéparine lors de l'interruption de l'administration de warfarine en vue d'une chirurgie cardiaque : évaluation d'une nouvelle procédure de désanticoagulation

David de Maupeou d'Ableiges, Pascal Daleau, Pierre Voisine, Nathalie Châteauvert

Résumé

Objectifs : Comparer l'application d'une nouvelle procédure de désanticoagulation utilisant la daltéparine comme anticoagulant de transition lors de l'interruption précoce de l'administration de warfarine face à une désanticoagulation tardive sans utilisation de daltéparine quant à l'incidence des événements hémorragiques et thromboemboliques chez les patients exposés à un risque d'événements thromboemboliques élevé, devant subir une chirurgie cardiaque élective à l'Hôpital Laval.

Méthodologie : Quatre-vingt-onze patients ont été inclus dans l'étude à la suite d'une revue systématique des dossiers de patients qui prenaient de la warfarine comme anticoagulant entre le 1^{er} janvier 2005 et le 16 février 2007. Respectivement 20 et 71 patients constituent le groupe ayant cessé précocement la prise de warfarine et utilisé la daltéparine ainsi que le groupe ayant cessé tardivement la prise de warfarine sans avoir utilisé de daltéparine.

Résultats : L'incidence d'événements hémorragiques dans le groupe ayant cessé tardivement la prise de warfarine sans utilisation de daltéparine était de 14 % (10 des 71 patients) contre 0 % (aucun cas rapporté) dans le groupe ayant cessé précocement la prise de warfarine et utilisé la daltéparine ($p = 0,11$). Pour les événements thromboemboliques, l'incidence était respectivement de 6 % (4 patients) contre 0 % ($p = 0,57$).

Conclusion : La nouvelle procédure de désanticoagulation, utilisant la daltéparine lors de la préparation pour une chirurgie cardiaque élective, est au moins aussi sûre que l'arrêt tardif de la warfarine sans utilisation d'anticoagulant de transition.

Mots-clés : daltéparine, warfarine, chirurgie cardiaque, désanticoagulation.

Introduction

Les chirurgies cardiaques se sont constamment diversifiées au cours des dernières décennies, si bien qu'environ 35 000 chirurgies cardiaques sont réalisées au Canada chaque année, une augmentation en partie imputable au vieillissement de la population¹⁻³. En effet, la fréquence des pathologies cardiaques augmente avec l'âge, alors que les patients âgés nécessitant une chirurgie cardiaque courent généralement plus de risques de connaître des complications peropératoires (âge, fragilité de l'état général, pré-chirurgie, présence de comorbidités)⁴. Grâce à l'évolution

des connaissances permettant de minimiser les risques liés à la chirurgie cardiaque, même les patients courant un risque élevé de complications peropératoires peuvent bénéficier d'une telle intervention. Ainsi, les patients exposés à un risque thromboembolique élevé, placés sous anticoagulant oral à la warfarine, peuvent être opérés malgré les risques d'événements thromboemboliques ou hémorragiques.

Les patients exposés à un risque thromboembolique élevé et placés sous anticoagulation orale présentent un problème particulier lorsqu'une intervention chirurgicale doit être réalisée. En effet, les patients qui prennent un anticoagulant avant une chirurgie cardiaque étant associés à un risque augmenté de saignements per et postopératoires, il est tout indiqué de favoriser une désanticoagulation en vue de la chirurgie⁵. L'arrêt de cette anticoagulation implique une augmentation du risque d'événements thromboemboliques durant la période précédant la chirurgie, tout particulièrement chez les personnes exposées à un risque thromboembolique élevé. Dans la majorité des cas, l'interruption de la prise d'un anticoagulant oral, quelques jours avant la procédure chirurgicale, afin d'obtenir une coagulation normale le jour de la chirurgie, semble être le meilleur compromis pour minimiser les risques hémorragiques per et postopératoires. Cette approche permet également de réduire la période d'anticoagulation sous-thérapeutique, ce qui minimise le risque d'événements thromboemboliques⁵. Dans le cas de patients associés à un risque élevé d'événements thromboemboliques, le choix d'une approche de désanticoagulation est souvent plus problématique étant donné les risques non négligeables de morbidité et de décès lors d'une anticoagulation sous-thérapeutique, qui peut mener à une incidence de 0,2 à 5 % d'événements fatals

David de Maupeou d'Ableiges, B. Pharm., était étudiant à la maîtrise en pharmacie d'hôpital à l'Hôpital Laval lors de la réalisation de son projet de résidence. Il est actuellement pharmacien à l'Hôtel-Dieu de Lévis

Pierre Voisine, MD, est chirurgien cardiaque et chercheur à l'Hôpital Laval

Pascal Daleau, Ph. D., est chercheur à l'Hôpital Laval, professeur titulaire et vice-doyen à la recherche à la Faculté de pharmacie de l'Université Laval

Nathalie Châteauvert, M. Sc., est pharmacienne clinicienne à l'Hôpital Laval et professeure de clinique à la Faculté de pharmacie de l'Université Laval

lors de l'absence de prophylaxie antithrombotique pré-chirurgicale⁵.

L'utilisation d'une médication anticoagulante de plus courte action, dont l'effet pharmacocinétique est plus prédictible que la warfarine, comme c'est le cas pour les héparines de faible poids moléculaire (HFPM), semble être un choix intéressant dans cette situation⁵. En effet, l'utilisation d'HFPM pourrait permettre de raccourcir la période entourant la chirurgie pendant laquelle le patient n'est pas adéquatement soumis à l'effet d'un anticoagulant afin de minimiser les événements thromboemboliques tout en permettant une désanticoagulation peropératoire⁶.

Les recommandations de l'American College of Chest Physicians (ACCP), émises par consensus et publiées dans la revue *Chest*, en 2004⁵, vont dans ce sens. Il y est suggéré de procéder à l'arrêt de l'anticoagulothérapie orale au moins quatre jours avant une intervention chirurgicale afin de permettre l'obtention d'un ratio normalisé international (RNI) sous-thérapeutique le jour de l'opération, tout en introduisant une anticoagulation transitoire par l'utilisation de l'héparine non fractionnée (HNF) ou d'une HFPM lors d'une anticoagulation sous thérapeutique. Par contre, ces nouvelles recommandations ne sont basées que sur trois études, dont une seule s'attardait spécifiquement aux patients exposés à un risque élevé d'événements thromboemboliques (Tinnmouth et coll., 27 patients étudiés)⁷. De plus, ces recommandations sont de niveau 2C, ce qui signifie qu'elles ne sont basées que sur des études d'observations et que le rapport risque/avantages reste incertain. Ces recommandations s'appuient donc très faiblement sur des données probantes et d'autres solutions pourraient également être acceptables.

Un sondage mené auprès des membres de l'American College of Cardiology (ACC) sur la gestion de l'anticoagulation des patients exposés à un risque thromboembolique élevé va dans ce sens⁸. Les résultats démontrent que la majorité des experts cliniciens favorisent l'utilisation de l'héparine comme anticoagulant de transition avant une chirurgie chez un patient porteur d'une valve mécanique, mais ils soulignent aussi que nous manquons de données permettant de recommander l'utilisation d'HFPM en pré-chirurgie malgré leurs caractéristiques pharmacocinétiques attrayantes.

Récemment, l'étude REGIMEN a comparé l'efficacité, la sécurité et les coûts d'utilisation des HFPM à ceux de l'HNF comme anticoagulants de transition préopératoires, afin de mieux cerner la place des HFPM dans la préparation préchirurgicale. Cette étude prospective portait sur 901 patients prenant à long terme un anticoagulant oral et devant subir une intervention chirurgicale, dont 246 étaient porteurs de valves cardiaques mécaniques et ainsi considérés comme exposés à des risques thromboemboliques élevés (40,1 % dans le groupe HNF contre 24,0 % dans le groupe HFPM, $p < 0,001$). L'incidence d'événements throm-

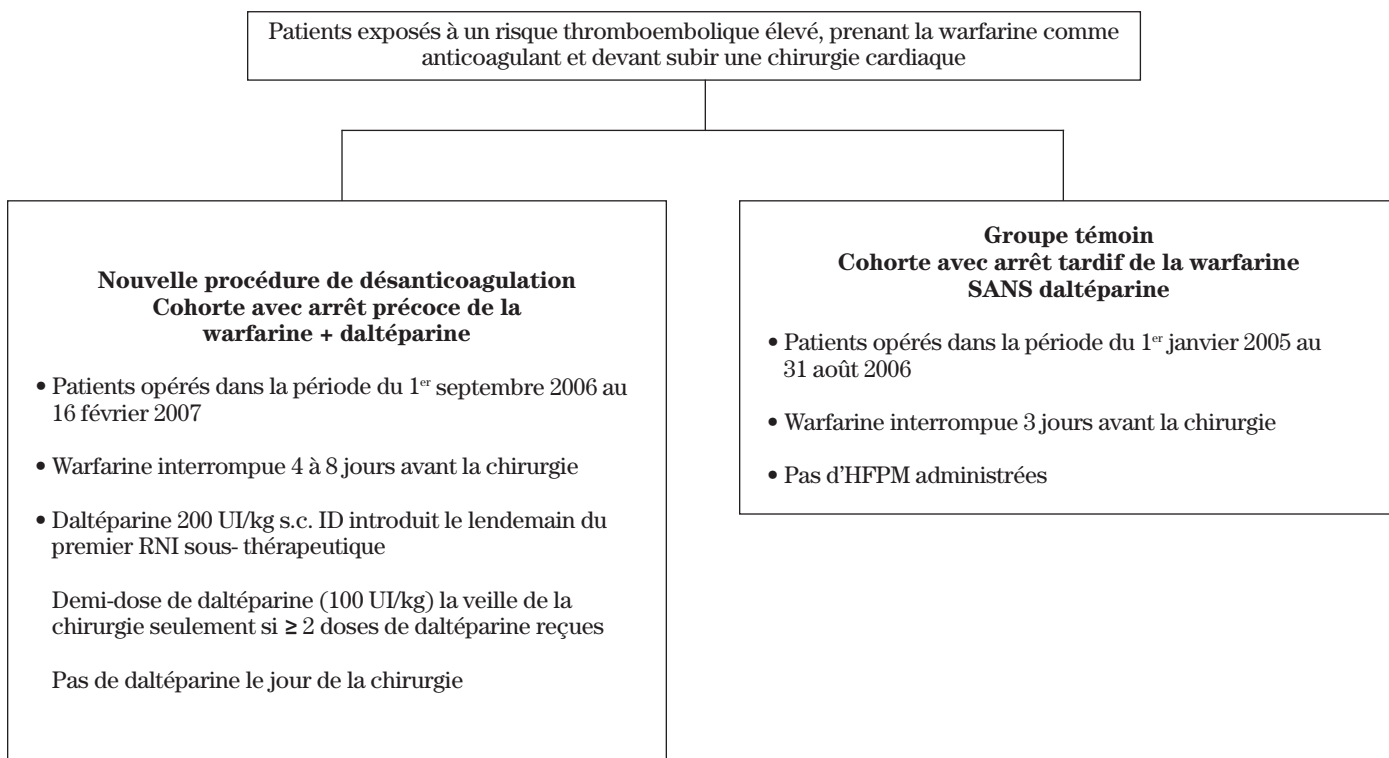
boemboliques ou hémorragiques était comparable entre les deux groupes (17,1 % dans le groupe HNF contre 16,2 % dans le groupe HFPM, $p = 0,81$). Bien que certaines caractéristiques démographiques présentaient des différences significatives entre les deux groupes étudiés, ces résultats démontrent une certaine équivalence entre l'utilisation de l'HNF et des HFPM comme anticoagulants de transition en vue d'une chirurgie, alors qu'aucun avantage clinique significatif ne favorisait l'un des deux agents^{9,10}. Sur le plan pharmacoéconomique, il en est tout autrement, car l'utilisation d'HFPM à domicile permet d'éviter l'hospitalisation des patients durant la phase de désanticoagulation préopératoire, ce qui résulte en des coûts totaux jusqu'à quatre fois moins élevés par rapport à l'utilisation d'une perfusion continue d'HNF en milieu hospitalier¹¹.

Les pratiques actuelles du Département de chirurgie cardiaque de l'Hôpital Laval, où l'anticoagulothérapie n'est interrompue que trois jours avant la chirurgie et où les HFPM sont rarement utilisées comme transition entre l'arrêt de l'administration de la warfarine et le moment de la chirurgie, diffèrent des nouvelles recommandations de l'ACCP. Cette pratique fait souvent en sorte que le niveau d'anticoagulation, mesurée à l'aide du RNI, est supérieur à ce qui est souhaitable au moment de la chirurgie, ce qui peut occasionner des épisodes hémorragiques per et postopératoires¹².

Afin de répondre aux recommandations d'experts, les pharmaciens de l'Hôpital Laval, avec la collaboration des chirurgiens cardiaques, ont récemment développé une nouvelle procédure de désanticoagulation sous forme d'ordonnance collective pour les patients exposés à un risque élevé d'événements thromboemboliques. Celle-ci précise la démarche à utiliser pour procéder à l'interruption précoce de l'administration de warfarine en phase préopératoire d'une chirurgie cardiaque, accompagnée de l'utilisation de daltéparine comme anticoagulant de transition lors de l'atteinte d'un RNI sous-thérapeutique. Les pharmaciens peuvent suivre étroitement la désanticoagulation des patients exposés à un risque thromboembolique élevé en vue d'une chirurgie cardiaque tout en appliquant les dernières recommandations de l'ACCP. Comme les recommandations actuelles ne s'appuient pas sur des données probantes et que nous avons peu de recul face à une telle procédure, il importe de vérifier, avant d'élargir son utilisation, si cette pratique est avantageuse quant aux complications périopératoires pouvant survenir chez les patients de l'Hôpital Laval.

L'objectif principal de cette étude est donc de comparer l'application d'une nouvelle procédure de désanticoagulation, utilisant la daltéparine comme anticoagulant de transition lors de l'arrêt précoce de l'administration de warfarine face à une désanticoagulation tardive sans utilisation de daltéparine quant à l'incidence d'événements thromboemboliques et hémorragiques chez les patients exposés à un risque élevé d'événements thromboembo-

Figure 1 : Répartition des patients exposés à un risque thromboembolique élevé et prenant la warfarine comme anticoagulant



HFPM : héparines de faible poids moléculaire; RNI : ratio normalisé international; s.c. : par voie sous-cutanée; UI : unités internationales

liques et devant subir une chirurgie cardiaque élective à l'Hôpital Laval. Les objectifs secondaires de ce projet de recherche visent à comparer la nature des événements thromboemboliques et hémorragiques selon leur type (site anatomique de l'événement), de comparer l'utilisation de produits sanguins pour pallier les pertes sanguines pendant et après la chirurgie entre le groupe utilisant la daltéparine comme anticoagulant de transition lors de l'arrêt précoce de la prise de warfarine et le groupe soumis à l'ancienne procédure.

Les résultats de ce projet permettront de recueillir plus d'informations sur les effets de l'utilisation des HFPM lors de la désanticoagulation précédant une chirurgie cardiaque, chez les patients exposés à un risque thromboembolique élevé.

Méthodologie

Il s'agit d'une étude à visée étiologique longitudinale de cohorte quasi expérimentale. La sélection des sujets qui participent au projet a été réalisée à partir des informations contenues dans la banque de données des patients ayant subi une chirurgie cardiaque à l'Hôpital Laval. Les patients sélectionnés ont subi une chirurgie cardiaque entre le 1^{er} janvier 2005 et le 16 février 2007 (soit une sélection faite selon les antécédents des derniers patients opérés) et répondaient aux critères d'inclusion suivants :

- Patient soumis à un anticoagulant composé de warfarine ;
- Patient devant subir une chirurgie cardiaque pour laquelle un RNI $\leq 1,5$ est jugé nécessaire ;
- Patient exposé à un risque thromboembolique élevé (tel que défini par la présence d'un ou de plusieurs des critères suivants) :
 - Porteur de valve mécanique cardiaque en phase préopératoire;
 - Valvulopathie mitrale significative (justifiant une intervention au niveau mitral) chez un patient atteint de fibrillation auriculaire;
 - Antécédents d'accidents vasculaires cérébraux (AVC) emboliques dans les trois dernières années ou antécédents d'AVC récidivant;
 - Événement thromboembolique dans les trois derniers mois précédant la chirurgie;
 - Thrombose veineuse récurrente (telle qu'identifiée dans le rapport du médecin traitant);
 - Thrombophilie.

La division des deux groupes à l'étude est décrite à la Figure 1. Ainsi la cohorte avec arrêt précoce de la warfarine + daltéparine, soit soumise à la nouvelle procédure de désanticoagulation, est comparée au groupe témoin, soit la cohorte avec arrêt tardif de la warfarine SANS daltéparine.

Les critères d'exclusion suivants ont également été utilisés pour tous les patients de l'échantillon afin d'en exclure ceux qui, par leur situation médicale particulière, ne seraient pas admissibles à cette procédure de désanticoagulation et dont le cas nécessiterait un suivi personnalisé :

- Chirurgie cardiaque urgente ne permettant pas une désanticoagulation progressive avant la chirurgie;
- Patients opérés pour une transplantation cardiaque ou une procédure exploratoire sans la pratique d'une intervention chirurgicale;
- RNI $\geq 4,2$ le vendredi précédant la date de la chirurgie (jour -3 à -7);
- Clairance de la créatinine (estimée par l'équation de Cockcroft-Gault) inférieure à 30 ml/min, telle que calculée en fonction de l'âge, du poids et de la valeur de créatinine sérique mesurée au moment de la préparation préchirurgicale;
- Antécédents de thrombocytopenie à l'héparine (pour le groupe arrêt précoce de la warfarine + daltéparine);
- Utilisation d'une HFPM dans les sept jours précédant la chirurgie;*
- Utilisation de l'HNF en perfusion intraveineuse plus de 48 heures avant la chirurgie;*
- Warfarine interrompue plus de sept jours avant la chirurgie;*
- Événement thromboembolique moins d'un mois avant la chirurgie;
- Formule sanguine complète indiquant une concentration sanguine en plaquettes inférieure à $100 \times 10^9/l$ la journée précédant la chirurgie;
- Clientèle pédiatrique (moins de 18 ans au moment de la chirurgie).

* pour le groupe témoin seulement

L'impact de l'application de cette nouvelle procédure de désanticoagulation a été mesuré par la survenue des événements hémorragiques et thromboemboliques dans la période entourant la chirurgie, soit du début de la désanticoagulation en phase préopératoire jusqu'à 48 heures après la chirurgie. Afin de pouvoir mieux décrire l'importance de ces complications entourant la période de la chirurgie, on a noté le site anatomique touché par ces événements indésirables à des fins descriptives.

Dans le cas des événements thromboemboliques, la survenue d'un AVC embolique, d'une ischémie cérébrale transitoire, d'une embolie pulmonaire, d'une thromboembolie liée à une valve cardiaque, d'une thrombose sur une valve cardiaque ou de toute autre thrombose vasculaire apparue dans la période périopératoire est considérée comme des événements majeurs. Les événements thromboemboliques mineurs (thromboembolies superficielles) ainsi que les événements thrombotiques pour lesquels l'anticoagulation n'a que peu ou pas d'utilité préventive, tels que les événements coronariens (infarctus du myocarde et angine) ne seront pas retenus comme étant des événements thromboemboliques afin de ne regrouper que les événements

thromboemboliques majeurs liés à une anticoagulation sous-optimale.

En ce qui concerne les événements hémorragiques, un événement est défini comme étant un saignement cliniquement important associé à une ou à plusieurs des caractéristiques suivantes (telles qu'inscrites dans la banque de données de chirurgie cardiaque) :

- Saignement gastro-intestinal significatif;
- Saignement pulmonaire;
- Complications hémorragiques au niveau cardiaque liées à l'anticoagulation;
- AVC hémorragique;
- Retour en salle opératoire pour réexploration en raison de saignements ou de tamponnade.

L'ensemble des pertes sanguines peropératoires (en ml), l'utilisation de produits sanguins durant l'opération pour combler les pertes sanguines (type de produit sanguin et quantité en unités) et les pertes par les drains médiastinaux et pleuraux à la sortie de la salle opératoire, quatre heures après la chirurgie et au retrait des drains (en ml) ont également été compilés à des fins comparatives.

Les données sur les patients à l'étude ont été recueillies à l'aide d'une grille de collecte informatisée, préalablement testée par une tierce personne qui n'était pas associée à l'étude, pour assurer la qualité de cet outil. Le test préalable a été effectué tant pour la transcription des données informatisées obtenues par la banque de données de chirurgie cardiaque (qui représente la majorité des données colligées) que pour la validation et la collecte de données à partir du dossier médical. Les informations ont été recueillies entre le 22 janvier et le 21 février 2007 à partir de la banque de données et du dossier médical de chaque patient participant à l'étude. Nous avons procédé à une saisie rétrospective de données colligées prospectivement à l'aide de la grille de collecte informatisée.

L'ordonnance collective qui décrit la nouvelle procédure de désanticoagulation a été évaluée par le Comité de pharmacologie et a été approuvée par le Conseil des médecins, dentistes et pharmaciens (CMDP) de l'Hôpital Laval avant son implantation.

Un nombre deux fois plus important de patients dans le groupe témoin en comparaison au groupe soumis à la nouvelle procédure de désanticoagulation a été choisi afin d'obtenir une puissance statistique plus importante malgré le nombre limité de patients placés sous cette nouvelle approche.

Toutes les données quantitatives continues (âge, poids, etc.) ont été colligées de manière à pouvoir les présenter sous forme de moyenne \pm écart-type, et les différentes moyennes des deux groupes à l'étude ont été testées à l'aide du test de Student lors de variances égales et à l'aide du test t de Satterthwaite lors de variances statistiquement

Tableau I : Caractéristiques démographiques et cliniques préopératoires des différents groupes de patients selon la procédure de désanticoagulation utilisée

	Cohorte avec arrêt précoce de la warfarine + daltéparine	Cohorte arrêt tardif de la warfarine SANS daltéparine	P
Caractéristiques cliniques	(n = 20)	(n = 71)	
Âge moyen (années)	66 ± 7 ¹	66 ± 10	0,81
Homme (%)	10 (50 %) ²	32 (45 %)	0,80
Poids (kg)	73 ± 15	70 ± 15	0,50
Laboratoire pré-chirurgie			
Créatinine sérique (µmol/l)	90 ± 19	99 ± 28	0,16
Hémoglobine sérique (g/l)	136 ± 16	131 ± 16	0,16
Plaquettes sériques (x 10 ⁹ /l)	210 ± 71	218 ± 73	0,65
Antiplaquettaires pré-chirurgie			
Acide acétylsalicylique	4 (20 %)	13 (18 %)	1,00
Clopidogrel	1 (5 %)	0	0,22
Antécédents			
Chirurgie cardiaque antérieure	6 (30 %)	25 (35 %)	0,79
Réopération	5 (25 %)	20 (28 %)	1,00
Caractéristique justifiant l'inclusion			
Antécédent de valve mécanique	4 (20 %)	12 (17 %)	0,75
Insuffisance mitrale et FA	16 (80 %)	55 (77 %)	1,00
Antécédents d'AVC embolique	4 (20 %)	9 (13 %)	0,47
Thromboembolie < 3 mois	0	0	
TVP récurrente	0	1 (1 %)	1,00
Thrombophilie	0	0	
Type de chirurgie prévue			
RVM	16 (80 %)	56 (79 %)	1,00
RVA	3 (15 %)	21 (30 %)	0,26
RVT	4 (20 %)	21 (30 %)	0,57
Pontage aorto-coronarien	7 (35 %)	21 (30 %)	0,78
Circulation extracorporelle	20 (100 %)	71 (100 %)	1,00
Caractéristiques liées à l'anticoagulation préopératoire			
Jour de l'interruption de la warfarine pré-chirurgie	-6 ± 1,3	-3	---
Jour de l'introduction de la daltéparine	-4 ± 1		
RNI le jour de l'introduction de la daltéparine	1,7 ± 0,2		
Nombre de pleines doses reçues	3 ± 1		
Demi-dose reçue la veille de la chirurgie	16 (80 %)		
RNI la veille de la chirurgie	1,2 ± 0,2	1,5 ± 0,3	0,003
Vitamine K utilisée la veille de la chirurgie	1 (5 %)	25 (35 %)	0,01
Dose moyenne (mg)	1,0	5,1 ± 3,0	< 0,001

1- Données présentées sous la forme moyenne ± écart-type

2- Données présentées sous la forme n (%)

AVC = accident vasculaire cérébral; FA = fibrillation auriculaire; RNI = ratio normalisé international; RVA = remplacement de valve aortique; RVM = remplacement de valve mitrale; RVT = remplacement de valve tricuspide; TVP = thrombose veineuse profonde

inégaux, afin de détecter si une différence significative était présente. Pour les données qualitatives catégorielles (sexe, apparition d'un événement thromboembolique, etc.), un calcul du pourcentage d'incidence a été effectué et les deux groupes ont été comparés à partir du test de Fischer. Le seuil de signification statistique a été établi à une valeur p de 0,05, une valeur inférieure étant considérée significative.

Résultats

Sur les 344 dossiers consultés de patients étant sous l'effet d'un anticoagulant à la warfarine et ayant subi une chirurgie cardiaque entre le 1^{er} janvier 2005 et le 16 février

2007, 91 patients répondaient aux différents critères d'inclusion et d'exclusion. Parmi ceux-ci se retrouvent les 20 premiers patients ayant bénéficié de la nouvelle stratégie de désanticoagulation avant la fin de la période de collecte de données prévue dans le cadre de ce projet de recherche. Quant à la cohorte placée sous l'ancienne stratégie de désanticoagulation, avec arrêt tardif de la warfarine, sans recours à la daltéparine, 71 dossiers ont été retenus, qui correspondaient aux sujets ayant été opérés avant l'entrée en vigueur de la nouvelle procédure de désanticoagulation. Les caractéristiques de ces patients sont décrites dans le Tableau I. Aucune différence significative ne distinguait les deux groupes. Se retrouvent éga-

Tableau II : Caractéristiques péri et postopératoires des différents groupes de patients selon la procédure de désanticoagulation utilisée

	Cohorte : interruption précoce de la warfarine ± daltéparine (n = 20)	Cohorte : interruption tardive de la warfarine SANS daltéparine (n = 71)	P
Durée de la chirurgie (min)	230 ± 89 ¹	213 ± 82	0,43
Durée de la CEC (min)	113 ± 69	120 ± 47	0,69
Durée du clampage (min)	86 ± 54	93 ± 38	0,62
Médication			
Acide tranexamique	14 (70 %) ²	62 (83 %)	0,21
Aprotinine	0	6 (8 %)	0,33
Étude BART	2 (10 %)	5 (7 %)	0,65
Produits sanguins utilisés durant la chirurgie	13 (65 %)	59 (83 %)	0,12
Culots globulaires	9 (45 %)	54 (76 %)	0,01
Moyenne (unités)	1,5 ± 2,1	2,7 ± 3,1	0,08
Plaquettes	3 (15 %)	22 (31 %)	0,26
Moyenne (unités)	1,4 ± 3,7	4,4 ± 10,2	0,04
Plasma frais congelé	10 (50 %)	48 (68 %)	0,19
Moyenne (unités)	2,1 ± 2,4	3,4 ± 3,9	0,058
Cryoprécipités	0	7 (10 %)	0,34
Moyenne (unités)	0	1,4 ± 5,0	0,02
Pertes sanguines per-chx (ml)	599 ± 721	909 ± 1520	0,20
Pertes au drain médiastinal (ml)			
À l'arrivée	83 ± 101	112 ± 137	0,38
4 heures après l'arrivée	257 ± 190	338 ± 314	0,15
Au retrait du drain	525 ± 273	669 ± 670	0,15

1- Données présentées sous la forme moyenne ± écart-type

2- Données présentées sous la forme n (%)

BART : Blood Conservation using Antifibrinolytics Randomized Trial; CEC : circulation extra-corporelle; chx : chirurgie

lement dans ce tableau les données décrivant la désanticoagulation préopératoire des patients des deux groupes étudiés. Il est à noter que sur les 20 patients du groupe utilisant de la daltéparine, 19 patients ont reçu au moins une dose de daltéparine (le patient n'en ayant pas reçu avait un RNI thérapeutique jusqu'au moment de la chirurgie), alors que 16 patients en ont reçu au moins deux doses.

Sur le plan des caractéristiques opératoires présentées dans le Tableau II, aucune différence significative n'a pu être identifiée tant sur le plan de la durée de la chirurgie, de la durée de la circulation extra-corporelle ou même de la durée de clampage. Ainsi, les procédures opératoires des patients des différents groupes étudiés démontrent des caractéristiques comparables. Cependant, l'information quant à l'utilisation d'agents antifibrinolytiques n'a pu être recueillie auprès de tous les patients compte tenu de la réalisation de l'étude BART (*Blood Conservation using Antifibrinolytics : Randomized Trial*) où il y avait utilisation à l'aveugle de l'agent antifibrinolytique (acide tranexamique, aprotinine et acide amino-caproïque). Ainsi, cette information n'était disponible que chez 70 % des patients du groupe avec arrêt précoce de la warfarine et utilisation de la daltéparine contre 91 % des patients du groupe avec arrêt tardif de la warfarine sans recours à la daltéparine. Quant à l'utilisation de produits sanguins durant la chirurgie, un nombre significativement plus important de patients soumis à la procédure de désanticoagulation avec arrêt tardif de la warfarine ont eu recours à des transfu-

sions de culots globulaires (9/20 45 % vs 54/71 76 %, p = 0,013). La moyenne d'unités de plaquettes et de cryoprécipités utilisés est aussi significativement plus élevée dans le groupe témoin.

Sur le plan des événements hémorragiques et thromboemboliques, les résultats sont présentés dans le Tableau III. Il est à noter que pour les 20 patients du groupe avec arrêt précoce de la prise de warfarine associé à l'utilisation de la daltéparine, aucun événement hémorragique ou thromboembolique n'a été observé. En revanche, des incidences d'événements hémorragiques et thromboemboliques respectivement de 14 % et 6 % ont été observées dans le groupe témoin. Par contre, dans le cas de l'analyse des différents événements hémorragiques ou thromboemboliques regroupés ou pris séparément, aucune différence statistiquement significative n'a pu être observée, bien qu'une tendance à la baisse d'événements hémorragiques indésirables ait été détectée dans le groupe ayant cessé précocement la prise de warfarine et utilisé de la daltéparine.

Discussion

Cette étude rétrospective portant sur la désanticoagulation en vue d'une chirurgie cardiaque des patients exposés à un risque thromboembolique élevé démontre bien les risques périopératoires non négligeables dans cette population. Avec une incidence d'événements thromboemboliques périopératoires de 6 % et d'événements hémor-

Tableau III : Survenue d'événements indésirables durant la période périopératoire des différents groupes de patients selon la procédure de désanticoagulation utilisée

	Cohorte : interruption précoce de la warfarine ± daltéparine (n = 20)	Cohorte : interruption tardive de la warfarine SANS daltéparine (n = 71)	P
Événements hémorragiques combinés	0	10 (14,1 %) ¹	0,11
Retour en salle opératoire pour saignement - tamponnade	0	7 (9,9 %)	0,34
Complications cardiaques liées à l'anticoagulation	0	1 (1,4 %)	1,00
Saignement pulmonaire	0	1 (1,4 %)	1,00
Saignement gastro-intestinal	0	2 (2,9 %)	1,00
Événements thromboemboliques combinés	0	4 (5,6 %)	0,57
Accident vasculaire cérébral	0	3 (4,2 %)	1,00
Ischémie cérébrale transitoire	0	0	
Embolie pulmonaire	0	0	
Thromboembolie liée à la valve	0	0	
Présence d'un thrombus sur une valve	0	0	
Thrombose vasculaire	0	1 (1,4 %)	1,00

1- Données présentées selon la forme n (%)

ragiques de 14 % chez les patients du groupe ayant cessé tardivement la prise de warfarine sans utilisation d'anticoagulant de transition à base de HFPM, il semble particulièrement important de regarder les différentes options disponibles afin de diminuer la survenue de tels événements indésirables. À cet égard et malgré le nombre restreint d'événements indésirables, l'absence de ceux-ci chez les 20 premiers patients ayant subi une désanticoagulation préopératoire avec interruption de la prise de warfarine effectuée de manière plus précoce et l'utilisation de daltéparine lors d'anticoagulation sous optimale indique que cette stratégie semble prometteuse. Ces résultats sont comparables à ceux de l'étude de Kovacs, portant sur l'utilisation des HFPM comme anticoagulants de transition en prévision de divers types de chirurgie chez 224 patients exposés à un risque thromboembolique élevé, chez qui l'incidence d'événements hémorragiques était de 6,7 % et l'incidence d'événements thromboemboliques était de 3,6 % (dont 0,9 % étaient jugés secondaires à un phénomène cardioembolique)¹⁴. Il importe de mentionner que ces statistiques d'événements indésirables portaient sur une grande variété de chirurgies pouvant présenter des risques hémorragiques parfois moindres que les chirurgies cardiaques étudiées dans le présent projet. La faible incidence d'événements indésirables, combinée à la petite taille de notre groupe à l'étude, peut expliquer qu'aucun événement n'ait été observé chez les 20 patients placés sous la nouvelle procédure de désanticoagulation.

En raison du nombre disproportionné de patients composant les deux groupes de désanticoagulation étudiés (plus de trois fois plus de patients ont arrêté tardivement la prise de warfarine sans utilisation de daltéparine), il importe de bien interpréter les résultats obtenus. Premièrement, bien qu'une tendance à la baisse des événements hémorragiques et thromboemboliques ait pu être

observée dans le groupe ayant cessé précocement la prise de warfarine et utilisé de la daltéparine, une différence significative n'a pu être obtenue entre les deux groupes, ce qui ne permet pas de démontrer hors de tout doute l'avantage d'utiliser un tel processus de désanticoagulation. On peut expliquer cette situation principalement par le faible nombre de patients dans le groupe soumis à la nouvelle procédure de désanticoagulation et par la faible incidence de ces événements indésirables, particulièrement dans le cas des événements thromboemboliques. Ainsi, un plus grand nombre de patients soumis à cette nouvelle stratégie de désanticoagulation sera nécessaire afin de pouvoir observer si cette tendance positive est réellement significative ou si elle n'est attribuable qu'au faible nombre de patients recrutés.

Malgré cette limitation, une différence significative a pu être observée dans le pourcentage d'utilisation et la quantité utilisée de certains produits sanguins, dont le pourcentage d'utilisation de culots globulaires, qui est significativement plus élevé dans le groupe témoin (76 % contre 45 % dans le groupe soumis à la nouvelle procédure de désanticoagulation, $p = 0,01$). Cette différence a des implications non seulement économiques (approximativement 300 \$ en coûts directs pour chaque culot administré) mais aussi cliniques, les transfusions ayant été identifiées comme facteurs de risque indépendants de complications périopératoires¹⁵.

Si on compare les résultats obtenus dans ce projet à ceux attendus avant sa réalisation, on peut remarquer que, si une faible diminution de l'incidence d'événements thromboemboliques dans le groupe soumis à la nouvelle procédure de désanticoagulation était prévue et s'est concrétisée, la diminution de l'incidence d'événements hémorragiques était pour sa part plus importante que

prévu. En effet, avec l'interruption de l'administration de la warfarine de manière beaucoup plus précoce dans le groupe soumis à la nouvelle procédure, un RNI significativement plus bas a été obtenu au moment de la chirurgie, ce qui est compatible avec l'hypothèse voulant que ce mode de désanticoagulation permettrait de diminuer le nombre d'événements hémorragiques. L'utilisation d'une HFPM comme anticoagulant de transition était pour sa part considérée comme ayant un impact neutre ou seulement légèrement positif avant l'étude en raison de la publication récente d'études contradictoires sur l'influence de leur utilisation sur l'incidence des événements hémorragiques. En effet, une étude sur l'utilisation de l'énoxaparine a émis un doute sur l'innocuité des HFPM lorsqu'elles sont utilisées en phase préopératoire alors qu'une augmentation du risque d'événements hémorragiques et de retour en salle opératoire pour réexploration avait été notée¹⁶. Ces résultats contredisent ceux de la plupart des études qui ont plutôt prouvé une utilisation sûre des HFPM au regard des événements hémorragiques^{7,10,12,17}.

En raison du mode de sélection (selon les antécédents) utilisé, les patients des deux groupes étudiés n'ont pas été opérés durant la même période de temps, ce qui peut représenter une source de biais. Un impact important de ce facteur paraît peu probable compte tenu de la forte proximité dans le temps des périodes étudiées ainsi que de la constance dans les types de chirurgie pratiquées et dans les stratégies opératoires utilisées, tel qu'on peut le constater à l'analyse des tableaux I et II. Cependant, en observant de plus près les dates d'opération des patients ayant présenté un événement hémorragique, il est ressorti que huit des dix cas d'événements hémorragiques ont eu lieu dans la période de janvier à septembre 2005, soit parmi les 28 premiers patients opérés du groupe ayant cessé tardivement la prise de warfarine sans utilisation transitoire d'HFPM. Il est à noter que pour ces huit patients, le type de chirurgie pratiquée ainsi que les antécédents de chirurgies cardiaques étaient comparables aux patients n'ayant pas présenté d'événements hémorragiques. Ces résultats illustrent bien l'importance de réaliser une étude à répartition aléatoire qui minimiserait ce type de biais potentiel.

Il importe aussi de se questionner sur l'influence des agents antifibrinolytiques utilisés dans le but de diminuer le nombre d'événements hémorragiques en phases per et postopératoires qui auraient pu influencer directement l'incidence d'événements hémorragiques et thromboemboliques. Bien qu'aucune différence significative n'ait pu être observée entre les deux groupes dans l'utilisation des différents agents antifibrinolytiques connus, on peut tout de même remarquer que l'aprotinine a été utilisée pour 8 % des patients appartenant au groupe ayant cessé tardivement la prise de warfarine, alors qu'aucun patient soumis à la nouvelle procédure de désanticoagulation n'en a reçu. Par contre, lorsqu'on regarde l'incidence d'événements hémorragiques selon l'agent antifibrinolytique utili-

sé, on peut remarquer que l'incidence n'est que légèrement augmentée chez les patients ayant reçu l'aprotinine (16,7 % de patients sous aprotinine contre 12,9 % de patients sous acide tranexamique), ce qui n'explique que partiellement la différence d'incidence des événements hémorragiques dans le groupe avec interruption tardive de la prise de warfarine. Cependant, nous avons pu remarquer que chez les huit patients ayant présenté un événement hémorragique et ayant reçu l'acide tranexamique, les doses utilisées étaient en moyenne de 45 mg/kg contre 55 mg/kg pour les patients n'ayant pas présenté d'événements hémorragiques. Il est donc possible que les doses totales d'acide tranexamique utilisées aient augmenté au cours des années, ce qui a pu introduire un biais dans nos résultats sur l'incidence d'événements hémorragiques.

Il est également à noter qu'il est difficile d'évaluer l'impact de la complexité des chirurgies pratiquées dans une telle étude, ce qui constitue une limitation supplémentaire. Par contre, comme les types de chirurgies pratiquées ainsi que la durée des chirurgies, des clampages et de la circulation extracorporelle liés à ces procédures étaient comparables entre les deux groupes, il est probable que cet aspect n'ait pas eu d'influence significative sur nos résultats. Il en va de même pour l'incidence d'événements thromboemboliques, les critères caractérisant le haut niveau de risque thromboembolique étant semblables dans les deux groupes. Parmi les autres facteurs ayant pu influencer l'incidence d'événements thromboemboliques en phase périopératoire, notons l'utilisation d'agents antifibrinolytiques. En effet, la publication récente d'une étude observationnelle portant sur 4 374 patients opérés pour des pontages aorto-coronariens a mis en évidence les risques thromboemboliques potentiellement liés à l'utilisation de ces agents, tout particulièrement à l'aprotinine, qui a été associée à une augmentation de 181 % du risque d'événements cérébrovasculaires alors que l'acide tranexamique n'augmentait pas ce risque¹⁸. En analysant de plus près les quatre patients ayant présenté un événement thromboembolique dans notre cohorte, on peut remarquer que seul un d'entre eux avait reçu de l'aprotinine comme antifibrinolytique, alors que les trois autres avaient reçu de l'acide tranexamique. Ainsi, le choix de l'agent antifibrinolytique semble n'avoir eu que peu d'influence sur l'incidence d'événements thromboemboliques. Par conséquent, la diminution de l'incidence d'événements thromboemboliques dans le groupe ayant interrompu précocement la prise de warfarine et utilisé de la daltéparine semble principalement attribuable au mode de désanticoagulation, qui représente la principale variable pouvant influencer le risque d'événements thromboemboliques et présentant des différences entre les deux groupes étudiés. Il sera intéressant de vérifier si cette tendance atteindra le seuil significatif dans le cadre d'une étude menée sur un plus grand échantillon. Ceci nous permettrait de prouver clairement qu'il y aurait avantage à utiliser un désanticoagulant préopératoire en interrompant précocement la prise de war-

farine et en utilisant transitoirement de la daltéparine lors d'un RNI sous-thérapeutique.

Il importe de mentionner que ces résultats s'appliquent tout particulièrement aux patients exposés à un risque thromboembolique élevé, car cette étude ne s'est pas intéressée à l'interruption précoce de la prise de warfarine associée à l'utilisation d'une HFPM chez des patients présentant un risque moindre d'événements thromboemboliques. Par contre, il est à noter que certains patients présentant une association de plusieurs facteurs de risque thromboemboliques (fraction d'éjection du ventricule gauche inférieure à 25 %, oreillette gauche dilatée ou insuffisance aortique chez un patient présentant de la fibrillation auriculaire) auraient pu bénéficier de l'application de cette nouvelle procédure de désanticoagulation si la sélection des patients exposés à un risque thromboembolique élevé avait été plus large. Ainsi il serait intéressant, avec la prolongation d'une telle étude, d'identifier des catégories de patients exposés à un risque élevé, pouvant bénéficier davantage de l'application de la stratégie de désanticoagulation proposée.

Comme les différents processus de désanticoagulation préopératoire n'ont été examinés dans cette étude que dans un contexte préparatoire de chirurgie cardiaque, d'autres types de procédures chirurgicales pourraient très bien ne pas présenter les mêmes avantages ou désavantages. Dans la littérature médicale, divers types de chirurgies, comme les neurochirurgies, les chirurgies de cancer urogynécologiques, intra-abdominaux ou du sein ainsi que les résections transurétrales de la prostate représentent un risque hémorragique comparable aux chirurgies cardiaques. Ainsi, bien que des études plus spécifiques soient nécessaires afin d'identifier clairement l'influence des deux différents modes de désanticoagulation, on pourrait s'attendre, un jour ou l'autre, à des résultats comparables à ceux-ci pour ces types de chirurgie.

En conclusion, l'implantation de la nouvelle procédure de désanticoagulation utilisant transitoirement la daltéparine lors de l'interruption précoce de la prise de warfarine par des patients exposés à un risque élevé d'événements thromboemboliques semble au moins aussi sûre en phase préparatoire à une chirurgie cardiaque élective que l'interruption tardive de l'administration de warfarine sans prise transitoire d'anticoagulant. Elle est en outre associée à une diminution significative du nombre moyen d'unités de plaquettes et de cryoprécipités transfusées par patient, de la fréquence d'utilisation de culots globulaires (avec une tendance à la baisse du nombre moyen de culots reçus), de même qu'à une tendance à la baisse des pertes sanguines postopératoires et des événements hémorragiques combinés. Une étude prospective à répartition aléatoire de plus grande envergure serait nécessaire afin de mieux cerner les avantages et désavantages significatifs de ces deux processus différents de désanticoagulation préopératoire.

Remerciements

Nous remercions les chirurgiens cardiaques de l'Hôpital Laval pour nous avoir autorisé l'accès aux informations de la banque de données de chirurgie cardiaque ainsi que de l'intérêt qu'ils ont manifesté pour ce projet, madame Brigitte Dionne, infirmière responsable de la base de données, pour le soutien qu'elle nous a apporté lors de la collecte de données, M. Serge Simard, biostatisticien à l'Hôpital Laval, pour sa contribution à l'analyse statistique des données de l'étude, l'équipe de pharmaciens du Centre de soins de jour pour leur participation à l'application de l'ordonnance collective définissant la nouvelle procédure de désanticoagulation.

Pour toute correspondance :

Nathalie Châteauvert

Département de pharmacie

Hôpital Laval

2725, chemin de Sainte-Foy

Québec (Québec) G1V 4G5

Téléphone : 418 656-4590

Télécopieur : 418 656-4925

Courriel : nathalie.chateauvert@ssss.gouv.qc.ca

Abstract

Objective: To compare a new method for reversal of anticoagulation using dalteparin as transition anticoagulant when warfarin is discontinued early, as opposed to late reversal of anticoagulation without using dalteparin with respect to the incidence of hemorrhagic and thromboembolic events in patients at high-risk of thromboembolic events undergoing elective cardiac surgery at Hôpital Laval.

Methods: Following a systematic review of the charts of patients taking warfarin for anticoagulation from January 1, 2005, to February 16, 2007, 91 patients were included in the study. A group of 20 patients discontinued warfarin early and used dalteparin, while a group of 71 patients discontinued warfarin late, without using dalteparin.

Results: In the group of patients who discontinued warfarin late and did not use dalteparin, the incidence of hemorrhagic events was 14% (10 of 71 patients) as opposed to 0% (no reported cases) in the group of patients having discontinued warfarin early and having used dalteparin ($p=0.11$). The incidence of thromboembolic events was 6% (4 patients) and 0% ($p=0.57$) respectively, for the two different groups.

Conclusion: This new procedure for reversal of anticoagulation, using dalteparin prior to elective cardiac surgery, is at least as dependable as discontinuing warfarin late, without use of a transition anticoagulant.

Key words: dalteparin, warfarin, cardiac surgery, reversal of anticoagulation.

Références

1. Fondation des maladies du coeur. Le nouveau visage des maladies cardiovasculaires et des accidents vasculaires cérébraux au Canada. Ottawa : Institut canadien d'information sur la santé 2000. <http://ww2.fmcoeur.ca> (site visité le 6 novembre 2006).
2. Fondation des maladies du coeur du Canada. Traitement des maladies du coeur. <http://ww2.fmcoeur.ca> (site visité le 6 novembre 2006).
3. Institut de recherche en santé du Canada. Heart Disease - Your Health Research Dollars Work 2006-2007 <http://www.cihr-irsc.gc.ca> (site visité le 10 avril 2008).
4. Santé Canada. Le nouveau visage des maladies cardiovasculaires et des accidents vasculaires cérébraux au Canada. http://www.phac-aspc.gc.ca/ccdpc-cpcmc/cvd-mcv/publications/hdsc_2000_f.html. (site visité le 10 avril 2008).
5. Ansell J, Hirsh J, Dalen J, Bussey H, Anderson DR, Poller L et coll. The seventh ACCP conference on antithrombotic and thrombolytic therapy: evidence-based guidelines. *Chest* 2004;126(suppl 3):204-33.
6. Lancy CF, Armstrong L, Goldman M, Lance L. Lexi-Comp's drug information handbook. 14e éd. Hudson (OH) : Lexi-Comp; 2006, 1946 pages.
7. Tinmouth AH, Morrow BH, Cruickshank MK, Moore PM, Kovacs MJ. Dalteparin as periprocedure anticoagulation for patients on warfarin and at high risk of thrombosis. *Ann Pharmacother* 2001;35:669-74.
8. Garcia DA, Ageno W, Libby EN, Bibb J, Douketis J, Crowther MA. Perioperative anticoagulation for patients with mechanical heart valve: a survey of current practice. *J Thromb Thrombolysis* 2004;18:199-203.
9. Spyropoulos AC, Turpie AG, Dunn AS, Spandorfer J, Douketis J, Jacobson A et coll. Clinical outcomes with unfractionated heparin or low-molecular-weight heparin as bridging therapy in patients on long-term oral anticoagulants: the REGIMEN registry. *J Thromb Haemost* 2006;4:1246-52.
10. Spyropoulos AC, Turpie AG. Perioperative bridging interruption with heparin for the patient receiving long-term anticoagulation. *Curr Opin Pulm Med* 2005;11:373-9.
11. Amorosi SL, Tsilimingras K, Thompson D. Cost analysis of bridging therapy with low-molecular-weight heparin versus unfractionated heparin during temporary interruption of chronic anticoagulation. *Am J Cardiol* 2004;93:509-11.
12. Harder S, Klinkhardt, Alvarez JM. Avoidance of bleeding during surgery in patients receiving anticoagulation and/or antiplatelet therapy. *Clin Pharmacokinet* 2004;43:963-81.
13. Larson B, Zumberg M, Kitchens C. A feasibility study of continuing dose-reduced warfarin for invasive procedures in patients with high thromboembolic risk. *Chest* 2005;127:922-7.
14. Kovacs MJ, Kearon C, Rodger M, Anderson DR, Turpie AG, Bates SM. Single-arm study of bridging therapy with low-molecular-weight heparin for patients at risk of arterial embolism who require temporary interruption of warfarin. *Circulation* 2004;110:1658-63.
15. Scott BH, Seifert FC, Grimson R. Blood transfusion is associated with increased resource utilisation, morbidity and mortality in cardiac surgery. *Ann Car Anaesth* 2008;11:15-9.
16. McDonald SB, Renna M, Spitznagel EL, Avidan M, Hogue CW, Moon MR et coll. Preoperative use of enoxaparin increase the risk of postoperative bleeding and re-exploration in cardiac surgery patients. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2005;19:4-10.
17. Medalion B, Frenkel G, Patachenko P, Hauptman E, Sasson L, Schachner A. Preoperative use of enoxaparin is not a risk factor for postoperative bleeding after coronary artery bypass surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003;126:1875-9.
18. Mangano DT, Tudor IC, Dietzel C. The risk associated with aprotinin in cardiac surgery. *N Engl J Med* 2006;354:353-65.

Lettre au rédacteur : exprimez-vous !

La mise en place d'une rubrique intitulée *Lettre au rédacteur* s'inscrit dans le processus d'indexation de notre revue. En effet, dès janvier 2009, il sera possible de publier, dans le *Pharmactuel*, des lettres de lecteurs adressées au rédacteur. Celles-ci peuvent consister en une opinion ou un commentaire suscités par un article publié dans les plus récents numéros du *Pharmactuel*. Elles peuvent susciter un débat contradictoire, mais doivent demeurer constructives. Dans le cas où une lettre reçue fait référence à un article récemment publié, le rédacteur enverra la lettre aux auteurs afin qu'ils puissent émettre un court commentaire s'ils le désirent. Tant la lettre au rédacteur que la réponse des auteurs pourront être publiées. Alors exprimez-vous !

Julie Méthot, M.Sc., Ph.D., est pharmacienne à l'Hôpital Laval et rédactrice en chef du *Pharmactuel*

Physiopathologie et traitement de l'anémie dans l'insuffisance cardiaque

Marie-Claude Lord

Résumé :

Objectif : Revoir la littérature scientifique concernant la physiopathologie et le traitement de l'anémie chez les patients insuffisants cardiaques.

Sources des données : Une revue de la littérature a été effectuée au moyen d'une recherche dans Pubmed avec les mots clés suivants : anémie, insuffisance cardiaque, érythropoïétine, darbépoétine, fer.

Sélection des études et extraction des données : Les études cliniques, les revues systématiques et les méta-analyses portant sur la physiopathologie et le traitement de l'anémie chez les patients insuffisants cardiaques ont été revues. Des références tertiaires ont également été consultées.

Analyse des données : La physiopathologie de l'anémie chez les personnes atteintes d'insuffisance cardiaque repose sur les trois composantes du syndrome cardiorénal-anémie. Les trois systèmes interagissent les uns avec les autres, chacun ayant un effet néfaste sur l'autre. Les avenues de traitement de l'anémie chez les personnes souffrant d'insuffisance cardiaque sont soit les analogues de l'érythropoïétine associés au fer IV/PO ou le fer IV seul. Les études publiées à ce jour sont peu nombreuses et comptent un faible nombre de patients.

Conclusion : Bien que la majorité des études portant sur les analogues de l'érythropoïétine associés au fer IV/PO et le fer seul démontrent des bienfaits sur la classe fonctionnelle NYHA, la fraction d'éjection, la qualité de vie et la diminution du nombre d'hospitalisations, plusieurs questions restent sans réponse. Des études à plus grande échelle, randomisées et contrôlées seront nécessaires pour démontrer la place de l'érythropoïétine et du fer dans le traitement de l'anémie dans le syndrome cardio-rénal-anémie.

Mots clés : Anémie, insuffisance cardiaque, érythropoïétine, fer.

Introduction

L'anémie est un facteur indépendant de mauvais pronostic chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque (IC)^{1,4}. La prévalence de cette comorbidité varie entre 10 et 80 % selon les sources consultées. Elle varie selon l'âge du patient, le degré d'IC et d'insuffisance rénale^{4,7}. Le syndrome cardio-rénal-anémie est défini comme la cohabitation des trois comorbidités : IC, insuffisance rénale et l'anémie. Le présent article revise la physiopathologie de

ce syndrome et des traitements de l'anémie étudiés chez ces patients.

Physiopathologie

Dans la présente section, nous verrons comment les trois composantes du syndrome cardio-rénal-anémie interagissent les uns avec les autres.

L'anémie est définie selon la World Health Organization (WHO) comme une hémoglobine (Hb) < 120 g/L chez la femme et < 130 g/L chez l'homme. L'anémie provoque une diminution de l'apport d'oxygène aux tissus, ce qui provoque une hypoxémie tissulaire^{4,8}. En réaction, il se produit une vasodilatation périphérique, donc une diminution de la tension artérielle. À la suite de la diminution de la pression, le système sympathique est activé. Le tonus sympathique diminue la perfusion du rein. L'ischémie rénale active les cytokines, qui endommagent le parenchyme rénal et provoque la progression de la fibrose rénale⁴. En raison du manque d'oxygénation, le système rénine-angiotensine-aldostérone (RAA) est également activé (figure 1)^{4,8}. Le système sympathique et le système RAA sont deux axes qui aggravent l'IC. Le système RAA provoque une rétention liquidienne (augmentation de la précharge) et une vasoconstriction (augmentation de la postcharge). Les catécholamines aggravent la vasoconstriction, induisent une tachycardie et de l'ischémie myocardique. L'interaction complexe de ces axes neurohormonaux cause souvent la décompensation de l'insuffisance cardiaque.

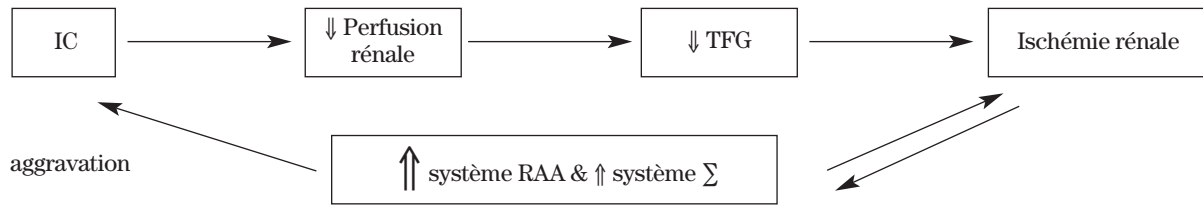
Chez les patients souffrants d'IC, on a remarqué un niveau de cytokines inflammatoires plus élevé, dont le TNF- α et IL-6^{4,8,10}. Cette augmentation des cytokines favorise le développement de l'anémie sur plusieurs points : diminution de la durée de vie des globules rouges, de la production de l'érythropoïétine (EPO), de la libération du fer du système réticulo-endothélial et de l'absorption du fer au niveau gastro-intestinal^{4,10}.

L'insuffisance rénale, en soi, est également un facteur de développement d'anémie par la diminution de production d'EPO⁴.

Outre les pathologies susmentionnées, les médicaments peuvent aussi contribuer à l'aggravation de l'anémie. Par

Marie-Claude Lord, B.Pharm., candidate à la maîtrise en pratique pharmaceutique (option établissement de santé), Hôpital d'affiliation : Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal

Figure 1 : Interrelation entre l'insuffisance cardiaque et l'insuffisance rénale



Légende: IC : insuffisance cardiaque; TFG : taux de filtration glomérulaire; système RAA : système rénine-angiotensine-aldostérone; système Σ : système sympathique.

exemple, l'acide acétylsalicylique peut être la cause de pertes microscopiques au niveau gastro-intestinal. Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA) et les antagonistes des récepteurs à l'angiotensine (ARA), surtout utilisés à haute dose, ont également un effet sur l'anémie. Par l'inhibition de l'angiotensine I, il y a une diminution de la production d'EPO, des précurseurs des globules rouges et de l'utilisation de l'EPO par la moelle osseuse⁸⁻¹⁰. On rapporte une diminution moyenne de 3 g/L de l'Hb secondaire aux IECA et aux ARA⁴. Cependant, les bienfaits des IECA et des ARA dépassent largement le risque d'anémie dans le traitement de l'IC⁴.

Le syndrome cardio-rénal-anémie a plusieurs conséquences cardiaques : hypertrophie du ventricule gauche (VG), dilatation du VG, augmentation de la précharge, diminution de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG), augmentation de la fréquence cardiaque, augmentation de la protéine C réactive et de la vitesse de sédimentation (marqueurs de l'inflammation) et augmentation du peptide natriurétique B (BNP)^{7,10}. Le BNP est une hormone sécrétée par les ventricules sous l'effet d'une élévation de la pression et de l'étirement des cellules musculaires, il reflète ainsi l'élasticité du ventricule. Il est donc un marqueur de la présence et du degré de gravité de l'IC¹¹.

Chez les patients atteints du syndrome cardio-rénal-anémie, on remarque un besoin de doses plus élevées de diurétique, un plus haut taux d'hospitalisation, une diminution de la qualité de vie et une augmentation de la mortalité⁴.

Traitements

Les lignes directrices de l'American Heart Association (AHA) 2005 sont brèves sur le syndrome cardio-rénal-anémie : « Les patients souffrant d'IC ont souvent de l'anémie pour plusieurs raisons. Le degré de gravité de l'anémie peut contribuer à augmenter la sévérité de l'IC. Quelques études ont démontré les conséquences néfastes de l'anémie sur les patients atteints d'IC. Il n'est pas clair si l'anémie est la cause de l'augmentation de la mortalité ou le résultat d'une maladie plus grave »¹². Ces lignes directrices ne font pas mention du traitement de l'anémie chez ces patients. Dans cette section, nous verrons les deux options étudiées pour corriger l'anémie chez les personnes atteintes d'IC, soit la combinaison des analogues de l'EPO avec le fer IV/PO et le fer IV seul.

La combinaison du fer IV/PO avec les analogues de l'EPO est utilisée pour éviter le développement de la déficience en fer générée par l'utilisation des analogues de l'EPO seule⁷. Une déficience en fer peut causer une résistance à l'EPO, donc nécessiter des doses plus élevées des analogues de l'EPO pour maintenir un Hb cible⁷. Nous reverrons dans cette section six études ayant utilisé l'érythropoïétine alpha et deux études, la darbépoétine.

Analogues de l'érythropoïétine avec fer

1. Érythropoïétine alpha

La première étude de Silverberg et collaborateurs, en 2000, était à devis ouvert sans groupe contrôlé. Elle a été menée sur 26 patients utilisant l'EPO associée au fer IV⁷. Les patients devaient suivre une thérapie optimale pour le traitement de l'IC (IECA, bêta-bloqueur, nitrates longue action, digoxine, aldactone et furosémide), une classe fonctionnelle NYHA \geq III, une FEVG \leq 35 % et une hémoglobine < 120 g/L. Aucune modification dans les médicaments, outre les doses de diurétiques, ne pouvait être faite durant l'étude. À noter qu'il n'y avait aucun critère définissant l'insuffisance rénale dans cette étude. La dose de départ d'EPO était 2 000 UI/semaine, soit une très petite dose de départ, jusqu'à l'obtention d'une Hb de 120 g/L. Les patients recevaient également du fer sucrose 200 mg IV une fois par semaine jusqu'à obtention d'une ferritine de 400 μ g/L ou une saturation de la transferrine de 40 % ou encore une Hb de 120 g/L. Après un suivi de $7,2 \pm 5,5$ mois, il y a eu une augmentation d'environ 20 g/L de l'Hb ($p < 0,001$), la FEVG était passée de 27,7 % à 35,4 % ($p < 0,05$) et la classe NYHA, de 3,66 à 2,66 ($p < 0,0001$). On rapporte également une diminution du temps d'hospitalisation de 92 % ($p < 0,05$)⁷. La dose moyenne d'EPO utilisée durant l'étude était de 5 227 IU/semaine et de 185,1 mg/mois de fer IV⁷. L'amélioration de la créatinine sérique n'était pas significatif⁷. Donc, le traitement de l'anémie chez les personnes atteintes d'IC améliore la classe NYHA, la FEVG, diminue le taux d'hospitalisation et augmente le taux de filtration glomérulaire⁷.

La deuxième étude, en 2001, comptait 32 patients. Elle ne définissait pas l'insuffisance rénale et utilisait la combinaison d'EPO et de fer IV¹³. Il s'agissait de patients soumis aux mêmes critères d'inclusion que dans l'étude présentée précédemment. Les sujets commençaient à prendre l'EPO

à la dose de 4 000 UI/semaine avec une augmentation possible deux à trois fois par semaine pour atteindre une Hb de 125 g/L. L'EPO était combinée au fer sucrose à raison de 200 mg IV deux fois par semaine jusqu'à atteindre une ferritine de 400 µg/L ou une saturation de la ferritine de 40 % ou encore une Hb de 125 g/L. Après un suivi de $8,2 \pm 2,6$ mois, on note dans le groupe prenant de l'EPO une augmentation moyenne significative de l'Hb de 26 g/L ($p < 0,0001$), une augmentation de 5,5 % de la FEVG ($p < 0,0001$), une amélioration de 42,1 % de la classe NYHA ($p < 0,0001$) et une diminution des doses de diurétiques allant jusqu'à 91,3 % ($p < 0,0001$)⁵. Chez les patients ne subissant aucun traitement, on note une détérioration de ces paramètres. Il s'agit cependant encore d'une petite étude sans groupe contrôle.

La troisième étude, en 2003, avait un devis ouvert et toujours sans groupe contrôle, avec 179 patients, dont 84 étaient diabétiques de type II. Les résultats visaient à comparer les groupes de patients diabétiques aux patients non diabétiques. Les patients devaient recevoir les doses maximales tolérées de médicaments pour l'IC, aucun changement de dose n'était permis durant les trois mois de l'étude à l'exception du furosémide. Au départ, les sujets devaient avoir une classe NYHA \geq III, une Hb entre 95 à 115 g/L pendant au moins trois visites consécutives sur trois semaines⁹. Les sujets recevaient de l'EPO à la dose de départ de 4 000 à 5 000 UI/semaine. La dose maximale était de 10 000 UI/semaine dans le but d'atteindre une Hb de 125 g/L. Les patients recevaient également du fer sucrose 200 mg IV chaque semaine ou toutes les deux semaines jusqu'à l'atteinte d'une ferritine cible de 500 µg/L, d'une saturation de la transferrine de 40 % ou d'une Hb de 125 g/L. Les doses moyennes d'EPO par semaine et de fer IV utilisées étaient similaires dans les deux groupes. À noter que les participants à cette étude n'étant pas répartis aléatoirement, les deux groupes n'étaient pas similaires dans la répartition des sexes et des antécédents cardiovasculaires. Après un suivi de $11,8 \pm 8,2$ mois, il y a eu une augmentation de 30 g/L de l'Hb dans les deux groupes⁹. La FEVG était amélioré de 7,4 % chez les diabétiques versus 11,5 % chez les non diabétiques, la classe NYHA s'est amélioré de 34,8 % versus 32,4 % et on a remarqué une diminution de la durée des hospitalisations de 96,4 % chez les diabétiques versus 95,3 % chez les non diabétiques, toutes ces différences sont non significatives entre le groupe diabétique et non diabétique ($p > 0,05$), mais l'amélioration par le traitement est significatif dans chacun des groupes pour tous les paramètres mentionnés⁹. Il n'y a pas eu de différence significative quant à la concentration de créatinine sérique et au taux de filtration glomérulaire dans les deux groupes. Les patients nécessitaient en moyenne de 5 000 à 6 000 IU/semaine d'EPO. L'auteur conclut donc que les bienfaits résultant de la prise d'EPO associée au fer IV sur la fonction rénale et cardiaque sont équivalents chez les personnes diabétiques et non diabétiques.

En 2006 a paru un article de Palazzuoli, en collaboration avec Silverberg, qui étudiait l'effet de l'EPO sur la toléran-

ce à l'exercice, le nombre d'hospitalisations, la fonction rénale ainsi que le BNP. Aucune recherche avant celle-ci n'avait étudié l'effet de la correction de l'anémie sur le BNP. Il s'agit d'une étude randomisée, à double aveugle et contrôlée menée sur 40 patients. On comparait la combinaison d'EPO 6 000 IU deux fois par semaine associée au fer gluconate PO 300 mg une fois par jour par rapport au fer gluconate PO 300 mg une fois par jour pris seul¹⁴. L'étude comprenait des patients atteints d'IC modérée (FEVG < 35 %), avec une Hb < 110 g/L, se situant dans la classe NYHA \geq III, qui devaient recevoir le traitement optimal pour l'IC. Après un suivi de trois mois, dans le groupe EPO associée au fer PO, on note une augmentation de l'Hb de 104 à 124 g/L ($p < 0,05$), une amélioration significative de la classe NYHA de 3,5 à 2,8, de la distance de marche, du BNP ($p < 0,01$), une diminution de la concentration de créatinine sérique ($p < 0,01$) et une augmentation du taux de filtration glomérulaire ($p < 0,05$)¹⁴. Cependant, dans le groupe fer PO seul, aucun changement de ces paramètres n'était significatif. Après un an de suivi, le groupe EPO associée au fer PO avait une Hb plus haute et un BNP plus bas que le groupe de contrôle. Cette étude ouvre donc la possibilité de traiter nos patients de façon efficace avec une combinaison d'EPO associée au fer PO.

En 2007, le duo Palazzuoli et Silverberg publie un autre article sur les bienfaits de l'EPO sur le remodelage du VG, sur la fonction systolique et sur le niveau du BNP chez les patients atteints du syndrome cardio-rénal-anémie. Après quatre mois, le suivi des patients qui prenaient de l'EPO 6 000 UI deux fois par semaine associée à du fer gluconate 300 mg PO une fois par jour, par rapport à ceux qui prenaient du fer PO seul, révélait une amélioration globale de la FEVG ($p < 0,05$), une diminution du diamètre et du volume systolique du VG ($p < 0,02$) et une diminution du BNP ($p < 0,01$)¹⁵. On n'a pas noté de différence significative entre les groupes après un suivi de quatre mois, mais après un an de suivi, on notait une différence significative en faveur de la combinaison quant à la pression capillaire pulmonaire bloquée (communément appelé *wedge*) ($p < 0,01$), à la masse du VG ($p < 0,01$) et aux dimensions du VG ($p < 0,001$)¹⁵. Malheureusement, aucun paramètre clinique n'a été étudié dans cette publication.

2. Darbéoépine alpha

Les études sur la darbéoépine dans les cas d'IC sont plus rares. À ce moment-ci, seulement deux études randomisées et contrôlées ont été publiées. Les paramètres mesurés sont différents de ceux des études que Silverberg avait utilisés pour étudier l'érythropoïétine alfa.

La première étude sur la darbéoépine est de Ponikowski et collaborateurs. Il s'agit d'une étude multicentrique, randomisée, à double aveugle, contrôlée avec placebo. Sur 41 patients, 19 recevaient de la darbéoépine 0,75 µg/kg toutes les deux semaines comme dose de départ avec titrage toutes les trois semaines pendant 26 semaines associée

à 200 à 300 mg/jour PO de fer élémentaire sauf si la ferritine était supérieure à 800 ng/ml¹⁶. On visait une Hb située entre 120 et 150 g/L. Au départ, les patients devaient avoir une Hb supérieure à 90 g/L, cependant, 41 % des patients recrutés pour participer à l'étude avaient une Hb > 120 g/L en raison d'un problème de laboratoire ayant faussé les résultats lors du recrutement. Comme autres critères, les patients avaient une FEVG ≤ 40 %, devaient recevoir la thérapie recommandée pour l'IC et ne devaient pas avoir de déficience en fer. Après 26 semaines de suivi, la tolérance à l'effort s'était améliorée dans le groupe prenant de la darbépoéline sans toutefois être statistiquement significative par rapport au groupe témoin (p = 0,4)¹⁶. On a noté une augmentation de l'Hb moyenne de 15 g/L dans le groupe prenant de la darbépoéline (p = 0,005). Des trois questionnaires portant sur la qualité de vie, un seul a démontré une amélioration significative de la qualité de vie des patients, soit le *Patient's Global Assessment of Change* (p = 0,01). Le *Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire* (MLHFQ) n'a pas démontré de différence entre les deux groupes. Le MLHFQ est un questionnaire de qualité de vie développé spécialement pour les patients atteints d'IC. Il s'agit d'un questionnaire validé. Quant aux autres paramètres étudiés, on note une différence non significative du BNP (p = 0,32) et du taux d'hospitalisation (p = 0,20) entre les deux groupes¹⁶. Les auteurs ont donc conclu que la darbépoéline alpha augmentait la concentration d'Hb et la qualité de vie. Malgré un devis approprié, les 41 % des patients recrutés ayant une Hb > 120 g/L (donc sans anémie) viennent atténuer les bienfaits potentiels du traitement de l'anémie avec la darbépoéline.

La deuxième étude est la plus grande jamais publiée sur le sujet. Il s'agit de STAMINA-HeFT, une étude multicentrique, randomisée, à double aveugle, contrôlée et menée sur 319 patients. Ceux-ci recevaient de la darbépoéline associée à du fer PO si leur ferritine était inférieure à 800 ng/ml. Les critères d'inclusion étaient les suivants : IC symptomatique, FEVG ≤ 40 %, saturation de la transferrine ≥ 15 %, un traitement stable de l'IC avec IECA/ARA et bêta-bloqueur, une Hb située entre 90 g/L et 125 g/L. La population à l'étude était majoritairement constituée d'hommes atteints d'une IC de classe NYHA III d'origine ischémique. Ils avaient une Hb moyenne au départ de 114 g/L. Après un suivi de 27 semaines, les patients avaient une augmentation de l'Hb moyenne de 18 g/L dans le groupe darbépoéline par rapport à 3 g/L dans le groupe placebo (p < 0,001). Cette différence était toujours significative après 53 semaines (p < 0,001). Dans l'analyse d'intention de traiter, aucune différence significative quant à la tolérance à l'exercice (p = 0,46), à la classe NYHA (-0,19 versus -0,13 pour ceux qui prenaient la darbépoéline, p = 0,34) et à la qualité de vie (selon le MLHFQ et le *Patient's Global Assessment of Change*) n'a été démontrée¹⁷. Une analyse post-hoc a établi une relation entre l'augmentation de l'Hb de plus de 20 g/L et une amélioration de la tolérance à l'exercice. De plus, elle a noté une tendance à une diminution de

la mortalité, toutes causes confondues, ou de la durée d'une première hospitalisation des personnes atteintes d'IC traitées avec la darbépoéline (p = 0,1)¹⁷. Les auteurs expliquent les résultats décevants de leur étude par l'âge de la population étudiée, qu'ils jugent avancé, des patients davantage aux prises avec des comorbidités¹⁷.

Dans un autre ordre d'idées, des études ont démontré des avantages de l'EPO, au-delà de son effet sur l'hémoglobine. L'EPO serait essentielle à la formation du muscle cardiaque, diminuerait l'apoptose des cellules du myocarde, augmenterait la néovascularisation et favoriserait la production et la libération des jeunes cellules de la moelle osseuse^{4,10,13,18}. En contrepartie, un avis de Santé Canada en avril 2007 soulignait le risque d'événements cardiovasculaires, tel les accidents vasculaires cérébraux (AVC), l'infarctus du myocarde ou les hospitalisations ainsi que les thromboses veineuses profondes, liés à la prise d'analogues de l'EPO. Santé Canada a donc recommandé de ne pas viser une Hb de plus de 120 g/L si on utilise les analogues de l'EPO¹⁹. Du point de vue économique, un groupe de chercheurs s'est penché sur la question. Ils ont évalué les coûts, en dollars américains, en 2005, d'un traitement avec l'EPO associé au fer dextran IV appliqué à 100 patients atteints d'IC de classe NYHA III et IV avec une FEVG < 40 % et une Hb de < 115 g/L⁸. On visait une Hb de 125 g/L. On estime l'économie des coûts d'hospitalisation à 411 951 \$ pour 100 patients et les coûts d'administration des médicaments à 495 021 \$/100 patients, donc une économie de l'ordre de 3 070 \$/100 patients⁸. Ces coûts ont été basés sur des données tirées de la littérature scientifique⁸.

À la lumière de cette revue de la littérature (voir Tableau I), la combinaison d'analogues de l'EPO et de fer semble procurer des bienfaits notables dans les cas de syndrome cardio-rénal-anémie. Cependant, toutes ces études se basent sur des échantillons de faible taille et ont des devis très variables, souvent sans groupe de contrôle, à l'exception de la dernière portant sur la darbépoéline. Ces études concluent à une amélioration de la FEVG et de la classe NYHA, une diminution des doses de diurétiques et des hospitalisations. Cependant, la seule étude à large échelle sur la darbépoéline arrive à des résultats divergents des autres. Par ailleurs, une étude pharmacoéconomique de plus grande envergure est nécessaire pour confirmer ces résultats.

Fer IV seul

Trois études seulement ont étudié l'action du fer IV dans les cas d'IC. La première étude est de Bolger et collaborateurs en 2006 avec le fer sucrose⁶. Il s'agit d'une étude prospective, non contrôlée qui comprenait 16 patients qui, au départ, avaient une Hb ≤ 120 g/L, une classe NYHA de II ou III et une FEVG moyenne de 26 %. Les patients devaient prendre la même médication depuis ≥ 6 semaines pour l'IC. Le groupe intervention recevait du fer sucrose 200 mg en IV bolus aux jours 1, 3 et 5. Ils pouvaient recevoir une autre dose au jour 15 si la ferritine était inférieure à 400 ng/ml.

Tableau I : Résultats des études sur les analogues de l'érythropoïétine

Auteurs	Devis	Nombre de patients	Molécule	Dose	Objectifs visés	Paramètres étudiés	Résultats
Silverberg et coll. 2000	Ouvert, non contrôlé	26	Érythropoïétine alpha Fer sucrose	EPO : 2 000 UI/ semaine FER : 200 mg IV/ semaine	Hb: 120 g/l Ferritine > 400 ng/ml % sat transferrine > 40	FEVG NYHA Hospitalisation TFG Dose de diurétiques	↑ ↓ ↓ ↑(NS) ↓
Silverberg et coll. 2001	Randomisé-aléatoire, contrôlé, ouvert	32	Érythropoïétine alpha Fer sucrose	EPO : 4 000 UI/ semaine FER : 200 mg IV toutes les deux semaines	Hb : 125 g/l Ferritine > 400 ng/ml % sat transferrine > 40	FEVG NYHA Hospitalisation TFG Dose de diurétiques	↑ ↓ ↓ ↑ ↓
Silverberg et coll. 2003	Ouvert, non contrôlé	179	Érythropoïétine alpha Fer sucrose	EPO : 4 000-5 000 UI/ semaine FER : 200 mg IV toutes les 1 à 2 semaines	Hb : 125 g/l Ferritine > 500 ng/ml % sat transferrine > 40	FEVG NYHA Hospitalisation TFG	↑ ↓ ↓ ↑
Mancini et coll. 2003	Randomisé-aléatoire, simple aveugle, contrôlé	26	Érythropoïétine alpha Fer PO (sel gluconate)	EPO : 15 000-30 000 UI /semaine FER : 325 mg PO die + folate 1 mg die	N/D	Tolérance à l'exercice	↑
Silverberg et coll. 2005	Ouvert, non contrôlé	78	Érythropoïétine alpha Fer sucrose	EPO : 5 000-10 000 UI/ semaine FER : 200 mg IV/ semaine	Hb : 130 g/L Ferritine > 700 ng/ml % sat transferrine > 40	FEVG NYHA Hospitalisation TFG	↑ ↓ ↓ ↑(NS)
Palazzuoli et coll. 2006	Randomisé-aléatoire, double aveugle, contrôlé	40	Érythropoïétine alpha Fer PO (sel gluconate)	EPO : 6 000 UI 2 fois par semaine FER : 300 mg PO die	Hb : entre 115 à 120 g/l	NYHA Distance de marche BNP TFG	↓ ↑ ↓ ↑
Palazzuoli et coll. 2007	Randomisé-aléatoire, contrôlé	51	Érythropoïétine alpha Fer PO (sel gluconate)	EPO : 6 000 UI 2 fois par semaine FER : 300 mg PO die	Hb : entre 120 et 125 g/l	FEVG BNP PAPB	↑ ↓ ↓
Ponikowski et coll. 2007	Multicentrique, randomisé-aléatoire, double aveugle, contrôlé	41	Darbopoiétine alpha Fer PO les 2 semaines	EPO : 0,75 µg/kg toutes Ferritine FER : 200-300 mg de fer élémentaire die	Hb : entre 120 et 150 g/l Qualité de vie > 800 ng/ml	Tolérance à l'effort ↑	↑(NS)
Ghali et coll. 2008	Multicentrique, randomisé-aléatoire, double aveugle, contrôlé	319	Darbopoiétine alpha Fer PO les 2 semaines	EPO : 0,75 µg/kg toutes Ferritine FER : N/D	Hb : 140 g/l NYHA > 800 ng/ml	Tolérance à l'effort ↓(NS) Qualité de vie	↑(NS) ↔(NS)

BNP, brain-natriuretic-peptide; EPO, érythropoïétine; FEVG, fraction d'éjection du ventricule gauche; Hb, hémoglobine; NS, non significatif; NYHA, New York Heart Association; TFG, taux de filtration glomérulaire; PAPB, pression artérielle pulmonaire bloquée; % sat. transferrine, pourcentage de saturation de la transferrine.

↑, augmentation; ↓, diminution; ↔, inchangé.

Après trois mois de suivi, l'Hb est passé de 112 +/- 7 à 126 +/- 12 g/L (p = 0,0007), donc une augmentation de 14 ± 13 g/L, le test de marche de six minutes est passé de 242 +/- 78 m à 286 +/- 72 m (p = 0,01) et le MLHFQ, de 33 +/- 19 à 19 +/- 14 (p = 0,02)⁶. Les différences touchant la FEVG

et les doses de diurétiques ne sont pas significatives après trois mois de suivi. Donc, le fer sucrose, même sans EPO, est simple et efficace pour augmenter l'Hb, diminuer les symptômes, et améliorer la capacité physique des patients anémiques atteints d'IC⁶.

Tableau II : Résultats des études avec le fer seul

Auteurs	Devis	Nombre de patients	Molécule	Dose	Objectifs visés	Paramètres étudiés	Résultats
Bolger et coll. 2006	Non contrôlé	16	Fer sucrose	200 mg IV jour 1, 3 et 5	Ferritine > 400 ng/ml	Test de marche MLHFQ FEVG Dose de diurétiques	↑ ↑ ↔ ↔
Toblli et coll. 2007	Randomisé, contrôlé, double aveugle	40	Fer sucrose	200 mg IV une fois par semaine	N/D	FEVG NYHA MLHFQ BNP Test de marche	↑ ↓ ↑ ↓ ↑
Okonko et coll. 2008	Randomisé, contrôlé, simple aveugle	35	Fer sucrose	200mg IV par semaine jusqu'à ferritine > 500 ng/ml puis une fois par mois	Hb : 160 g/L Ferritine: 500 ng/ml % sat transferrine: 45%	NYHA Durée d'exercice MLHFQ	↓ ↑(NS) ↑(NS)

BNP, brain-natriuretic-peptide; FEVG, fraction d'éjection du ventricule gauche; Hb, hémoglobine; MLHFQ, Minnesota living with heart failure questionnaire; N/D, non disponible; NS, non significatif; NYHA, New York Heart Association; % sat. transferrine: pourcentage de saturation de la transferrine.

↑, augmentation; ↓, diminution; ↔, inchangé.

La deuxième étude, de Toblli et collaborateurs, est une étude parallèle randomisée, unicentrique, contrôlée avec placebo à double aveugle sur 40 patients²¹. Il s'agissait de comparer les effets du fer sucrose 200 mg IV administré une fois par semaine pendant cinq semaines à ceux d'un placebo. Les patients devaient avoir une FEVG ≤ 35 %, une classe NYHA entre II et IV, une anémie avec déficience en fer et une clairance à la créatinine ≤ 90 ml/min. Après un suivi de six mois, on a noté une amélioration du NT-proBNP, de la FEVG, de la classe NYHA, du MLHFQ et du test de marche de six minutes dans le groupe avec le fer IV par rapport à une détérioration de ces facteurs dans le groupe placebo ($p < 0,01$)²¹. On rapporte cinq hospitalisations dans le groupe placebo par rapport à aucune hospitalisation dans le groupe fer IV ($p < 0,01$). Cette étude a une méthodologie et un devis rigoureux, mais il s'agit tout de même d'une étude comportant un faible nombre de patients.

Le troisième article est d'Okonko et collaborateurs²⁰. Il s'agit d'une étude randomisée, en simple aveugle, contrôlée avec placebo dans un ratio 2:1 avec administration de fer sucrose à raison de 200 mg IV par semaine jusqu'à l'obtention d'une ferritine supérieure à 500 ng/ml puis à raison de 200 mg IV par mois chez les patients atteints d'IC, anémiques ou non. Les patients au départ devaient, entre autres, avoir une ferritine de < 100 ng/ml ou une ferritine située entre 100-300 ng/ml avec une saturation à la transferrine de < 20 %, une classe NYHA de II ou III, une FEVG ≤ 45 % et suivre une thérapie optimale pour le traitement de l'IC. Le niveau de ferritine considéré comme insuffisant est supérieur à celui normalement défini pour la déficience en fer (niveau se situant entre de 10 à 20 ng/ml), l'IC ayant un statut inflammatoire chronique. Le niveau de 100 ng/ml est un chiffre arbitraire. Les patients étaient clas-

sés anémiques si leur Hb était < 125 g/L et non anémiques si l'Hb était située entre 125 et 145 g/L²⁰. Après un suivi de 18 semaines, dont 16 de traitement, 35 patients ont été répartis aléatoirement. On remarque une amélioration de la ferritine ($p < 0,0001$) et de la classe fonctionnelle NYHA ($p = 0,007$) chez les patients recevant le fer IV²⁰. L'amélioration de la tolérance était corrélée avec l'amélioration de la saturation en transferrine, mais non avec l'augmentation de l'Hb. Les bienfaits étaient plus évidents chez les patients anémiques. Cette étude démontre une amélioration significative de la classe NYHA et des tendances d'amélioration pour les autres paramètres, mais elle reste toutefois une étude à petite échelle.

L'efficacité du fer IV par rapport au PO est présentement évaluée par une étude, dont le protocole de recherche a paru dans le *Journal of Cardiac Failure* en 2007²². Il s'agit d'une étude multicentrique, randomisée à double aveugle, contrôlée sur des patients atteints d'IC et anémiques mais dont la fonction rénale est préservée. Un groupe reçoit du fer sucrose à raison de 200 mg IV par semaine pendant cinq semaines, un autre groupe, du fer sulfate 200 mg PO trois fois par jour pendant huit semaines et un groupe de contrôle. Le premier objectif évalué est la tolérance à l'effort sur trois mois de suivi. On évalue également, entre autres, la classe NYHA, le niveau du BNP, la qualité de vie, la FEVG et les durées d'hospitalisation. Le dernier patient devait avoir terminé l'étude en juillet 2007²². La publication des résultats est à venir.

L'utilisation du fer IV (voir Tableau II) pourrait donc avoir un effet bénéfique sur les patients atteints d'IC et d'anémie ferriprive. La place du fer PO reste encore à définir. Des études à plus grande échelle sont nécessaires.

Conclusion

Il existe une seule étude à large échelle portant sur le traitement de l'anémie chez des patients atteints d'IC, qui soit multicentrique, randomisée, contrôlée et à double aveugle. D'autres études à grande échelle seront nécessaires pour clarifier les bienfaits potentiels du traitement de l'anémie chez les patients souffrant d'IC. Cependant, une tendance se dessine quant à l'importance de traiter l'anémie des patients atteints d'IC. Il est encore difficile de tirer des conclusions claires sur le meilleur traitement à offrir à ces patients. Plusieurs questions restent sans réponse : qui traiter, quand commencer à traiter, quel traitement offrir, à quelle dose, quels sont les objectifs visés en ce qui concerne l'Hb et la ferritine ?

Pour toute correspondance :

Marie-Claude Lord

Département de pharmacie

Hôpital du Sacré-Coeur de Montréal

5400 boul. Gouin Ouest

Montréal (Québec) H4J 1C5

Téléphone : 514 338-2222, poste 2666

Télécopieur : 514 338-3200

Courriel : mary_11@hotmail.com

Abstract

Objective: To review the scientific literature regarding the pathophysiology and the treatment of anemia in patients with heart failure.

Data source: A literature review was done using Pubmed with the following key words: anemia, heart failure, erythropoietin, darbepoetin, iron.

Selection of studies and data extraction: Clinical studies, systematic reviews and meta-analyses concerning the pathophysiology and the treatment of anemia in patients with heart failure were reviewed. Tertiary references were also consulted.

Data analysis: The pathophysiology of anemia in heart failure patients is related to the three components of cardio-renal anemia syndrome. The three systems interact with each other, each having a negative impact on the other. The different types of treatment used for anemia in patients with heart failure are either Erythropoiesis-Stimulating Agents in combination with PO/IV iron or IV iron alone. Few published studies exist, and those that do have few patients involved.

Conclusion: The majority of studies regarding the combination of Erythropoiesis-Stimulating Agents and IV/PO iron demonstrate benefits on functional NYHA classification, ejection fraction, quality of life and decreased number of hospitalizations; yet many questions remain unanswered. Larger, randomized and controlled studies are necessary to demonstrate the role of Erythropoiesis-Stimulating Agents and iron in the treatment of cardio-renal anemia syndrome.

Key words: Anemia, heart failure, erythropoietin, iron.

Références

1. Kannel W. Epidemiology and prevention of cardiac failure: Framingham study insights. *Eur Heart J* 1987;8(suppl F):23-9.
2. Mozaffarian D, Nye R, Levy WC. Anemia predicts mortality in severe heart failure: the prospective randomized amlodipine survival evaluation (PRAISE). *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1933-9.
3. Al-Ahmad A, Levey A, Rand W. Reduced kidney function and anemia as risk factors for mortality in patients with left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:955-62.
4. Akram K, Pearlman B. Congestive heart failure-related anemia and role for erythropoietin. *International Journal of Cardiology* 2007;117:296-305.
5. Silverberg DS, Wexler D, Sheps D, Blum M, Keren G, Baruch R et coll. The effect of correction of mild anemia in severe, resistant congestive heart failure using subcutaneous erythropoietin and intravenous iron: a randomized controlled study. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:1775-80.
6. Bolger AP, Bartlett FR, Penston HS, O'Leary J, Pollock N, Kapielian R et coll. Intravenous iron alone for the treatment of anemia in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:1225-7.
7. Silverberg DS, Wexler D, Blum M, Keren G, Sheps D, Leibovitch E et coll. The use of subcutaneous erythropoietin and intravenous iron for the treatment of the anemia of severe, resistant congestive heart failure improves cardiac and renal function and functional cardiac class, and markedly reduces hospitalizations. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:1737-44.
8. Choy CK, Spencer AP, Nappi JM. Prevalence of anemia in clinic patients with heart failure and cost analysis of epoetin treatment. *Pharmacotherapy* 2007;27:707-14.
9. Silverberg DS, Wexler D, Blum M, Tchebiner JZ, Sheps D, Keren G et coll. The effect of correction of anemia in diabetics and non-diabetics with severe resistant congestive heart failure and chronic renal failure by subcutaneous erythropoietin and intravenous iron. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18:141-6.
10. Westenbrink BD, Voors AA, Ruifrok WPT. Therapeutic potential of erythropoietin in cardiovascular disease: erythropoiesis and beyond. *Curr Heart Fail Rep* 2007;4:127-33.
11. Shapiro BP, Chen HH, Burnett JC. Use of plasma brain natriuretic peptide concentration to aid in the diagnosis of heart failure. *Mayo Clin Proc* 2003;78:481-6.
12. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG et coll. ACC/AHA 2005 guideline update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines (writing committee to update the 2001 guidelines for the evaluation and management of heart failure). *Circulation* 2005;112:e154-235.
13. Silverberg DS, Wexler D, Blum M, Tchebiner JZ, Sheps D, Keren G et coll. Effects of treatment with epoetin beta on outcomes in patients with anemia and chronic heart failure. *Kidney Blood Press Res* 2005;28:41-7.
14. Palazzuoli A, Silverberg D, Iovine F, Capobianco S, Giannotti G, Calabrò A et coll. Erythropoietin improves anemia exercise tolerance and renal function and reduces B-type natriuretic peptide and hospitalization in patients with heart failure and anemia. *Am Heart J* 2006;152:1096.e9-15.
15. Palazzuoli A, Silverberg DS, Iovine F, Calabrò A, Campagna MS, Gallotta M et coll. Effects of beta-erythropoietin treatment on left ventricular remodeling, systolic function, and B-type natriuretic peptide levels in patients with the cardiorenal anemia syndrome. *Am Heart J* 2007;154:645.e9-15.
16. Ponikowski P, Anker SD, Szachniewicz J, Okonko D, Ledwidge M, Zymliński R et coll. Effect of darbepoetin alfa on exercise tolerance in anemic patients with symptomatic chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:753-62.
17. Ghali JK, Anand IS, Abraham WT, Fonarow GC, Greenberg B, Krum H et coll. Randomized double-blind trial of darbepoetin alfa in patients with symptomatic heart failure and anemia. *Circulation* 2008;117:526-35.
18. Van Der Meer P, Lipsic E, Henning RH. Erythropoietin induces neovascularization and improves cardiac function in rats with heart failure after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:125-33.
19. Avis de Santé Canada. Renseignements importants en matière d'innocuité approuvés par Santé Canada concernant les agents stimulant l'érythropoïèse (ASE) : Aranesp® (darbépoétime alfa) et EPREX® (époétime alfa) [En ligne] http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/hpfb-dgpsa/pdf/medeff/aranesp_eprex_hpc-cps_f.pdf (site visité le 20 mars 2008).
20. Okonko DO, Grezeslo A, Witkowski T, Mandal AKJ, Slater RM, Roughton M et coll. Effect of intravenous iron sucrose on exercise tolerance in anemic and nonanemic patients with symptomatic chronic heart failure and iron deficiency. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:103-12.
21. Toblli JE, Lombrana A, Duarte P, Di Gennaro F. Intravenous iron reduces NT-pro-brain natriuretic peptide in anemic patients with chronic heart failure and renal insufficiency. *J Am Coll Cardiol* 2006;50:1657-65.
22. Beck-da-Silva L, Rohde LE, Pereira-Barretto AC, Albuquerque D, Bocchi E, Vilas-Boas F et coll. Rational and design of the IRON-HF study; A randomized trial to assess the effects of iron supplementation in heart failure patients with anemia. *J Cardiac Fail* 2007;13:14-7.

Réaction d'hypersensibilité à la suite de l'administration d'étoposide

Isabelle Larochelle-Goulet, Jimmy Côté

Résumé

Objectif : Présenter un cas d'hypersensibilité probablement secondaire à l'administration d'étoposide (VP-16).

Résumé du cas : Il s'agit d'une patiente de 48 ans traitée pour un cancer du poumon à petites cellules avec de l'étoposide et de la cisplatine. Quelques minutes après le début de la perfusion d'étoposide, la patiente a présenté des serremments à la tête, des difficultés respiratoires, du *flushing*, une diminution du pourcentage de saturation à l'oxygène et une hypertension. À la suite de l'administration d'antihistaminique, la réaction s'est résorbée. Les perfusions subséquentes n'ont pas causé de réaction semblable mais une prémédication adéquate lui a toutefois été administrée.

Discussion : La fréquence des réactions d'hypersensibilité secondaires à l'étoposide est de l'ordre de 0,7 à 3 %. Dans la littérature scientifique, on rapporte plus de 90 cas dont la présentation clinique est similaire. Plusieurs hypothèses expliquant cette réaction ont été soulevées. La cisplatine peut également être en cause, puisqu'il existe des rapports de cas décrivant des réactions d'hypersensibilité secondaires à son administration.

Conclusion : La réaction présentée par notre patiente est probablement liée à l'étoposide. La patiente a bien répondu aux interventions effectuées par l'équipe traitante, et la réaction ne s'est pas reproduite lors des administrations subséquentes du médicament. La prudence est de mise lors de l'administration d'étoposide par voie intraveineuse.

Mots clés : hypersensibilité, étoposide, VP16, cancer

Introduction

L'étoposide (VP16), un agent antinéoplasique semi-synthétique dérivé de la podophylotoxine, est utilisé dans différents régimes thérapeutiques contre divers cancers, dont les leucémies, les lymphomes, les cancers du poumon, des testicules et de la vessie¹. Les effets indésirables les plus communs de ce médicament consistent en la myélosuppression, l'alopecie et les troubles gastro-intestinaux. Les réactions d'hypersensibilité sont plutôt rares. Cependant, l'utilisation accrue de cet agent pour le traitement de divers cancers contribue à augmenter le nombre de patients couvrant le risque de présenter ce type d'effets indésirables². D'après les taux de prévalence actuels, 38 % des Canadiennes et 44 % des Canadiens seront atteints d'un cancer au cours de leur vie³. Parmi les cancers dont la fré-

quence augmente, on note le cancer du poumon contre lequel un régime thérapeutique comportant de l'étoposide est souvent employé³. Il est donc intéressant de se pencher sur les mécanismes potentiellement impliqués dans les réactions d'hypersensibilité survenant avec l'administration d'étoposide.

Présentation du cas

Une femme de 48 ans, est atteinte d'un adénocarcinome pulmonaire de stade 3A pour lequel elle a subi une résection au niveau du lobe supérieur droit. Elle ne présente aucun autre antécédent médical pertinent. La médication habituelle qu'elle prend depuis quelque temps déjà est constituée d'estradiol 50 mcg/jour, de calcium 500 mg et de vitamine D 400 UI deux fois par jour, d'oxazepam 15 mg au coucher et d'acétaminophène 500 mg au besoin. Elle est allergique à la pivampicilline.

Environ un mois après son intervention chirurgicale, la patiente se présente à la clinique externe de l'hôpital pour recevoir son premier cycle de chimiothérapie de trois jours. Sa chimiothérapie est constituée de cisplatine (25 mg/m²) et d'étoposide (100 mg/m²) administrés par voie intraveineuse pendant trois jours consécutifs à des intervalles de trois semaines. Tous les paramètres biochimiques et hématologiques sont normaux. De plus, dès l'arrivée de la patiente à la clinique, on a mesuré ses signes vitaux, qui sont également normaux (tension artérielle : 108/76 mm Hg, fréquence cardiaque : 85 battements/minute, température : 36,8 °C, clearance de la créatinine calculée : 1,38 mL/s). Les doses adéquates de chacun des agents anti-néoplasiques sont calculées en fonction de la surface corporelle de la patiente (taille : 165 cm, poids : 71,8 kg, surface corporelle : 1,81 m²).

Tout d'abord, la patiente reçoit en préchimiothérapie une hydratation adéquate de même qu'un traitement anti-émétique composé de granisétron 1 mg par voie orale et de dexaméthasone 10 mg intraveineux étant donné le potentiel émétique modérément élevé de la combinaison

Isabelle Larochelle-Goulet, B. Pharm., est pharmacienne communautaire en Abitibi ; au moment de la rédaction de l'article, elle était étudiante de 4^e année à la session clinique de l'Université Laval

Jimmy Côté, B. pharm, M.Sc., est pharmacien à l'Hôpital Laval

administrée. On entreprend la perfusion de cisplatine au temps 0 et celle d'étoposide une heure plus tard. Cette dernière devait être administrée en 60 à 90 minutes. Environ trois minutes après le début de l'administration d'étoposide, la patiente commence à ressentir un malaise; elle a une impression de serrement à la tête et elle éprouve de la difficulté à respirer. À ce moment, les infirmières remarquent le faciès rouge de la dame et un pourcentage de saturation en oxygène abaissé à 91 %. La perfusion d'étoposide est immédiatement interrompue. Grâce au monitoring effectué tout au long du traitement, il est possible de constater que la tension artérielle de la patiente s'est subitement élevée tout comme la fréquence cardiaque (tension artérielle avant la réaction : 114/72 mmHg, pendant : 164/89 mmHg ; fréquence cardiaque avant : 82 battements/minute, pendant : 107 battements/minute). Une dose de 50 mg de diphenhydramine est administrée par voie intraveineuse, après quoi l'état de la patiente se stabilise rapidement. Enfin, trois heures plus tard, la patiente, totalement remise, quitte la clinique d'oncologie pour n'y revenir que le lendemain.

Le lendemain de sa première dose de chimiothérapie, elle se présente de nouveau à la clinique externe d'oncologie pour recevoir sa seconde dose. Cette fois, une prémédication plus agressive lui est administrée de façon à prévenir une éventuelle réaction d'hypersensibilité. Ainsi, elle reçoit la prescription suivante préalablement à sa chimiothérapie : granisétron 1 mg par voie orale, dexaméthasone 20 mg, diphenhydramine 50 mg et ranitidine 50 mg par voie intraveineuse. Une dose de lorazepam 1 mg par voie sublinguale lui est également administrée pour diminuer l'anxiété. Avec cette médication, aucune manifestation d'hypersensibilité ne survient pendant l'administration des agents antinéoplasiques. On a donc convenu que la patiente recevrait cette prémédication à chacun des cycles subséquents, à l'exception du dexaméthasone, dont la dose par voie intraveineuse serait diminuée à 10 mg au lieu de 20 mg en raison d'un problème d'insomnie. De plus, la perfusion d'étoposide est administrée en 90 minutes au lieu des 60 minutes initialement prévues. Étant donné que la dose d'étoposide n'a pu être complètement administrée au jour 1, la patiente reçoit des comprimés d'étoposide qu'elle devra prendre chez elle au jour 4, à raison de 200 mg le matin et 150 mg l'après midi, afin de compléter son premier cycle de traitement. Il est important de mentionner que la patiente n'a présenté aucune réaction d'hypersensibilité après la prise d'étoposide par voie orale. Tous les cycles subséquents (six au total) se sont achevés sans qu'aucun autre incident ne se produise.

Analyse

Tout d'abord, le terme hypersensibilité se définit comme étant une réaction inattendue à un médicament, dont les signes et symptômes sont inhabituels en présence de cette médication⁴. Parmi les médicaments qui auraient pu induire la réaction d'hypersensibilité chez cette patiente, on suspecte fortement l'étoposide. En effet, on remarque que

quatre médicaments ont été introduits peu de temps avant le début de la réaction, soit le granisétron, la dexaméthasone, le cisplatine et l'étoposide. Il est essentiel de se rappeler que les difficultés respiratoires, les bouffées vasomotrices ou congestives (*flushing*) et l'élévation de la tension artérielle sont survenues quelques minutes après le début de la perfusion d'étoposide. Pour ce qui est du reste de la pharmacothérapie de la patiente, étant donné la prise de ces médicaments depuis un certain temps déjà sans qu'elle ne subisse d'effets indésirables de ce genre, on peut se permettre de les exclure de la liste des substances suspectées. En outre, la littérature médicale ne fait mention d'aucune réaction indésirable similaire consécutive à la prise de ces produits⁵.

Dans le même ordre d'idées, il est raisonnable de croire que le granisétron, pris oralement, n'est pas à l'origine de la manifestation allergique survenue chez la patiente, car aucune réaction semblable à celle subie par celle-ci n'est citée dans la littérature médicale^{1,5}. Toutefois, quelques rapports de cas font mention de prurit ou d'éruption cutanée (*rash*) à la suite de l'administration d'antagonistes des récepteurs sérotoninergiques 5-HT₃ par voie intraveineuse, mais ceux-ci ne correspondent pas au cas de cette patiente⁶.

Par ailleurs, bien que quelques réactions d'hypersensibilité soient rapportées avec l'administration de corticostéroïdes par voie intraveineuse (0,3 à 1 %), celles-ci ont généralement lieu pendant ou immédiatement après l'injection du produit, ce qui n'a pas été le cas pour M^{me} S.R. lors de l'administration de la dexaméthasone^{1,5}. De surcroît, un autre point permettant d'exclure la dexaméthasone comme source du problème est que celle-ci a été administrée à une plus forte dose la seconde fois sans qu'aucun effet indésirable ne se produise.

Pour sa part, le cisplatine, un agent analogue au platine, se trouve parmi les antinéoplasiques occasionnant fréquemment (5 à 14 %) des réactions de type anaphylactique^{4,7,9,11,12}. Dans la majorité des cas rapportés, la réaction se manifeste dans les minutes qui suivent l'administration du médicament aux patients ayant eu une exposition antérieure au produit, soit généralement après quatre à six cycles de chimiothérapie^{1,4,7,9,11,12}. Ce scénario ne correspond pas à celui de notre patiente, puisqu'elle en était à son premier traitement. Les symptômes possibles comportent, entre autres, de l'œdème au visage, un bronchospasme, de l'hypotension et de la tachycardie⁴. De plus, la plupart des patients auront de nouvelles réactions lors de l'administration subséquente du cisplatine, même avec l'utilisation d'une prémédication composée de corticostéroïdes et d'antihistaminiques^{1,4,7,9,11,12}. Ce fait laisse présager une réaction allergique de type I médiée par les immunoglobulines E (IgE) (voir Tableau I)^{1,4,5}. En fonction de ces données, il semble peu probable que le cisplatine soit à l'origine de la réaction d'hypersensibilité apparue subitement dans ce cas. Toutefois, un détail attire notre attention : il semble que le cisplatine ait été administré en moins d'une heure.

Tableau I : Classification des réactions allergiques selon Gell and Coombs¹⁶

Type	Description	Mécanisme	Présentation clinique possible
I Réaction immédiate (30-60 min) Réaction accélérée (1-72 h)	Anaphylactique, hypersensibilité immédiate	Libération de substances vasoactives (histamine, prostaglandines, leucotriènes) par les mastocytes ou les basophiles à la suite de l'exposition aux antigènes. Réponse généralement, mais pas toujours, médiée par les immunoglobulines E (IgE).	Anaphylaxie Angioedème Bronchospasme Urticaire
II	Cytotoxique	Destruction par l'anticorps et le complément des cellules contenant l'antigène	Anémie hémolytique Néphrite interstitielle
III	Semi-tardive, maladie des complexes immuns	Dommages causés par la formation ou le dépôt de complexes antigène-anticorps dans les vaisseaux ou tissus	Maladie du sérum Pneumopathies immunologiques
IV	À médiation cellulaire ou hypersensibilité retardée	Attaque directe de l'antigène par les lymphocytes T sensibilisés, agissant par cytotoxicité ou libération de lymphokines	Dermatite de contact
V (> 72 h)	Idiopathique	Incertain	<i>Rash</i> maculopapulaire Syndrome Stevens-Johnson

Par contre, la vitesse de perfusion généralement recommandée de 1 mg/minute n'a pas été dépassée¹. Une administration trop rapide peut être associée à de la néphrotoxicité ou de l'ototoxicité comparativement à une administration plus lente¹. Bien que peu probable, l'implication du cisplatine dans la réaction survenue ne peut être exclue hors de tout doute.

En ce qui concerne l'étoposide, des publications relatant des réactions d'hypersensibilité sont parues dès 1973, soit deux ans après le début de l'utilisation clinique de cet agent⁷. Différentes sources permettent d'estimer le taux de fréquence des réactions de type anaphylactique survenant avec l'utilisation de ce produit à environ 0,7 à 3 % des patients^{1,7,9,11,12}. Une étude a toutefois démontré un taux de risque allant jusqu'à 33 % chez les enfants et les adolescents⁹. De 1973 à 1996, la littérature médicale rapporte 93 cas de réactions d'hypersensibilité survenues à la suite de l'administration intraveineuse d'étoposide⁷. Les manifestations les plus communément mentionnées sont les suivantes : hypotension, bronchospasme, bouffées vasomotrices (*flushing*), exanthème, dyspnée, fièvre, frissons, tachycardie, oppression thoracique, cyanose ou hypertension^{7,9,11,12}. Chez la plupart des patients, les réactions sont survenues dans les cinq à dix minutes suivant le début de la perfusion, et la majorité d'entre eux ont vu leur état se stabiliser rapidement après l'arrêt de l'administration de l'étoposide⁷⁻¹². Jusqu'à présent, seulement trois décès causés par ce produit ont été officiellement signalés⁷. Ainsi, plusieurs cas rapportés dans la littérature scientifique sont très similaires à celui de décrit chez notre patiente.^{7,8,10,11}. On note cependant davantage de cas d'hypotension que d'hypertension dans les rapports de cas^{1,5,7,9,11,12}.

Le mécanisme par lequel l'étoposide cause des réactions d'hypersensibilité n'a pas encore été complètement élucidé^{2,4,7-9,11-13}. Plusieurs hypothèses ont néanmoins été soulevées. D'une part, le fait que la réaction d'hypersensibilité soit apparue dès la première injection d'étoposide dans 42 % des cas rapportés laisse supposer l'implication d'un mécanisme non immunogène^{2,7}. En effet, pour qu'une interaction antigène-anticorps puisse avoir lieu, il faut qu'il y ait eu au préalable une exposition à l'antigène en question afin de permettre la production d'anticorps. Théoriquement, en partant de ce principe de base, une réaction d'hypersensibilité ne pourrait se manifester dès la première exposition à l'étoposide si le mécanisme sous-jacent était réellement de nature immunologique, étant donné que les anticorps contre ce médicament ne sont pas encore présents dans l'organisme. Il est donc possible d'exclure les réactions allergiques de types I, II et III d'origine immune (voir Tableau I)^{4,7,9-12}. Il est à noter que les réactions allergiques de type I ou immédiates sont fréquemment, mais pas toujours, médiées par les IgE¹⁴. Cela signifie que la possibilité d'une réaction allergique de type I, soit non immunogène, existe. D'autre part, les manifestations d'hypersensibilité, lorsqu'elles surviennent, ont généralement lieu dans les minutes suivant l'administration d'étoposide, ce qui permet d'écarter une réaction allergique de type IV ou retardée (voir Tableau I)^{2,7}. En somme, selon cette hypothèse, il est davantage plausible que les réactions d'hypersensibilité déclenchées par l'étoposide soient de nature non immunogène plutôt que secondaires à une allergie humorale ou cellulaire. En fonction de la chronologie des événements et de l'hypothèse mentionnée ci-dessus, il est raisonnable de croire que notre patiente a subi une réaction allergique n'impliquant pas les IgE.

À l'opposé, une autre théorie fait ressortir la possibilité qu'une exposition environnementale à une substance structurellement apparentée à l'étoposide, qui est un dérivé issu de la *podophyllum peltatum*, une plante retrouvée en Amérique du Nord⁶, soit à l'origine de la formation d'anticorps capables de réagir à l'étoposide⁷. Cette hypothèse permettrait de comprendre pourquoi une réaction d'hypersensibilité faisant intervenir l'immunité humorale de l'hôte pourrait se manifester dès la première exposition. Cependant, aucune donnée scientifique n'appuie actuellement cette supposition⁷. Il n'en demeure pas moins que, dans une minorité de cas, on ne peut exclure hors de tout doute l'implication du système immunitaire. En effet, dans de rares cas, une seconde administration d'étoposide a entraîné des signes et des symptômes similaires à ceux apparus lors de la première injection, même avec l'emploi de techniques reconnues efficaces pour réduire le risque de nouvelles réactions d'hypersensibilité^{2,7,11}. Cette réalité laisse présager un mécanisme immunologique sous-jacent dans certains cas.

Parmi les autres mécanismes non immunogènes proposés pour expliquer les réactions d'hypersensibilité, on trouve comme hypothèse le fait que l'étoposide ou un de ses excipients pourraient induire directement la libération de substances vasoactives, telles que l'histamine, la sérotonine, le facteur d'activation des plaquettes, le SRS-A (*slow reacting substance of anaphylaxis*) et le ECF-A (*eosinophil chemotactic factor of anaphylaxis*) par les polynucléaires basophiles ou les mastocytes sans l'intermédiaire d'anticorps^{2,7,11}. À l'appui de cette théorie, Eschaliér et coll. ont démontré que l'étoposide et un de ses excipients, le polysorbate 80, avaient la capacité de provoquer une libération d'histamine chez les chiens lorsqu'ils étaient administrés en perfusion¹⁵. Par ailleurs, peu de réactions d'hypersensibilité ont été rapportées après l'administration d'étoposide par voie orale, qui se présente sous forme de capsules ne contenant pas de polysorbate 80^{7,9,11,12}. Alors, le polysorbate 80 a-t-il réellement un rôle à jouer dans les réactions d'hypersensibilité ou est-ce tout simplement le fait que l'étoposide oral est moins employé que l'étoposide intraveineux dans les protocoles de chimiothérapie ? Une autre donnée en faveur de l'incrimination du polysorbate 80 est que le phosphate d'étoposide, un médicament de l'étoposide ne contenant pas de polysorbate 80, semble induire moins de réactions d'hypersensibilité⁷⁻¹².

Une autre donnée probante laissant entendre la participation d'un mécanisme non immunogène provient du fait que les réactions d'hypersensibilité subséquentes peuvent souvent être prévenues, soit en réduisant le débit de perfusion de l'étoposide, soit par l'ajout d'une prémédication et même, parfois, sans aucune modification du profil d'administration^{2,12,16}. Finalement, selon les analyses de rapports de cas effectuées jusqu'à maintenant, la présence d'all-

ergie à d'autres substances ne semble pas être un facteur déterminant dans l'identification des patients courant un plus grand risque de subir une réaction d'hypersensibilité⁷. Davantage de recherches seront nécessaires pour déterminer s'il existe un lien de causalité entre les antécédents personnels d'allergie et les réactions d'hypersensibilité survenant avec l'étoposide ou même, s'il existe des facteurs de risque de développer des réactions d'hypersensibilité à ce médicament⁸.

Discussion

Selon l'algorithme de Naranjo, plusieurs éléments permettent de croire qu'il existe un lien entre l'étoposide et la réaction d'hypersensibilité observée chez dans ce cas¹⁷. Dans un premier temps, la documentation scientifique fait mention de plusieurs cas similaires à celui-ci^{7,8,10,11}. Par ailleurs, les symptômes ressentis par la patiente se sont manifestés dans les minutes suivant l'injection d'étoposide et se sont atténués rapidement après l'arrêt de l'administration du médicament en question. Ce lien temporel laisse supposer l'implication possible de l'étoposide. D'un autre côté, le fait que les signes et symptômes ne soient pas réapparus lors des autres administrations du produit vient atténuer quelque peu les preuves incriminant l'étoposide. Il faut toutefois nuancer ce dernier point, car une prémédication ainsi qu'une réduction du débit de perfusion ont été mises en place précisément dans le but de prévenir d'éventuelles complications lors de l'administration subséquente d'étoposide. Enfin, il persiste une légère interrogation quant au rôle que la cisplatine aurait pu jouer dans la réaction. Dès lors, on ne peut incriminer de façon définitive l'étoposide, bien qu'on le suspecte fortement.

Prévention des réactions d'hypersensibilité subséquentes

Comme nous l'avons mentionné précédemment, il est possible que ce soit la molécule d'étoposide elle-même qui cause la dégranulation des basophiles ou des mastocytes et que ce phénomène dépende de la concentration sérique du médicament^{2,7,11}. De fait, il est alors plausible qu'une réduction du débit de perfusion ou de concentration représente une technique efficace pour prévenir d'éventuels signes et symptômes d'hypersensibilité^{4,7,9-12}. Par ailleurs, il est également possible que ce soit le polysorbate 80 contenu dans la formulation qui soit responsable de telles réactions^{2,7,11,15}. Deux solutions de remplacement, soit le phosphate d'étoposide et la formulation orale d'étoposide, ne contiennent pas de polysorbate 80⁷⁻¹².

En se basant sur l'hypothèse postulant que le mécanisme régissant les réactions d'hypersensibilité est d'origine non immunogène et secondaire à la libération d'histamine, on pense que l'administration d'une prémédication constituée d'antihistaminiques (H₁ ou H₂) peut contribuer à réduire le risque lors de la réintroduction de l'étoposide^{4,7,9,11,12}. Les antihistaminiques semblent être bénéfiques par la rédu-

⁶ Du Texas et de la Floride jusqu'au Minnesota et au Maine, atteint le sud de l'Ontario et du Québec (région de Montréal)

tion des effets non spécifiques de l'histamine. Dans le même ordre d'idées, les corticostéroïdes ont également démontré certains bienfaits^{7,8}. Ainsi, en plus de la réduction du débit de perfusion, on a ajouté à la prémédication des antihistaminiques assurant le blocage des récepteurs H₁ (diphénhydramine 50 mg par voie intraveineuse) et H₂ (ranitidine 50 mg par voie intraveineuse). Cette stratégie s'est avérée efficace pour prévenir d'éventuelles réactions d'hypersensibilité chez la patiente. Pour ce qui est du traitement immédiat de la réaction, l'équipe médicale a bien réagi en cessant immédiatement l'administration d'étoposide. La diphénhydramine, qui a été donnée à ce moment-là, a probablement contribué à réduire l'intensité de la réaction. En somme, la patiente a été traitée de façon adéquate selon les données actuelles sur le sujet.

Une autre avenue thérapeutique potentielle dans la prévention des réactions d'hypersensibilité réside dans l'administration de stabilisateurs des mastocytes. En effet, ceux-ci pourraient apporter certains bienfaits à des patients qui ont présenté des symptômes respiratoires lors de la réaction d'hypersensibilité à l'étoposide⁷. D'autres recherches sont cependant nécessaires pour appuyer leur utilisation en pratique.

Conclusion

Lors de l'administration d'étoposide, il est important de penser au risque d'hypersensibilité. Bien qu'elles soient peu fréquentes, les réactions d'hypersensibilité peuvent entraîner des conséquences néfastes si elles ne sont pas reconnues à temps. Une attitude prudente consisterait à éviter d'administrer de nouveau l'étoposide lorsque des réactions, telles qu'un bronchospasme de longue durée, de l'urticaire, de l'hypotension grave, se sont produites ou lorsque la résolution des symptômes s'est avérée lente. Par ailleurs, pour les patients ayant présenté des réactions moins graves, ne mettant pas leur vie en danger, on peut envisager de réintroduire l'étoposide en s'entourant des précautions nécessaires^{2,4,7,9,11,12}. La décision repose sur le jugement clinique de l'équipe médicale.

Pour toute correspondance :

Jimmy Côté

Département de pharmacie

Hôpital Laval

2725, chemin Sainte-Foy

Québec (Québec) G1V 4G5

Téléphone : 418 656-4590

Télécopieur : 418 656-4656

Courriel : jimmy.cote@ssss.gouv.qc.ca

Références

1. American Society of Health-System Pharmacists. American Hospital Formulary Service, Drug information 2001. 44^e éd. Bethesda (MD): American Society of Health-System Pharmacists; 2001. 3720 p.
2. De Souza P, Friedlander M, Wilde C, Kirsten F, Ryan M. Hypersensitivity reactions to etoposide: a report of three cases and review of the literature. *Am J Clin Oncol* 1994;17:387-9.
3. Société canadienne du cancer, Institut national du cancer du Canada, Statistique Canada et autres. Statistiques canadiennes sur le cancer 2006. [En ligne]. Adresse URL: <http://www.cancer.ca> (site visité le 14 mars 2007).

4. Shepherd GM. Hypersensitivity reactions to chemotherapeutic drugs. *Clin Rev Allergy Immunol* 2003;24:253-62.
5. Micromedex Healthcare Series.[En ligne]. New Jersey : Thompson Healthcare 2002-2007. Adresse URL: <http://www.thomsonhc.com> (site visité le 14 mars 2007)
6. Kataja V, de Bruijn KM. Hypersensitivity reactions associated with 5-hydroxytryptamine(3)-receptor antagonists: a class effect? *Lancet* 1996;347:584-5.
7. Hoetelmans RMW, Schornagel JH, ten Bokkel Huinink WW, Beijnen JH. Hypersensitivity reactions to etoposide. *Ann Pharmacother* 1996;30:367-71.
8. Siderov J, Prasad P, De Boer R, Desai J. Safe administration of etoposide phosphate after hypersensitivity reaction to intravenous etoposide. *Br J Cancer* 2002;86:12-3.
9. Kellie SJ, Crist WM, Pui CH, Crone ME, Fairclough DL, Rodman JH, et coll. Hypersensitivity reactions to epipodophyllotoxins in children with acute lymphoblastic leukemia. *Cancer* 1991;67:1070-5.
10. Bernstein BJ, Troner MB. Case reports: successful rechallenge with etoposide phosphate after an acute hypersensitivity reaction to etoposide. *Pharmacotherapy* 1999;19:989-91.
11. Ogle KM, Kennedy BJ. Hypersensitivity reactions to etoposide: a case report and review of the literature. *Am J Clin Oncol* 1988;11:663-5.
12. Hudson MM, Weinstein HJ, Donaldson SS, Greenwald C, Kun L, Tarbell NJ et coll. Acute hypersensitivity reactions to etoposide in a VEPA regimen for Hodgkin's disease. *J Clin Oncol* 1993;11:1080-4.
13. O'Dwyer PJ, Weiss RB. Hypersensitivity reactions induced by etoposide. *Cancer Treat Rep* 1984;68:959-61.
14. Weiss ME, Adkins NF. Classification of allergic reaction (Gell and Coombs). *Clin Allergy* 1988;18:515.
15. Eschalié A, Lavarenne J, Burtin C, Renoux M, Chapuy E, Rodriguez M. Study of histamine release induced by acute administration of antitumor agents in dogs. *Cancer Chemother Pharmacol* 1988;21:246-50.
16. Kasperek C, Black CD. Two cases of suspected immunologic-based hypersensitivity reactions to etoposide therapy. *Ann Pharmacother* 1992;26:1227-30.
17. Naranjo CA, Busto U, Sellus EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA et coll. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther* 1981;30:74-80.

Abstract

Objective: To present a case of hypersensitivity that is possibly secondary to the administration of etoposide (VP-16).

Case summary: A 48-year-old patient was treated for small-cell lung cancer using etoposide and cisplatin. A few minutes into the infusion of etoposide, the patient presented squeezing head pain, breathing difficulties, flushing, decreased oxygen saturation, and hypertension. Following the administration of anti-histamines, the reaction was abated. The patient was given adequate prophylaxis for subsequent infusions, and no similar reactions were observed.

Discussion: The frequency of hypersensitivity reactions secondary to etoposide is 0.7–3%. More than 90 cases with similar presentation have been reported in the scientific literature. Many hypotheses to explain this reaction have been suggested. Cisplatin may also be the cause, given that there are case reports describing hypersensitivity reactions following its administration.

Conclusion: The patient's reaction was probably linked to etoposide. The patient responded well to the interventions of the medical team, and there was no reaction during subsequent administrations of the drug. Caution is warranted during intravenous administration of etoposide.

Key words: hypersensitivity, etoposide, VP16, cancer

Durée de stabilité de médicaments en seringue pour administration sous-cutanée à des patients en fin de vie à domicile

Annie Roberge, Julie Couture, Michel Tassé, Myreille Goulet, Robert Thiffault, Manon Hanna, Chantale Tremblay, Michèle Plante, Brigitte Naud, Pierre-Richard Couture

Résumé

Objectif : Développer un outil pratique sur la stabilité et la conservation des médicaments préparés en seringues et destinés à une administration sous-cutanée en contexte de fin de vie à domicile.

Mise en contexte : L'administration de médicaments par voie sous-cutanée est souvent requise en fin de vie. La manipulation et la conservation des produits injectables exigent l'usage d'une hotte stérile et le respect de règles strictes d'asepsie. Toutefois, il n'est pas toujours possible d'appliquer ces recommandations dans un contexte de fin de vie à domicile. Les délais d'accès à une hotte stérile, la rareté d'informations validées sur la conservation des produits, la rigueur des techniques d'asepsie devant être pratiquées par les intervenants ou les aidants, le souci prioritaire du bien-être du patient, de même que la variabilité de son état de santé sont autant d'obstacles qui font en sorte que les conditions d'utilisation des médicaments injectables, au domicile des patients, peuvent contraindre à des compromis.

Conclusion : Un outil a été conçu afin de faciliter la prise de décision. Les informations ci-incluses sont basées sur l'interprétation de données provenant de la littérature médicale et sur l'expérience clinique d'un groupe de pharmaciens d'établissements de santé.

Mots clés : soins de fin de vie, médicaments injectables, sous-cutané, stabilité en seringue, soins à domicile

Introduction

Les soins de fin de vie à domicile font partie du continuum de services. L'administration de médicaments par voie sous-cutanée y est souvent requise et nécessite une manipulation préalable des médicaments afin de les disposer en seringues. L'environnement domiciliaire peut alors présenter un défi de taille pour l'équipe soignante, puisque les ressources technologiques, scientifiques et professionnelles ne sont pas toujours accessibles.

L'administration sous-cutanée de médicaments devrait, idéalement, se faire immédiatement après la mise en seringue. La préparation extemporanée limite les problèmes de stabilité et de contamination. Cependant, à domicile, la préparation et l'administration de plusieurs

doses par jour par la famille ou un proche aidant n'est pas toujours réaliste. Ceci peut exposer l'aidant à un surcroît de travail, à de l'épuisement et à un risque d'erreur. Lorsque les proches ne sont pas familiers avec ces techniques, il est rarement possible d'assurer la présence d'une infirmière à domicile pour la préparation et l'administration de chaque dose. Une préparation « en lot » de seringues prêtes à être administrées peut alors constituer une solution. Idéalement, celles-ci seront préparées par des pharmacies munies de hottes stériles. Cependant, en contexte de fin de vie, l'état de santé du patient peut évoluer soudainement et nécessiter un ajustement rapide de la pharmacothérapie afin d'assurer son confort. De plus, les pharmaciens et les infirmières qui veulent préparer ces médicaments sous forme de seringues ont rarement des

*Annie Roberge, B. Pharm., M.Sc., est pharmacienne au CLSC Haute-Ville du CSSS de la Vieille-Capitale**

*Julie Couture, B. Pharm., M.Sc., est pharmacienne au CLSC Sainte-Rose du CSSS de Laval**

*Michel Tassé, B. Pharm., M.Sc. est pharmacien au CLSC du CSSS de Bordeaux-Cartierville-Saint-Laurent et à l'Hôpital du Sacré-Coeur de Montréal**

*Myreille Goulet, B. Pharm. est pharmacienne au CSSS Memphremagog**

Robert Thiffault, B. Pharm., M.Sc., est pharmacien au CHU de Sherbrooke

*Manon Hanna, B. Pharm., est pharmacienne au CLSC-CHSLD du Ruisseau-Papineau du CSSS de Laval**

*Chantale Tremblay, B. Pharm., M.Sc., est pharmacienne au CLSC du Marigot du CSSS de Laval**

Michèle Plante, B. Pharm., M.Sc., est pharmacienne au CHUQ, l'Hôtel-Dieu de Québec et à la Maison Michel Sarrazin

*Brigitte Naud, B. Pharm., DPH, est pharmacienne au CSSS-IUGS**

*Pierre-Richard Couture, B. Pharm., DPH, est pharmacien au CSSS Domaine du Roy**

* Ces auteurs sont membres du Groupe de travail pour le développement des soins pharmaceutiques en CLSC.

* Cette auteure est membre correspondante du Groupe de travail pour le développement des soins pharmaceutiques en CLSC.

balises claires quant à leur stabilité à domicile. Les guides de référence usuels ne permettent pas toujours aux cliniciens de porter un jugement sur l'utilisation de médicaments parentéraux dans ce contexte. Ces guides se basent notamment sur des données provenant d'études où la préparation et l'entreposage font l'objet de contrôles stricts^{1,2}.

Devant l'absence d'informations scientifiques validant la stabilité des agents préparés en seringue sans hotte stérile, nous avons compilé plusieurs données en un tableau qui, nous l'espérons, guidera le travail des cliniciens. Nous avons ciblé les médicaments administrés par voie sous-cutanée, utilisés en contexte de fin de vie étant donné que, dans cette situation, les risques associés à une stabilité inconnue prennent une autre perspective et pourraient s'avérer acceptables dans plusieurs cas.

L'objectif de cet article est de :

- Recueillir et diffuser des informations sur la stabilité de produits fréquemment utilisés dans un contexte de fin de vie;
- Faciliter la prise de décision des intervenants qui contribuent au soutien à domicile des patients quant à l'utilisation de produits pharmaceutiques mis en seringue pour lesquels il existe peu de données de stabilité dans la littérature scientifique;
- Permettre une standardisation de l'information que les pharmaciens offrent aux infirmières œuvrant au soutien à domicile;
- Favoriser l'utilisation optimale des ressources et des médicaments.

Méthodologie

Les membres du groupe de travail sur les soins pharmaceutiques en CLSC ainsi que des pharmaciens expérimentés en soins palliatifs ont combiné leurs efforts pour, d'abord, élaborer une liste de médicaments donnés en injections sous-cutanées en fin de vie à domicile. Par la suite, ils ont consulté différents ouvrages¹⁻¹⁰, afin de rassembler les données de stabilité existantes pour chaque médicament injectable lorsqu'il est disposé en un seul principe actif dans une seringue de plastique.

Après discussion, les membres du groupe tentaient d'obtenir un consensus sur la stabilité des produits au sujet desquels la littérature scientifique était incomplète ou absente. Dans ces cas, leurs décisions étaient guidées par des principes de « bonnes pratiques », ainsi que par leur expérience clinique, en prenant en considération le contexte où l'utilisation d'une substance semblait souhaitable selon les risques encourus et les bienfaits attendus en fin de vie.

Les informations qui ont fait l'objet d'un consensus ont été incluses dans un tableau et soumises à une dernière révision lors de discussions de groupe.

Résultats

Les données retrouvées dans la littérature pharmacologique concernent principalement la stabilité physicochimique lorsque les seringues sont préparées sous hotte stérile et conservées dans un environnement contrôlé. Concernant la stabilité microbiologique, les normes USP établissent qu'un produit à faible risque de contamination (transfert d'au plus trois produits stériles par préparation sous hotte) devrait être conservé au maximum 14 jours au réfrigérateur ou 48 heures à la température contrôlée de la pièce à moins qu'on puisse en vérifier le degré de stérilité³. Ces données ont été adaptées au contexte d'injection par voie sous-cutanée en fin de vie à domicile.

La présence d'un agent de conservation n'a pas été prise en considération pour l'élaboration du tableau, puisque la présentation d'une même substance peut différer d'un fabricant à l'autre. Toutefois, si cette information était disponible, elle pourrait guider le clinicien dans son interprétation de la stabilité d'un produit ou des risques de contamination. Le groupe de travail reconnaissait cependant que la stérilité des produits mis en seringue dépendait beaucoup de la technique de conditionnement et de la salubrité du milieu dans lequel s'effectuaient ces manipulations. La présence d'un agent de conservation pourrait offrir un faux sentiment de sécurité quant à la stabilité microbiologique de la préparation. On ne peut garantir la stérilité absolue du produit qui a subi un conditionnement sans hotte stérile.

Tableau I : *Éléments à prendre en considération avant de préparer et de conserver des seringues à domicile*

1. Autres voies d'administration disponibles ? <ul style="list-style-type: none">• Intrarectale• Sublinguale• Transmuqueuse
2. Accès à une hotte stérile ? <ul style="list-style-type: none">• Délai du service vs l'évolution de l'état du patient• Frais supplémentaires pour le patient ?
3. Pronostic de vie vs risques d'infection ? <ul style="list-style-type: none">• Degré de vulnérabilité du patient• Immunocompétence• Objectifs thérapeutiques tels qu'établis avec le patient et ses proches
4. Administration extemporanée ? <ul style="list-style-type: none">• Patient ou aidant apte à préparer la seringue• Personnel infirmier disponible lors des injections
5. Salubrité du domicile ?

La situation particulière de chaque patient devra guider la décision de préparer ou non des seringues à domicile et d'ajuster la durée de conservation. Certaines situations sociales, environnementales et cliniques pourraient justifier l'abaissement des durées de conservation pour favoriser la stabilité maximale du produit et diminuer les risques. (voir Tableau I).

Le tableau II présente les données de stabilité selon que les médicaments sont préparés sous hotte stérile ou non.

Tableau II : Durée de la stabilité des médicaments en seringue pour administration sous-cutanée à domicile à des patients en de fin de vie

CONDITIONS D'UTILISATION DU TABLEAU :

1. La seringue de **plastique** ne doit contenir qu'**un seul principe actif**.
2. **Privilégier la préparation des seringues sous hotte stérile.**
3. Si les seringues ne peuvent être remplies sous hotte stérile, il faudra les préparer **pour la plus courte période possible.**
4. Les données inscrites dans le tableau indiquent la durée **MAXIMALE** de conservation.
5. La personne qui remplit les seringues doit **maîtriser les techniques de préparation aseptique (voir Tableau III).**
6. Tous les médicaments doivent être conservés **à l'abri de la lumière** et à la température spécifiée dans le tableau.
 - ◊ Si le médicament peut être conservé à la température ambiante et au réfrigérateur, privilégier la conservation **au frigo.**

Noms du médicament Nom générique	Durée maximale de conservation si préparation sous hotte stérile	Durée maximale de conservation si préparation à domicile avec technique aseptique	Commentaires
Benztropine	48 heures à 25 °C	48 heures à 25 °C	référence 1
Calcitonine	3 jours à 4 °C	3 jours à 4 °C	référence 4
Chlorpromazine	48 heures à 25 °C	48 heures à 25 °C	référence 5 Ne pas administrer si la solution est rosée ou décolorée. L'injection SC peut causer une irritation locale légère à intense et une induration. Trop irritant pour PSCC.
Daltéparine	14 jours à 25 °C et à 4 °C ◊	7 jours à 25 °C et à 4 °C ◊	référence 1
Dexaméthasone	14 jours à 23 °C et à 4 °C ◊	7 jours à 23 °C et à 4 °C ◊	référence 1
Dimenhydrinate	14 jours à 25 °C et à 4 °C ◊	7 jours à 25 °C et à 4 °C ◊	Données obtenues pour des solutions diluées avec NaCl 0,9 % à 25, 50 ou 100 mg/10 ml. ²
Diphenhydramine	14 jours à 25 °C et à 4 °C ◊	7 jours à 25 °C et à 4 °C ◊	Données obtenues pour des solutions diluées avec NaCl 0,9 % à 12,5, 25 ou 50 mg/10 ml. ²
Fentanyl	14 jours à 22 °C et à 4 °C ◊	7 jours à 22 °C et à 4 °C ◊	Données obtenues pour des solutions de 20 à 50 mcg/ml. ⁶ Selon l'information de Calea 05-2007
Furosémide	14 jours à 25 °C et à 4 °C ◊	7 jours à 25 °C et à 4 °C ◊	références 2, 7 Données obtenues pour des solutions de 1 à 8 mg/ml diluées avec NaCl 0,9 %. La réfrigération peut causer la formation de cristaux ; laisser dissoudre à la température de la pièce avant d'injecter. Ne pas administrer si la solution est jaune.
Glycopyrrolate	14 jours à 25 °C et à 4 °C ◊	7 jours à 25 °C et à 4 °C ◊	référence 1
Halopéridol	14 jours à 25 °C	7 jours à 25 °C	Selon l'information de Sandoz 2007-01-17
Hydromorphone	14 jours à 23 °C à 4 °C ◊	7 jours à 23 °C à 4 °C ◊	références 1, 7 La réfrigération peut causer la formation de cristaux; laisser dissoudre à la température de la pièce avant d'injecter. Une légère coloration jaune n'est pas associée à une perte d'efficacité.
Hydroxyzine	14 jours à 25 °C	7 jours à 25 °C	référence 5
Hyoscine	24 heures	24 heures	Selon l'information de Sabex 2005-12-07
Insuline	14 jours à 4 °C	7-14 jours à 4 °C	Les seringues doivent être placées en position oblique au réfrigérateur avec l'aiguille pointée vers le haut afin d'éviter que des cristaux n'obstruent l'aiguille. références 1, 8

Tableau II : Durée de la stabilité des médicaments en seringue pour administration sous-cutanée à domicile à des patients en de fin de vie (suite)

Noms du médicament Nom générique	Durée maximale de conservation si préparation sous hotte stérile	Durée maximale de conservation si préparation à domicile avec technique aseptique	Commentaires
Kétamine	14 jours à 25 °C	7 jours à 25 °C	référence 1
Lidocaïne	14 jours à 23 °C et à 4 °C ◊	7 jours à 23 °C et à 4 °C ◊	référence 1
Lorazépam	24 heures à 25 °C et à 4 °C ◊	24 heures à 25 °C et à 4 °C ◊	Perte de 12 à 14 % après 3 jours à 5 °C et à 30 °C et de 25 % après 10 jours Ne pas administrer s'il y a présence de précipité. (En vial, stable jusqu'à 60 jours à 25 °C) ¹
Méthotriméprazine	24 heures à 25 °C	24 heures à 25 °C	Selon l'information d'Aventis Pharma 2007-01-17 Ne pas administrer si la solution est rosée ou jaune.
Métoclopramide	14 jours à 25 °C et à 4 °C ◊	7 jours à 25 °C et à 4 °C ◊	référence 2
Midazolam	14 jours à 25 °C	7 jours à 25 °C	référence 1 La réfrigération diminue l'activité de l'agent de conservation. (Sandoz Canada 2007-08-02)
Morphine	14 jours à 25 °C et à 3 °C ◊	7 jours à 25 °C et à 3 °C ◊	références 1, 7 Ne pas administrer si la solution est jaune à brune.
Octréotide	7 jours à 23 °C 14 jours à 3 °C ◊	7 jours à 23 °C et à 3 °C ◊	référence 1
Ondansétron	48 heures à 24 °C 14 jours à 4 °C ◊	48 heures à 24 °C 7 jours à 4 °C ◊	Pour des concentrations de 0,25 à 2 mg/ml ¹
Prochlorpérazine	7 jours à 23 °C	7 jours à 23 °C	référence 4 Ne pas administrer si la solution est franchement décolorée.
Ranitidine	72 heures à 22 °C 14 jours à 4 °C ◊	72 heures à 22 °C 7 jours à 4 °C ◊	Données obtenues pour des solutions diluées à 2,5 à 5 mg/ml avec eau stérile. ¹ Selon l'information de Glaxo 1993 Selon l'information de Calea 05-2007
Scopolamine	7 jours à 25 °C	7 jours à 25 °C	référence 5
Sufentanyl	3 jours à 21 °C 14 jours à 4 °C ◊	3 jours à 21 °C 7 jours à 4 °C ◊	référence 9
Tinzaparine	10 jours à 22 °C et 4 °C	7 jours 22 °C et à 4 °C	La réfrigération augmente le risque de cristallisation dans l'aiguille. ¹⁰ Selon l'information de Calea 05-2007

PSCC = perfusion sous-cutanée continue

La deuxième colonne regroupe les données de stabilité des médicaments préparés sous hotte stérile. En ce qui concerne la stabilité microbiologique, les durées maximales de conservation à domicile sont établies à 14 jours lorsque la stabilité physicochimique le permet. La troisième colonne présente les données de stabilité arbitraires pour des médicaments préparés en seringue à domicile. Ces données sont issues des résultats des discussions du groupe d'experts. La durée de conservation suggérée est alors limitée à un maximum de 7 jours. L'absence de contrôle de l'environnement lors des manipulations et de l'entreposage à domicile a guidé l'interprétation des données provenant de la littérature pharmacologique. Il est essentiel que la personne qui remplit les seringues maîtrise les techniques de préparation aseptique décrites au Tableau III.

Discussion

Dans un environnement ouvert, où les conditions stériles ne peuvent être contrôlées, les injections sous-cutanées devraient idéalement être extemporanées, c'est-à-dire administrées au moment de la préparation. Cependant, les soins à domicile peuvent rendre ces principes inapplicables et surréalistes, si on considère les ressources limitées et le fardeau pour les proches aidants. Les situations requérant une préparation « à l'avance » de produits injectables au domicile des patients raniment inévitablement les questions de leur stabilité en seringue.

Puisqu'il existe peu d'informations scientifiques pour appuyer les données de stabilité des agents préparés dans ces conditions, on doit avant tout privilégier la prépara-

Tableau III : Technique de préparation aseptique des seringues ^{11, 12}

- S'installer dans un endroit calme, bien éclairé et à l'abri des courants d'air.
- Libérer la surface de travail de tout objet.
- **Nettoyer la surface avec de l'eau et du savon puis avec de l'alcool isopropylique à 70 %.**
- **Enlever les bijoux et se laver les mains** avec un savon liquide (antibactérien si possible) en frottant les doigts énergiquement ainsi que les plis du creux de la main et les poignets (total 2 minutes). Bien assécher les mains avec un essuie-tout et non une serviette à main.
- Rassembler le matériel nécessaire : l'ampoule ou la fiole de médicament, tampons d'alcool, aiguilles et seringues jetables stériles, compresses stériles.
- Vérifier attentivement le nom et la concentration du médicament ainsi que la date d'expiration.
- Inspecter le produit pour déceler la présence de bris de matériel. Ne pas utiliser un produit dont l'apparence est changée (ex. : particules en suspension, couleur inhabituelle).

Fixation de l'aiguille à la seringue

- Peler l'emballage de l'aiguille jusqu'à la moitié de manière à dégager l'embout.
- En tenant l'aiguille à la verticale, embout vers le haut, saisir le corps de la seringue de l'autre main. S'il y a lieu, retirer l'extrémité du capuchon de la seringue **sans toucher au raccord.**
- Fixer l'aiguille à la seringue en prenant soin de **ne pas contaminer les embouts. Jeter toute aiguille ou toute seringue dont le raccord a été contaminé par les doigts ou lorsqu'il est entré en contact avec une surface non stérile.**
- Retirer l'emballage de l'aiguille et déposer la seringue.

Médicament en ampoule

- Il est recommandé d'utiliser une **aiguille filtrante** pour prélever les médicaments en ampoule.
- Frapper légèrement le haut de l'ampoule avec l'index pour faire descendre tout le liquide dans la partie inférieure.
- **Nettoyer le goulot de l'ampoule avec un tampon d'alcool et laisser sécher.**
- **Sans contaminer sa surface intérieure**, placer une compresse stérile autour du goulot. D'un mouvement rapide et sec du pouce, casser l'ampoule.
- Déposer l'ampoule ouverte sur la surface de travail. **L'ampoule devrait être ouverte juste avant le prélèvement de la solution. La contamination de la solution stérile ainsi exposée est d'autant plus risquée que sa période d'exposition à l'air est longue.**
- Déballez un tampon alcoolisé ou une gaze stérile et le déposer sur la surface de travail **en évitant d'en contaminer la face supérieure.**
- Enlever le capuchon de l'aiguille et le déposer sur le tampon alcoolisé ou la gaze stérile. **L'intérieur du capuchon doit demeurer stérile puisqu'il sera remis sur l'aiguille après le prélèvement.**
- Insérer l'aiguille **sans qu'elle touche l'extérieur de l'ampoule.** Aspirer le liquide en tirant **sur le disque du piston** de la seringue. **Éviter de toucher la tige du piston.** Maintenir le biseau de l'aiguille dans la solution et prélever un volume légèrement supérieur à celui désiré *pour compenser la perte lors du changement d'aiguille.*
- Retirer l'aiguille de l'ampoule.
- Replacer le capuchon sur l'aiguille.
- Tenir la seringue à la verticale, l'aiguille vers le haut et faire sortir les bulles d'air en poussant sur le piston. Chasser les bulles d'air de la seringue en faisant circuler une grosse bulle pour capter les microbulles, puis frapper sur le corps de la seringue pour éliminer la bulle fixée au caoutchouc du piston. **Éviter de contaminer les arêtes du piston.**
- Placer la seringue à la verticale et tirer sur le piston pour aspirer le liquide contenu dans l'aiguille filtrante.
- **Remplacer l'aiguille filtrante par une aiguille appropriée pour l'injection.**
- Pousser lentement le piston pour remplir la nouvelle aiguille de liquide.
- Vérifier le volume et l'ajuster au besoin.
- Inspecter le produit fini pour déceler la présence de particules. Vérifier la limpidité et la couleur de la solution.
- Bien identifier la seringue (nom du médicament, concentration, dose en mg et ml et date de préparation) et l'entreposer selon les recommandations.

Médicament liquide en fiole

- Enlever le bouchon de la fiole pour exposer la surface en caoutchouc.
- **Nettoyer le bouchon de caoutchouc avec un tampon d'alcool et laisser sécher.**
- Déballez un autre tampon alcoolisé ou une gaze stérile et le déposer sur la surface de travail **en évitant d'en contaminer la face supérieure.**
- En maintenant le capuchon sur l'aiguille, tirer **sur le disque** du piston de la seringue pour aspirer une quantité d'air égale au volume de médicament à prélever.
- Enlever le capuchon de l'aiguille et le déposer sur le tampon alcoolisé ou la gaze stérile.
- Enfoncer l'aiguille à 45° à l'intérieur sur cercle central du bouchon de caoutchouc de la fiole. Une fois le biseau de l'aiguille inséré au travers du bouchon, ramener rapidement la seringue à 90° de la fiole.
- En maintenant l'aiguille dans la fiole, tourner celle-ci à l'envers.
- Injecter un peu d'air dans la fiole en poussant sur le piston de la seringue.
- En s'assurant que l'aiguille reste toujours dans le liquide, aspirer un peu de liquide en tirant **sur le disque du piston** de la seringue. **Éviter de toucher la tige du piston.**
- Répéter les dernières opérations jusqu'à ce que la totalité du volume désiré soit prélevée.
- Chasser l'air selon la technique décrite précédemment. **Éviter de contaminer les arêtes du piston ou la jonction aiguille-fiole en chassant l'air de la seringue.**
- Ajuster précisément le volume prélevé.
- Inverser le système et le déposer sur la surface de travail.
- Retirer l'aiguille de la fiole.
- Replacer le capuchon sur l'aiguille.
- Inspecter le produit fini pour déceler la présence de particules. Vérifier la limpidité et la couleur de la solution.
- Bien identifier la seringue (nom du médicament, concentration, dose en mg et ml et date de préparation) et l'entreposer selon les recommandations.

L'aiguille ne doit jamais toucher une surface contaminée (exemples : l'extérieur de la fiole ou de l'ampoule, l'extérieur du capuchon de l'aiguille, la surface de travail, les mains). Jeter toute aiguille, seringue ou solution qui risque d'avoir été contaminée lors des manipulations ou de l'entreposage.

tion sous hotte stérile. Lorsque cette opération s'avère impossible, il faut alors prévoir la médication pour la plus courte période possible. Par exemple, l'infirmière qui se rend à domicile tous les trois jours préparera les seringues pour trois jours même si le tableau indique une durée de conservation maximale de sept jours. Évidemment si le patient n'est pas en fin de vie, la préparation sous hotte stérile demeure une ligne de conduite à laquelle on ne peut déroger. Plusieurs pharmacies d'officine possèdent désormais l'équipement nécessaire pour procéder aux préparations stériles¹³.

Dans le contexte où l'accès à une hotte stérile n'est pas possible, il faut prendre en considération plusieurs facteurs : le tableau constitue un guide et les informations qu'il contient doivent être analysées au gré des situations par un pharmacien expérimenté, afin que les décisions soient évaluées pour chaque patient. Il faut notamment tenir compte des risques d'infection, du degré de vulnérabilité du patient, de l'immunocompétence, du pronostic de vie, de l'objectif thérapeutique tel qu'il a été établi avec le patient et sa famille. Nous considérons ces données comme étant acceptables pour une injection par voie sous-cutanée, puisque cette voie est moins invasive que la voie intraveineuse.

Le patient, la famille et les aidants doivent être bien informés des risques possibles d'infection et de contamination liés à la manipulation ou à la conservation inadéquate des produits pharmaceutiques. On peut leur enseigner certaines données de base (Tableau IV). Ils doivent également pouvoir compter en tout temps sur des personnes ressources. Ces personnes (pharmacien d'officine ou d'hôpital, infirmière du CLSC, organisme de la communauté, Info-Santé, etc.) doivent être rapidement accessibles en tout temps par téléphone.

Tableau IV : *Consignes destinées au patient et aux aidants sur l'utilisation des médicaments à injection sous-cutanée à domicile*

- Conserver les médicaments hors de la portée des enfants.
- Conserver les médicaments à l'abri de la lumière, par exemple dans un sac en papier brun.
- Conserver les médicaments à la température recommandée.
- Si le médicament peut être conservé à la température ambiante et au réfrigérateur, on doit privilégier la conservation au frigo.
- Éviter alors de les conserver dans la porte du réfrigérateur.
- S'assurer que la température du frigo est de 3 à 5 °C.
- Se laver obligatoirement les mains avant chaque manipulation des médicaments.
- Manipuler le matériel avec asepsie **sans** jamais toucher avec les mains ou avoir un contact direct avec le matériel stérile (aiguille, embout du papillon après désinfection).
- Vérifier le nom du produit, le dosage et la date d'expiration.
- Si les seringues sont conservées au réfrigérateur, les sortir environ 15 à 30 minutes avant l'injection pour minimiser la douleur.

- Avant l'injection, inspecter **visuellement** la seringue pour s'assurer que la solution n'a pas changé d'apparence, de couleur ou de consistance (présence de cristaux, particules). Le cas échéant, ne pas injecter le produit et disposer la seringue dans un contenant approprié ou la rapporter à la pharmacie.
- Injecter aux sites recommandés, en alternant les points d'injection.
- Une fois la dose administrée, jeter la seringue dans un contenant résistant aux perforations, sans remettre le capuchon. Le patient peut se procurer ce genre de contenant au **CLSC ou à la pharmacie**.
- Se laver les mains à nouveau à la fin des manipulations.

Conclusion

Le virage ambulatoire oblige l'administration à domicile de traitements pharmacologiques complexes nécessitant des techniques spécialisées de préparation et d'administration. Il faut donc développer et rendre disponibles des outils pour soutenir les équipes de soins.

Une des barrières potentielles à la préparation et à la conservation adéquates des médicaments parentéraux à domicile est l'accessibilité à une information validée. Les modes de préparation et de conservation des médicaments sont souvent méconnus.

Le présent article propose un outil de référence pour ceux qui dispensent des services à domicile. Il est souhaitable que les informations transmises soient uniformes afin de produire des messages cohérents tout au long du continuum de soins et ainsi mieux soutenir ceux qui accompagnent les patients en fin de vie. Dans ce contexte, les intervenants qui offrent des soins à domicile, les patients et leurs proches devraient pouvoir compter sur l'expertise des pharmaciens (hôpital, CLSC, officine) afin d'assurer une utilisation sécuritaire et adéquate des médicaments.

Pour toute correspondance :

Annie Roberge
Département de pharmacie
CSSS de la Vieille Capitale
55, chemin Sainte-Foy
Québec (Québec) G1R 1S9
Téléphone : 418 641-2572 poste 3239
Télécopieur : 418 683-0470
Courriel : annie.roberge@csssvc.qc.ca

Remerciements : Les auteurs tiennent à remercier M. Tan Trinh Nguyen pour ses précieux conseils.

Références

1. Trissel LA, ed. Handbook on injectable drugs. 14e éd. Bethesda, MD: American Society of Health-System pharmacists; 2007. 1720 p.
2. Hôpital d'Ottawa. Manuel sur la pharmacothérapie parentérale. 25^e éd. Ottawa: Département de pharmacie ; 2004.
3. General Chapter <797> Pharmaceutical Compounding-Sterile Preparations. USP-NF 2007. www.usp.org (site visité le 18 décembre 2007)
4. Nadeau C, Plante M. Administration sous-cutanée des médicaments. Bulletin de pharmacie Maison Michel Sarrazin, octobre 2006. 8 p.
5. Regroupement de pharmaciens en établissement de santé. Guide pratique des soins palliatifs: gestion de la douleur et autres symptômes, 3^e éd. Montréal :A.P.E.S. ; 2002. 338 p.

6. Allen LV Jr, Stiles ML, Tu YH. Stability of Fentanyl Citrate in 0,9% sodium chloride solution in portable infusion pump. *Am J Hosp Pharm* 1990;47:1572-4.
7. Capital Health Regional Pharmacy Services. Palliative Care Medications Commonly used subcutaneously. www.palliative.org/PC/ClinicalInfo/scchartFeb05.pdf(site visité le 4 avril 2007)
8. Ordre des Pharmaciens du Québec. Préparation des produits stériles en pharmacie. *Informations Professionnelles*. Numéro 81. Janvier 1996.
9. Jappinen A, Turpeinen M, Kokki H, Rasi A, Ojanen T, Pelkonen O et coll. Stability of sufentanil and levobupivacaine solutions and a mixture in a 0.9% sodium chloride infusion stores in polypropylene syringes. *Eur J Pharm Sci* 2003;19:31-6.
10. Léo Pharma. Innohep information – How long is Innohep stable and sterile when stored in plastic syringes?. www.innohep.com (site visité le 16 mai 2007).
11. Association des pharmaciens des établissements de santé du Québec et Fierbourg, centre de formation professionnelle. Techniques de préparations stériles en pharmacie - Volet Techniques aseptiques. Guide d'accompagnement de la vidéo du même titre. Montréal: Les productions Hyperzoom; 2005. 50 p.
12. Association québécoise d'établissements de santé et de services sociaux (AQESSS). Méthodes de soins infirmiers 2006. www.msi.aqesss.qc.ca (site visité le 2 mai 2007)
13. Ordre des pharmaciens du Québec. La préparation des produits stériles en pharmacie. Norme 95.01. *Informations Professionnelles*. Numéro 74. Juin 1995.

Abstract

Objective: To develop a working tool for the storage and stability of drugs prepared in syringes for subcutaneous administration in an end-of-life context.

Context: Subcutaneous administration of drugs is often required at the end of life. The handling and storage of injectable products requires the use of a sterile fume hood and compliance with the strict rules of aseptic technique. However, it is not always possible to follow such recommendations at home in an end-of-life context. Delayed access to a sterile fume hood, the paucity of validated information on product storage, the main concern for the patient's well-being, and variations in his/her health status are all obstacles that may compromise conditions of use of injectable drugs in the patient's home.

Conclusion: A working tool was developed in order to facilitate decision-making. The information included is based on the interpretation of data from the scientific literature and on the clinical experience of a group of pharmacists working in healthcare establishments.

Key words: end-of-life care, injectable drugs, subcutaneous, stability in a syringe, home care

La délégation de tâches cliniques à des étudiants en pharmacie : quoi déléguer et comment procéder ?

Stéphanie Rochon, Maryse Bernard, Jude Goulet

Résumé

Objectif : Cet article décrit une stratégie de délégation de tâches cliniques à adopter lors de l'embauche d'étudiants.

Mise en contexte : Dans le contexte actuel de pénurie, il est avantageux d'affecter les étudiants embauchés dans le cadre d'un emploi d'été à des tâches cliniques plutôt que techniques. L'émission d'une directive ministérielle a facilité la délégation aux étudiants en pharmacie de tâches cliniques effectuées normalement par les pharmaciens. Les inquiétudes de l'équipe de pharmaciens face à la charge de travail supplémentaire et à la responsabilité professionnelle qui lui est associée nous amènent à réfléchir à la démarche à suivre pour déléguer des tâches cliniques aux étudiants.

Conclusion : À la lumière de la revue documentaire et de la situation locale, nous avons développé un plan détaillé de délégation afin de rendre l'expérience agréable et enrichissante. Ce plan sera appliqué à l'embauche d'étudiants en mai 2008. Cette démarche comprend quatre étapes : formation, observation, supervision, délégation.

Mots clés : délégation, étudiants en pharmacie, tâches cliniques

Introduction

Plusieurs professionnels de la santé ont recours au principe de délégation de tâches pour optimiser la prestation des soins en tenant compte des ressources et des compétences¹. Durant l'été, plusieurs hôpitaux embauchent des étudiants en pharmacie pour leur confier principalement des tâches techniques². Il serait bénéfique, tant pour l'étudiant que pour le département, de leur déléguer des activités cliniques visant à soutenir le pharmacien dans ses tâches. Les étudiants seraient ainsi exposés au rôle de pharmacien en hôpital, et un accroissement de l'intérêt pour la maîtrise en pratique pharmaceutique pourrait s'en suivre. L'objectif de cet article est de décrire une stratégie de délégation de tâches cliniques aux étudiants en pharmacie à appliquer à l'Hôpital Maisonneuve-Rosemont (HMR).

Description de la problématique

À l'HMR, les tâches attribuées aux étudiants en pharmacie sont presque exclusivement (80 %) de nature technique. Or il serait avantageux d'affecter les étudiants à des tâches

cliniques, pour pouvoir maintenir la prestation des soins pharmaceutiques habituels tout en libérant les pharmaciens¹. Une telle collaboration serait bénéfique pour tous : expérience professionnelle intéressante, promotion de la pratique hospitalière, renforcement de la perception du rôle des étudiants par l'équipe traitante, libération de « temps-pharmacien » pour le maintien de soins déjà implantés⁴. En juin 2007 et en janvier 2008, le ministère de la Santé et des Services Sociaux (MSSS) a publié une circulaire administrative indiquant qu'il était maintenant possible « d'embaucher du personnel professionnel temporaire en pharmacie [soit] du personnel étudiant universitaire en pharmacie (...) pour accomplir un travail de nature professionnelle, sans que le travail réalisé ne le soit dans le cadre d'un stage prévu au programme de formation universitaire »⁵. Bien qu'il ne s'agisse pas de la création d'un titre d'emploi dans le cadre d'ententes collectives, la mesure reconnaît la valeur de l'apport des étudiants en pharmacie et permet de les distinguer du personnel technique en leur offrant une rémunération compétitive et des tâches additionnelles.

Toutefois, l'approche du MSSS ne respecte pas les dispositions réglementaires actuelles. À la suite de cette annonce, l'équipe de gestion du département de pharmacie de l'HMR a réfléchi aux modalités d'embauche des étudiants en pharmacie pour le prochain été en tenant compte de cette circonstance opportune. Toutefois, certains pharmaciens ont exprimé des réserves quant à la responsabilité professionnelle associée à l'encadrement de ces étudiants, quant au temps à investir pour la mise en place de cette délégation/collaboration et compte tenu d'expériences antérieures décevantes relatives à certaines embauches⁶. Est-il légalement possible et opérationnellement faisable de déléguer des tâches cliniques à des étudiants en pharmacie ? Doit-on parler d'étudiant ou de stagiaire en pharmacie ?

Stéphanie Rochon, B.Pharm., est candidate à la maîtrise en pratique pharmaceutique à l'Hôpital Maisonneuve-Rosemont

Maryse Bernard, B.Pharm., est candidate à la maîtrise en pratique pharmaceutique à l'Hôpital Maisonneuve-Rosemont

Jude Goulet, B.Pharm., Pharm.D. est chef du département de pharmacie à l'Hôpital Maisonneuve-Rosemont

Résolution du problème

La délégation est définie comme étant une transmission ou un transfert de pouvoir, de compétence ou de responsabilité à quelqu'un¹. Certains ordres professionnels, notamment l'ordre des infirmières et infirmiers du Québec et l'ordre professionnel des inhalothérapeutes du Québec, ont adopté des règlements qui balisent la délégation de tâches aux étudiants travaillant à titre d'externes en dehors des stages^{7,8}. Ces règlements décrivent précisément qui peut agir à titre d'externe, les tâches pouvant être confiées, les secteurs cliniques où ils peuvent exercer et le degré de supervision nécessaire. En pharmacie, le concept de délégation ne s'applique pas à strictement parler, puisque la responsabilité civile et professionnelle incombe au pharmacien. L'assistant-technique jouit toutefois d'une protection en vertu de la couverture contractée par l'établissement de santé mais demeure sous l'autorité du pharmacien.

À la suite des modifications apportées à l'art. 31 de la *Loi sur la pharmacie*, en décembre 2007, le législateur a ajouté au concept de surveillance constante d'un pharmacien la possibilité de définir et de moduler cette surveillance dans le cadre d'un nouveau projet de règlement actuellement en discussion, soit le *Règlement sur les activités professionnelles pouvant être exercées par des personnes autres que des pharmaciens*. L'ordre des pharmaciens a amorcé des travaux préliminaires afin de rédiger ce projet de règlement qui pourrait préciser les personnes visées, par exemple le stagiaire en pharmacie, le candidat à l'exercice de la profession ou d'autres types de collaborateurs⁹. Il est encore trop tôt pour déterminer les principes directeurs de cette démarche de même que les activités réservées qui pourront être déléguées. Tiendra-t-on compte du degré d'avancement des études universitaires de l'étudiant en laissant au pharmacien « superviseur » le soin de juger de l'importance de la supervision requise. Le degré de supervision requis sera-t-il déterminé par une norme professionnelle plutôt que par une liste détaillée d'activités et de tâches inscrites dans le règlement lui-même. La supervision pourra-t-elle aussi, à certaines conditions, être confiée à un étudiant en pharmacie de second cycle (c.-à-d. M.Sc. en pratique pharmaceutique) ? Dans l'attente de l'adoption de ce règlement, que peut-on faire ? Bien que certains préconisent la prolongation du stage de 1^{er} cycle (p. ex. de 120 heures sur une année), l'encadrement législatif ne vise pas une telle extension. Le contexte actuel propose avec insistance que l'étudiant en pharmacie soit considéré comme stagiaire durant son stage de 1^{er} cycle et comme assistant-technique en pharmacie le reste de l'année, d'où la nécessité de modifier les règlements pour qu'une véritable délégation puisse lui être consentie. Mais que peut-on faire ?

Étant donné l'intérêt que portent les pharmaciens du département à la réalisation de ce projet, il apparaissait primordial d'obtenir leur avis. Un sondage a été effectué

auprès des pharmaciens de l'HMR afin de dresser un portrait de la situation locale. Sur l'ensemble des questionnaires distribués (40), 24 ont été remplis et retournés. Le questionnaire comprenait sept questions abordant les sujets suivants : l'utilité et l'impact de la collaboration d'un étudiant, les connaissances des étudiants, les obstacles à la délégation et les activités à déléguer. À la lumière de ces résultats, on remarque que les pharmaciens de l'HMR reconnaissent l'apport d'un étudiant, indépendamment qu'il soit en stage ou non, puisque 95 % des personnes sondées jugent qu'il serait utile d'avoir un étudiant dans leur secteur clinique en période estivale. Néanmoins, seulement 58 % des sondés croient que les étudiants ont une formation suffisante pour exercer des tâches cliniques de manière autonome, et la plupart de ceux-ci (71 %) précisent que leur réponse ne s'applique qu'à des étudiants terminant leur troisième année de baccalauréat. Pour remédier à ce problème, plusieurs pharmaciens ont suggéré l'idée d'une période de formation leur étant destinée en début d'été avant l'arrivée de l'étudiant au sein de l'équipe clinique. Les tâches cliniques qui pourraient être déléguées à des étudiants en pharmacie varient d'un pharmacien à l'autre et selon la complexité des secteurs cliniques sondés. Par exemple, les pharmaciens interrogés acceptaient unanimement de déléguer la réalisation des histoires médicamenteuses et, à 88 %, les conseils au congé du patient, incluant la planification des horaires d'administration. Plus de la moitié des sondés (58 %) croient qu'un étudiant adéquatement formé pourrait répondre aux appels téléphoniques destinés normalement au pharmacien en poste à la distribution afin de diriger les appels vers le pharmacien concerné ou de répondre lui-même aux questions après validation auprès du pharmacien. Par contre, les pharmaciens sont peu nombreux à vouloir déléguer les ajustements pharmacocinétiques d'antibiotiques (25 %) ou la gestion des prescriptions d'alimentation parentérales (21 %). Les principaux obstacles à la délégation identifiés par les pharmaciens sont le manque de temps, le faible impact de la délégation dans le secteur clinique, le peu de formation et d'intérêt de certains étudiants, la responsabilité professionnelle associée et la complexité des cas dans certains secteurs. À noter qu'au départ de l'étudiant, les tâches déléguées doivent à nouveau être entièrement assumées par le pharmacien en place. La collaboration des pharmaciens a permis d'identifier des pistes de solution pour résoudre le problème.

Tableau I : Les « 4 Rights » de la délégation

« Right task »	La tâche doit être appropriée et sans danger pour la délégation
« Right person »	La personne doit être qualifiée et compétente pour accomplir la tâche
« Right communication »	Une description claire et concise de la tâche, des objectifs et des attentes sont essentiels
« Right feedback »	Une évaluation de la performance doit être faite périodiquement

Afin de développer une stratégie de collaboration optimale pour notre centre, une revue de la documentation a été effectuée. Les quatre principes permettant une délégation efficace sont décrits au tableau I¹. Quelques programmes de formation rémunérée durant la période estivale sont également décrits^{2,4}. La description des tâches réservées aux étudiants s'étend de la réalisation de feuillets conseils jusqu'à des activités cliniques normalement effectuées par le pharmacien. Un programme développé en Alberta pourrait être applicable au Québec⁴. Ce programme comporte une approche en quatre étapes, soit formation, observation, validation, délégation, respectant les principes du tableau I. Les étudiants et les pharmaciens participant à ce projet rapportent la nécessité d'une période de formation, d'une exposition à un modèle de pratique et de rétroaction. Le développement d'une relation « mentor-protégé » est encouragé pour favoriser l'accomplissement professionnel, l'indépendance, la confiance en soi et le succès^{1,2}. Au terme du programme, les pharmaciens affirment que leur charge de travail avait diminué et qu'il était valorisant de voir l'étudiant progresser et devenir autonome sur le plan professionnel⁴. Un modèle structuré du même type pourrait inciter les pharmaciens de l'HMR à s'investir dans le projet, en sachant qu'un soutien leur est offert en début d'été, soit la période la plus exigeante pour ceux-ci.

Figure 1 : Modèle de délégation aux étudiants en pharmacie

Formation théorique (semaine 1) :

- Description détaillée des tâches à accomplir par l'étudiant
 - Copie écrite pour référence rapide
 - Attentes de l'étudiant
 - Rôle et attentes du pharmacien
- Lectures dirigées
 - Articles et lignes directrices
 - Outils de travail
 - Lecture de dossiers
- Logiciel(s) informatique(s)
- Discussions et réponses aux questions

Observation et orientation (semaine 2) :

- Jumelage avec le pharmacien
- Orientation dans le secteur clinique
- Observation du pharmacien, de modèles de pratique

Formation pratique (semaine 3) :

- Accomplir des tâches sous supervision constante
- Rétroaction constructive

Délégation complète (reste de l'été) :

- Accomplir seul les tâches
- Délégation ± complète selon le pharmacien

Après réflexion, plusieurs solutions ont été envisagées pour résoudre cette question. La première consiste à ne déléguer que des tâches nécessitant une révision à *posteriori* par les pairs, telles que les revues d'utilisation de médicaments². Cette pratique est déjà en place à l'HMR, et les étudiants embauchés à titre d'ATP accomplissent des projets de ce type. Une seconde solution consiste à jumeler un étudiant à un pharmacien qui lui confie des tâches selon son jugement, en respectant le cadre réglementaire (c.-à-d.

aucune activité réservée de la *Loi sur la pharmacie*). Cette option nécessite une charge de travail importante pour le pharmacien, qui doit assurer une surveillance constante et qui ne dispose d'aucun outil pour accélérer le transfert de connaissances. Peu de pharmaciens sont susceptibles d'envisager cette option qui peut s'avérer non rentable pour l'organisation⁴. Enfin, la troisième option est de mettre en place un plan structuré de délégation (figure 1), selon les modèles décrits dans la documentation et en tenant compte des changements réglementaires éventuels^{2,4}. Après discussion, ce plan ciblera les secteurs de médecine et d'hématologie/de greffe de moelle osseuse et permettra à l'étudiant de réaliser de façon autonome des historiques pharmaceutiques, des conseils au départ avec horaires d'administration des médicaments.

Conclusion

La délégation de tâches cliniques aux étudiants en pharmacie devrait contribuer à la promotion de la pratique hospitalière. À l'HMR, les tâches prioritairement déléguées seront la rédaction des histoires pharmaceutiques, les conseils et la planification des horaires d'administration de médicaments. Un plan structuré de délégation semble être la solution la plus appropriée à l'HMR. Il sera appliqué en mai 2008 lors de l'embauche de nouveaux étudiants.

Pour toute correspondance :

Jude Goulet
 Département de pharmacie
 Hôpital Maisonneuve-Rosemont
 5415, boul. de l'Assomption
 Montréal (Québec) H1T 2M4
 Téléphone : 514 252-3530
 Télécopieur : 514 252-3450
 Courriel : jgoulet.hmr@ssss.gouv.qc.ca

Références

1. Timm SE. Effectively delegating nursing activities in home care. *Home Healthcare Nurse* 2003;21:260-5.
2. Clark JS. Developing the future of pharmacy through health-system pharmacy internship programs. *Am J Health Syst Pharm* 2007;64:952-4.
3. Vaillant L. Les freins à la délégation. *Pharmactuel* 2007;40:187-8.
4. Ackman ML, Schindel TJ. Lessons learned: a pilot program to cultivate a clinical role for pharmacy students. *Can J Hosp Pharm* 2007;60:324-9.
5. Ministère de la Santé et des Services sociaux du Québec. Normes et pratiques de gestion, Circulaire 2007-017. [cité le 2007-06-06]; [http://msssa4.msss.gouv.qc.ca/fr/document/d26ngest.nsf/1f71b4b2831203278525656b0004f8bf/e7b211345d15e687852572f800641cca/\\$FILE/2007-017.pdf](http://msssa4.msss.gouv.qc.ca/fr/document/d26ngest.nsf/1f71b4b2831203278525656b0004f8bf/e7b211345d15e687852572f800641cca/$FILE/2007-017.pdf) (site visité le 9 janvier 2008).
6. Boucher F. Enquête sur la délégation des tâches en pharmacie d'établissement. *Pharmactuel* 2007;40:195-203.
7. Ordre des infirmières et infirmiers du Québec. Règlement sur les actes professionnels qui, suivant certaines conditions et modalités, peuvent être posés par une externe en soins infirmiers. *Gazette officielle du Québec* 2000;132:2678-80.
8. Ordre professionnel des inhalothérapeutes du Québec. Règlement sur les activités professionnelles qui peuvent être exercées par des externes en inhalothérapie. *Gazette officielle du Québec* 2004;136:3850-1.
9. Assemblée nationale du Québec. Projet de loi no 12. Loi modifiant le Code des professions et la Loi sur la pharmacie. Éditeur officiel du Québec; 2007.
10. Schrubbe KF. Mentorship: a critical component for professional growth and academic success. *J Dent Educ* 2004;68:324-8.

Abstract

Objective: This article describes a student-hiring strategy for the delegation of clinical tasks.

Context: Given the current shortage of staff, it is advantageous to assign clinical tasks rather than technical tasks to students hired for the summer. The emission of a ministerial directive has facilitated the delegation to students of clinical tasks normally undertaken by pharmacists. The consideration of which approach to adopt for the delegation of clinical tasks to students arises from concerns of pharmacists about the increased workload and the associated professional responsibility.

Conclusion: In light of the review of documents and of the local situation, we have developed a detailed plan for the delegation of tasks to ensure that the experience is both pleasant and rewarding. This plan will be applied when students are hired in May 2008. This approach consists of four steps: training, observation, supervision, and delegation.

Key words: delegation, pharmacy students, clinical tasks.

Supplément consacré à la gériatrie : automne 2008

Monsieur AG, 89 ans, rétabli d'un infarctus pour lequel il a été admis il y a cinq jours, demeure dans votre centre hospitalier en raison d'une évaluation gériatrique entreprise à la suite d'une détérioration récente de son autonomie fonctionnelle. En tant que spécialiste du médicament, vous êtes demandé en consultation afin de revoir sa médication. Vous vous questionnez à savoir quelles notions gériatriques doivent être incluses dans votre évaluation pharmacologique. De plus, faisant face à une polymédication, vous vous demandez quels médicaments pourraient être inappropriés. Cette situation vous est-elle familière ? En effet, le vieillissement croissant de la population affecte les patients hospitalisés tant dans les centres généraux que dans les centres plus spécialisés. L'utilisation judicieuse des médicaments, sans qu'ils portent préjudice à la personne âgée, est le fruit d'un équilibre difficile à atteindre. L'évaluation de la pharmacothérapie chez nos aînés doit inclure plusieurs grands principes gériatriques, entre autres, les risques inhérents aux profils pharmacologiques lourds, les changements physiopathologiques associés au vieillissement, qui modulent le devenir du médicament, les cascades médicamenteuses et les barrières cognitives et fonctionnelles à l'adhésion au traitement. Ces divers aspects des soins pharmaceutiques prodigués aux aînés seront abordés dans le supplément consacré au thème de

la gériatrie, qui sera publié à l'automne 2008. Lise Grenier y dressera un portrait global de la situation gériatrique au Québec et de la médication problématique pour cette population. Jacynthe Roy-Petit et collaborateurs répondront à la question : « L'utilisation de médicaments visant à prévenir les fractures ostéoporotiques en centre hospitalier de soins de longue durée est-elle pertinente pour tous les patients ? » Josée Bergeron et collaborateurs proposeront en outre, sous forme de questions, un processus d'évaluation de la pharmacothérapie fondé sur des principes gériatriques. La démarche sera illustrée à l'aide d'un cas de patient, qui met en évidence, notamment, la notion de médicaments potentiellement inappropriés. De plus, deux débats d'actualité en gériatrie figureront dans ce supplément. Le premier, concernant la charge anticholinergique, est écrit par Marie-Josée Boily. Quant à Louise Mallet, elle discutera d'un second débat portant sur l'évaluation de la fonction rénale en gériatrie : formule MDRD ou Cockcroft ? Je souhaite que la publication de ce supplément à l'automne pourra vous guider dans l'évaluation de la pharmacothérapie des patients âgés, comme dans le cas de monsieur AG.

Julie Méthot, M.Sc., Ph.D., est pharmacienne à l'Hôpital Laval et rédactrice en chef du Pharmactuel

L'analyse des modes de défaillance et de leurs effets : une méthode d'analyse proactive des risques en établissement de santé

Marie-Claude Poulin, Lucie Poirier

Résumé

Objectif : Permettre au pharmacien d'établissement de se familiariser avec l'analyse des modes de défaillance d'un système et de leurs effets et les principes de l'approche systémique.

Mise en contexte : La plupart des cas d'accidents trouvent leur origine dans des aspects systémiques. L'analyse des facteurs systémiques par opposition aux enquêtes sur la compétence des individus est devenue l'option de choix pour prévenir la récurrence d'un accident. De plus, les organismes de réglementation américains et canadiens conditionnent l'obtention de l'agrément à la réalisation de ce type d'analyse. L'analyse des modes de défaillances et de leurs effets est une méthode d'analyse prospective des processus à haut risque, basée sur l'étude des facteurs systémiques. Un modèle simplifié et adapté aux établissements de santé canadiens a été récemment développé par l'Institut pour l'utilisation sécuritaire des médicaments du Canada (ISMP Canada). Ce modèle comprend huit étapes qui sont décrites sommairement dans cet article. Il repose sur les objectifs suivants, soit la réduction de la fréquence des défaillances dans les processus, l'amélioration de leur détection et la diminution de la gravité des conséquences pour le patient lorsqu'une défaillance survient.

Conclusion : L'analyse des modes de défaillance dans un système et de leurs effets permet d'étudier avec minutie et rigueur les gestes posés au quotidien avant qu'un accident grave ne survienne. Les patients, les intervenants et l'organisation bénéficient tous de cette étude réalisée à différents niveaux. Pour le pharmacien, sa participation à une telle analyse lui permet d'exercer un leadership en matière d'utilisation sécuritaire des médicaments et d'améliorer la qualité et la sécurité des soins offerts aux patients.

Mots clés : Analyse prospective, analyse des modes de défaillance dans un système et de leurs effets, approche systémique, risques, sécurité des patients.

Introduction et mise en contexte

« Quand j'ai réalisé que j'étais responsable de l'accident [...] j'ai été anéanti. C'est le pire des cauchemars que de causer un préjudice à quelqu'un [...] Il était évident qu'un accident allait se produire un jour, la question restait à savoir sur qui [...] le sort a voulu que ce soit moi! »

C'est en ces termes que Dennis Dunn, pharmacien hospitalier, a décrit la journée où, il y a des années, il a distribué à quatre patients différents une forme de curare, nommée mivacurium, en croyant qu'il s'agissait de métronidazole IV. Les causes de cet accident résideraient dans l'absence de communication au moment de l'introduction du mivacurium sur la liste des médicaments de l'hôpital et dans la similitude des emballages de mivacurium et de métronidazole. De plus, les noms des médicaments étaient peu visibles sur les emballages. Deux patients sont décédés à la suite de cette méprise.

Comme M. Dunn, avez-vous déjà eu l'impression que vous pourriez être, vous aussi, victime d'un accident semblable ? Est-il nécessaire que des décès ou des situations désastreuses surviennent pour réfléchir à nos vulnérabilités ? L'article qui suit vous convaincra du mérite d'étudier un processus avant qu'un événement comme celui vécu par M. Dunn ne se produise.

Dans les hôpitaux, environ sept pour cent des patients admis présentent un risque d'accident pouvant entraîner un préjudice réel ou potentiellement grave¹. À cela s'ajoutent les autres types de défaillances déclarées (incidents et accidents), dont des événements sans conséquence apparente, pour le patient touché et des événements qui ont été constatés avant même que le patient ne soit touché. De ce point de vue, on peut comprendre que les défaillances font partie du quotidien. Les facteurs qui causent ces défaillances sont également connus. Il suffit de penser à la cadence de travail, à la fatigue, à la complexité du travail, aux multiples interruptions, à l'utilisation de technologies nouvelles sans que les utilisateurs aient reçu de formation spécifique, etc. L'identification des défaillances et des moyens de les prévenir est un élément central de l'analyse des modes de défaillance dans un système et de leurs effets (AMDE). Cette approche est utile au pharmacien, car il est régulièrement confronté à des processus complexes, notamment le circuit du médicament. De plus, avec la prise en compte des nouvelles exigences d'Agrément Canada concernant la réalisation d'une

Marie-Claude Poulin, B. Pharm., M.Sc., MBA, Chef de projet, ISMP Canada et coordonnatrice à la gestion des risques et de la qualité – aspects professionnels, CHUM

Lucie Poirier, inh, formatrice, ISMP Canada et conseillère en gestion des risques, CHUM

analyse prospective, le pharmacien est un intervenant de choix pour mener une AMDE sur l'utilisation d'un médicament de niveau d'alerte élevé ou d'un processus lié à la pratique pharmaceutique pouvant causer de graves préjudices aux patients.

Description de l'approche et discussion

L'AMDE est un processus qui a été développé par l'armée américaine et qui est largement utilisé dans des industries nécessitant d'importantes mesures de sécurité, telles que l'énergie nucléaire, la pétrochimie, l'aéronautique, etc. Elle a été adaptée au milieu de la santé par les hôpitaux des vétérans américains (Veteran Affairs) et, plus récemment, une adaptation canadienne a été développée par l'Institut pour l'utilisation sécuritaire des médicaments du Canada (ISMP Canada). L'ISMP Canada est un organisme indépendant, sans but lucratif, voué à la promotion de l'utilisation sécuritaire des médicaments. Le modèle proposé par l'ISMP Canada repose sur les objectifs suivants : la réduction de la fréquence des défaillances dans les processus, l'amélioration de leur détection et la diminution de la gravité des conséquences pour le patient lorsqu'une défaillance survient. Cette méthode d'analyse cible les défaillances potentielles des systèmes qui soutiennent normalement les individus dans leur travail. Signalons qu'il n'est pas nécessaire qu'un accident ou qu'un événement indésirable évitable survienne pour entreprendre une AMDE, d'où sa désignation d'analyse prospective ou proactive.

Pour bien comprendre la pertinence de l'AMDE, il faut se référer à James Reason², qui met en évidence le fait que toute personne, même le professionnel le plus expérimenté, peut être impliquée dans un événement indésirable évitable. Il mentionne aussi que les accidents résultent souvent d'une séquence d'événements qui tendent à se produire, peu importe les personnes impliquées. On associe cette approche à l'approche systémique par opposition à l'approche individuelle.

Finalement, il insiste sur l'importance d'adapter la tâche à l'individu et non l'inverse³. Cette façon de penser, relativement nouvelle en santé, existe depuis longtemps en ingénierie, en particulier dans le secteur de l'aéronautique, où l'AMDE y est pratiquée depuis les années 1960³.

Lorsqu'un accident grave survient, les professionnels de la santé impliqués se sentent souvent démunis et parfois accusés de négligence professionnelle alors que, dans bien des cas, la défaillance en question est survenue à plusieurs reprises et par chance ou grâce à la vigilance d'un collègue, elle n'a pas abouti à un préjudice grave pour le patient. Or nous savons maintenant que la plupart (85 %) des causes observées lors d'accidents trouvent leur origine dans des aspects systémiques et que seuls 15 % proviennent de facteurs strictement individuels⁴. Il est donc impératif de s'en remettre à l'étude de facteurs systémiques pour éviter la récurrence d'un accident plutôt qu'à une enquête sur les compétences de l'individu impliqué.

L'AMDE s'appuie sur les principes de l'approche systémique. Lorsque nous réalisons une AMDE, nous cherchons à répondre aux questions suivantes : Quelles sont les défaillances possibles ? Pourquoi surviennent-elles ? Quels en sont les effets potentiels ? Comment rendre le processus plus sécuritaire ? Une équipe multidisciplinaire doit répondre à ces questions dans le but d'améliorer de façon concrète la prestation sécuritaire des soins.

La recherche de processus plus sécuritaires est nécessaire pour réduire les risques et prévenir les événements indésirables évitables. C'est d'ailleurs pour cette raison que des organismes responsables d'agrément les établissements de santé, dont la Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organizations (JCAHO) des États-Unis ou Agrément Canada, exigent la réalisation d'analyses prospectives, telles que l'AMDE.

C'est dans l'objectif d'appliquer une méthode simple que l'ISMP Canada, en collaboration avec des experts canadiens et américains, a développé ce modèle d'AMDE⁵. Il comprend huit étapes :

Tableau I : *Étapes de l'analyse des modes de défaillance d'un système et de leurs effets*⁵

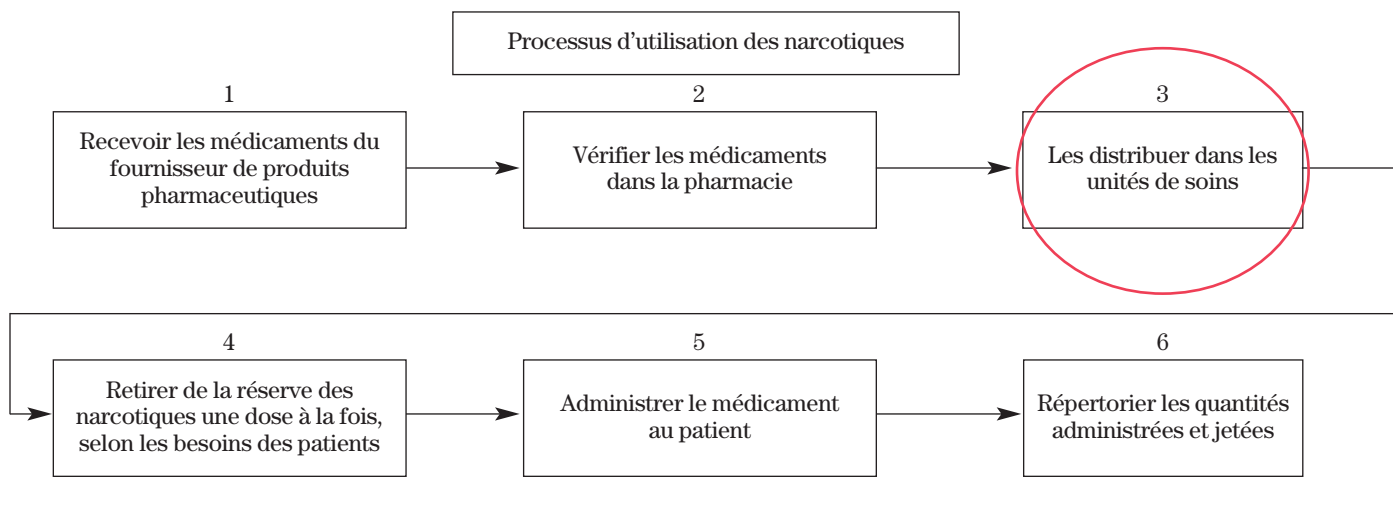
ÉTAPE 1	Choisir un processus à haut risque et former l'équipe
ÉTAPE 2	Cartographier le processus
ÉTAPE 3	Remue-méninges sur les modes de défaillance possibles et leurs effets
ÉTAPE 4	Identifier les causes des modes de défaillance
ÉTAPE 5	Classer les modes de défaillance par priorité
ÉTAPE 6	Revoir la conception du processus
ÉTAPE 7	Analyser et essayer le nouveau processus
ÉTAPE 8	Mettre en œuvre et faire le suivi du processus transformé

Étape 1 : Choisir un processus à haut risque et former l'équipe

Il s'agit de choisir un processus pour lequel une défaillance est susceptible de porter un préjudice important au patient ou un processus complexe nécessitant des interactions fréquentes, par exemple, la préparation de médicaments de niveau d'alerte élevé (insuline, héparine ou l'élaboration du profil pharmaceutique).

Ensuite, on procède à la formation d'une équipe multidisciplinaire, qui comprend des personnes participant directement au processus étudié (médecins, infirmières, préposés, assistants-techniques, etc.), des personnes qui peuvent évaluer et soutenir la mise en œuvre des changements identifiés (cadre, représentant de la haute direction, chef de département), un expert en AMDE (gestionnaire des risques ou de la qualité) et des consultants au besoin.

Figure 1 : Exemple de cartographie d'un processus d'utilisation des narcotiques



2^e étape : Cartographier le processus

La visualisation facilite la compréhension. La cartographie permet de clarifier les enchaînements entre les activités du processus étudié. Elle permet également d'identifier les zones grises d'un processus pourtant connu de tous, mais appliqué de façon différente.

Lorsqu'il s'agit de processus complexes, il est souvent plus facile d'analyser une étape à la fois, ou d'analyser uniquement l'étape qui semble problématique. Il faut alors restreindre autant que possible le processus à analyser et se limiter à l'étude d'un sous-processus.

Voici un exemple d'étude de processus : l'utilisation d'un médicament « X » dans une unité de soins. Comme il s'agit d'un processus vaste, il faudra choisir d'analyser une seule étape en détail, par exemple, la distribution telle qu'elle est illustrée à la figure 1. Parfois, il faudra restreindre davantage, par exemple, revoir un sous-processus d'un secteur donné (la distribution des médicaments aux soins intensifs durant la fin de semaine).

3^e étape : Remue-méninges sur les modes de défaillance possibles et leurs effets

Les membres de l'équipe discutent librement de ce qui peut sembler problématique, des défaillances potentielles sur le plan des facteurs humains, des fournitures médicales, des équipements, des méthodes utilisées et de l'environnement de travail. L'expérience de chacun, la recension des écrits et d'autres sources d'information peuvent aussi être utilisées pour alimenter la réflexion. À cette étape, on évalue aussi les conséquences d'une défaillance pour le patient.

4^e étape : Identifier les causes des modes de défaillance

Les membres de l'équipe se posent la question suivante : Pourquoi une telle défaillance peut-elle survenir ? Il est important de mettre l'accent sur les systèmes et les processus plutôt que sur les individus. Il peut exister plusieurs causes pour un mode de défaillance.

5^e étape : Classifier les modes de défaillance par degré de gravité

À cette étape, on procède en équipe à l'estimation du risque entraîné par la défaillance, c'est-à-dire :

- 1) Évaluer la gravité de l'effet de chacun des modes de défaillance potentiels identifiés ;
- 2) Déterminer la fréquence ou la probabilité de chacun des modes de défaillance potentiels identifiés ;
- 3) Évaluer la détectabilité, c'est-à-dire la possibilité de constater une défaillance AVANT qu'elle ne survienne.

6^e étape : Revoir la conception du processus

La révision du processus doit permettre d'atténuer les préjudices causés aux patients, de réduire ou d'éliminer les défaillances possibles ou d'augmenter la détectabilité des défaillances. Par exemple, en ajoutant une étape de vérification, on peut augmenter la détectabilité, mais d'autres défaillances pourront se produire à cause de l'ajout d'une étape au processus.

7^e étape : Analyser et essayer le nouveau processus

On tente d'estimer les risques inhérents au nouveau processus au moyen d'une simulation, et on procède à un essai

pilote dans un secteur représentatif, lorsque cela est possible.

8^e étape : Mettre en œuvre et faire le suivi du processus transformé

Les membres de l'équipe définissent le nouveau processus ainsi que les mesures des résultats. Cette étape inclut également la communication des raisons des changements apportés et la mise en commun des résultats.

Il existe plusieurs modèles d'analyse prospective, mais l'AMDE a l'avantage d'avoir été simplifiée et de disposer d'un contenu de formation et d'outils de travail en français. Vous pouvez trouver davantage d'informations sur ce modèle et sur d'autres modèles en visitant les sites suivants : www.ismp-canada.org⁶, www.ihl.org⁷ et www.va.gov/NCPS/⁸.

Conclusion

Si vous êtes appelés à participer à une AMDE, rappelez-vous qu'il est beaucoup plus facile d'analyser un événement avant qu'il ne survienne. De plus, gardez à l'esprit le fait que les retombées d'une AMDE sont multiples :

- **pour les patients** : l'AMDE contribue à l'amélioration de la prestation sécuritaire des soins ;
- **pour les intervenants** : elle améliore la communication entre les membres de l'équipe et réduit la probabilité d'être impliqué dans un événement tragique ;
- **pour l'organisation et le service ou département concernés** : cet exercice contribue à créer une culture de la sécurité.

Pour toute correspondance :
Marie-Claude Poulin
ISMP Canada
3840, rue Saint-Urbain, pavillon Olier, porte 2-117
Montréal (Québec) H2W 1T8
Téléphone: 514 890-8112
Télécopieur: 514 412-7244

Références

1. ISMP Canada. Au delà du blâme. Montréal : 2008. Version avec sous-titres français de Beyond Blame produit par Bridge Medical. Solana Beach, CA;1997. DVD distribué par l'ISMP Canada, Toronto, Ontario.
2. Reason J. Managing the risks of Organizational Accidents. Burlington, VT: Ashgate Publishing Company;2005. 252 p.

3. Mc Dermot RE, Mikulak RJ, Beaugard MR. The basics of FMEA. Portland, OR: Productivity Inc;2006. 75 p.
4. Ministère de la santé et des services sociaux du Québec. Les accidents évitables dans la prestation de soins de santé. La gestion des risques, une priorité pour le réseau. Rapport du comité ministériel. Direction des communications du ministère de la Santé et des Services sociaux. Québec;2001. 130 p.
5. Institute for safe medication practices Canada. Failure Modes and Effects Analysis (FMEA). Proactively identifying risk in health care (Document de formation) 1^{re} éd.Toronto;2007. 28 p.
6. L'Institut pour l'utilisation sécuritaire des médicaments du Canada. www.ismp-canada.org. (site visité le 28 mai 2008)
7. Institute for healthcare improvement. www.ihl.org. (site visité le 28 mai 2008)
8. NCPS VA National Center for Patient Safety. www.va.gov/NCPS/. (site visité le 28 mai 2008)

Abstract

Objective: To allow the hospital pharmacist to become familiar with failure mode and effects analysis, and with systems approach principles.

Context: Most accidents involve factors related to systems. The analysis of systemic factors as opposed to inquiries into the competence of individuals has become the best practice in preventing accident recurrence. In addition, American and Canadian regulatory bodies make this type of analysis a condition for obtaining accreditation. Failure-mode and effects analysis is a prospective analysis of high-risk processes based on the study of systemic factors. A simplified model adapted to Canadian healthcare establishments was recently developed by the Institute for Safe Medication Practices Canada (ISMP Canada). The model consists of eight steps that are succinctly described in this article. The model has the following objectives: a reduction in the frequency of process failures and improvement in their detection; and a reduction in the severity of patient consequences after a process failure.

Conclusion: Failure mode and effects analysis enables the meticulous and rigorous study of daily activities before a serious accident occurs. Patients, caregivers, and the healthcare organization itself benefit from such an approach on several levels. The pharmacist's participation in such an analysis enables him/her to show leadership in safe medication use and to improve the quality and safety of patient care.

Key words: prospective analysis, failure mode and effects analysis, systemic approach, risk, patient safety.

Quelle est la place de l'azithromycine dans le traitement de la fibrose kystique ?

Christian Héroux

Exposé de la question

La fibrose kystique (FK) est une maladie génétique complexe pour laquelle il existe une multitude d'options thérapeutiques. La composante respiratoire de la maladie, responsable du décès de la majorité des patients, implique un processus tant bactérien qu'inflammatoire. Depuis la fin des années 1990, l'azithromycine a fait l'objet de nombreuses publications et sa popularité en prise continue est grandissante chez les patients atteints de FK. Mais qu'en est-il de son efficacité ? Où la positionner dans l'algorithme de traitement ? Est-elle aussi sûre qu'on le croit ?

Réponse à la question

L'azithromycine, un anti-inflammatoire ?

Ce qui rend l'azithromycine particulièrement intéressante dans le traitement de la FK est son action antibactérienne autant qu'anti-inflammatoire sur la maladie pulmonaire. Parmi les mécanismes d'action proposés, on note la suppression de la sécrétion de certaines cytokines pro-inflammatoires, la diminution de la synthèse et de la production de mucus, l'induction de l'apoptose des cellules inflammatoires, la réduction de la sécrétion de chlore et d'eau à travers la muqueuse respiratoire et l'inhibition de l'apparition de souches muqueuses de *Pseudomonas aeruginosa* (PA). Rappelons que l'azithromycine n'exerce pas d'effet antibactérien direct contre le PA¹.

Sur quelles données d'efficacité s'appuie son utilisation ?

À ce jour, quatre études à répartition aléatoire, menées en double aveugle contre placebo, ont été réalisées sur l'azithromycine auprès de patients atteints de FK^{2,5}. Wolter et coll. ont étudié l'effet de l'azithromycine 250 mg die pendant trois mois sur 60 adultes pour la plupart colonisés par le PA. Ils concluent à un maintien du volume expiratoire maximal seconde (VEMS) comparativement à une détérioration dans le groupe placebo. Ils notent aussi une réduction du nombre de traitements antibiotiques et une amélioration de la qualité de vie². L'étude d'Equi et coll. a employé une dose quotidienne de 500 mg (250 mg si ≤ 40 kg) ou un placebo pendant une période de six mois. Ensuite, le traitement a été suspendu pendant deux mois puis les traitements ont été inversés pendant six mois additionnels. Cette étude a enrôlé 41 patients d'un âge médian de 13,8 ans, dont environ la moitié étaient colonisés par le PA. Chacune des deux phases de traitement a permis d'observer une amélioration significative de 5,4 % du VEMS comparativement au placebo. On n'a noté cependant aucu-

ne différence entre les deux groupes quant au nombre d'exacerbations, à la fréquence d'utilisation d'antibiotiques intraveineux et à la qualité de vie³.

Dans une étude de plus grande envergure, Saiman et coll. ont observé les effets de l'administration d'azithromycine pendant six mois à 185 patients âgés d'au moins 6 ans, tous colonisés par le PA, à des doses de 500 mg, trois fois par semaine (250 mg/dose si < 40 kg). Le VEMS des patients sous azithromycine a augmenté de 4,4 % comparativement à une régression de 1,8 % de ceux sous placebo ($p = 0,001$). On a aussi noté une diminution des exacerbations et des hospitalisations ainsi qu'un effet positif sur le poids et la qualité de vie des patients⁴. Une analyse *post hoc* révèle que peu importe le taux d'amélioration du VEMS (≥ 5 % vs < 5 %), les bienfaits sont statistiquement significatifs au point de vue de la réduction des exacerbations. De plus, les patients présentant une maladie plus grave au début de l'étude (VEMS < 60 % de la valeur prédite, utilisateurs de tobramycine ou de dornase alpha en nébulisation) ont vu leur nombre d'exacerbations réduit davantage que ceux souffrant d'une maladie moins grave⁶.

Finalement, l'étude de Clement et coll. a enrôlé, pendant 12 mois, 82 patients âgés de 6 à 21 ans, dont plus de 75 % n'étaient pas colonisés par le PA. Ils ont reçu des doses identiques à celles employées par Saiman et coll. Contrairement aux trois études précédentes, on n'a noté aucun effet bénéfique sur le VEMS, ni sur la qualité de vie. La fréquence des exacerbations a par contre été réduite de moitié (1,5 vs 3,0 ; $p < 0,005$)⁵.

L'emploi de cet antibiotique en continu est-il sûr ?

Lazithromycine est très bien tolérée, les effets indésirables les plus fréquents étant les nausées et les troubles intestinaux^{2,5}. Une des préoccupations importantes est celle de l'impact d'une antibiothérapie chronique sur l'émergence de résistances bactériennes. Une étude rétrospective menée sur 155 patients atteints de FK et traités à l'azithromycine pour une durée médiane de 397 jours a démontré une augmentation des taux de résistance du *Staphylococcus aureus* à l'érythromycine (7 % vs 54 %) et de l'*Haemophilus influenzae* à la clarithromycine (4 % vs

Christian Héroux, B.Pharm, M.Sc., pharmacien au CHUL du Centre hospitalier universitaire de Québec

38 %) après le début du traitement⁷. Une deuxième étude menée sur 100 enfants atteints de FK, et dont 50 % étaient initialement colonisés par le *S. aureus*, rapporte un taux de résistance du *S. aureus* de 10 % avant l'ajout d'azithromycine contre 83 %, 97 % et 100 % après un, deux et trois ans respectivement de traitement en continu. On n'a observé aucune relation entre la présence de résistance et le VEMS des patients⁸. Finalement, mentionnons qu'on devrait éviter l'administration d'azithromycine aux patients porteurs de mycobactéries atypiques afin de prévenir le développement de résistances bactériennes aux macrolides, principale option de traitement contre ces pathogènes⁹.

Comment doit-on positionner ce traitement parmi les options thérapeutiques disponibles ?

Malgré la faible taille et les devis hétérogènes des d'études réalisées, la Cystic Fibrosis Foundation (CFF) recommande l'utilisation de l'azithromycine pour des patients âgés d'au moins six ans, et colonisés par le PA⁹. Il importe de noter que cette recommandation ne tient pas compte de l'étude de Clément et coll. qui rapporte des bienfaits dans une population majoritairement non colonisée par le PA⁵. La CFF soulève aussi certaines questions restées sans réponses, comme la durée de traitement optimale et l'ordre d'introduction des différentes thérapies disponibles⁹. Selon certains auteurs, les bienfaits, notamment quant à l'amélioration du VEMS, sont comparables à ceux que procurent la dornase alpha, thérapie dont la place est bien établie dans le traitement de la FK^{3,4}. Notons aussi que les bienfaits peuvent n'apparaître qu'après quatre mois d'utilisation de l'azithromycine et qu'ils disparaissent un mois déjà après l'arrêt de la médication^{3,4}. Les doses les plus souvent prescrites en clinique sont celles utilisées dans les études de Saiman et Clément, soit 500 ou 250 mg trois fois par semaine selon que le poids est supérieur ou non à 40 kg^{4,5}.

Conclusion

L'azithromycine est intéressante dans le traitement de la FK : elle est bien tolérée, offre des bienfaits significatifs et

surtout, sa facilité d'administration se compare avantageusement à celle de la dornase alpha en nébulisation, pour des bienfaits comparables. Toutefois, plusieurs inconnues demeurent : la durée de traitement optimale, l'impact clinique des résistances bactériennes et les bienfaits pour différentes populations, comme les jeunes enfants, les patients non colonisés par le PA et ceux porteurs du complexe *Burkholderia cepacia*.

Pour toute correspondance :

Christian Héroux

Département de pharmacie

Centre hospitalier universitaire de Québec

CHUL

2705, boul. Laurier, local 318

Québec (Québec) G1V 4G2

Téléphone : 418 654-2200

Télécopieur : 418 654-2201

Courriel : christian.heroux@chuq.qc.ca

Références

1. Shinkai M, Henke MO, Rubin BK. Macrolide antibiotics as immunomodulatory medications: Proposed mechanisms of action. *Pharmacol Ther* 2008;117:393-405.
2. Wolter J, Seeny S, Bell S, Bowler S, Masel P, McCormack J. Effect of long term treatment with azithromycin on disease parameters in cystic fibrosis: a randomised trial. *Thorax* 2002;57:212-6.
3. Equi A, Balfour-Lynn IM, Bush A, Rosenthal M. Long term azithromycin in children with cystic fibrosis: a randomised, placebo-controlled crossover trial. *Lancet* 2002;360:978-84.
4. Saiman L, Marshall BC, Mayer-Hamblett N, Burns JL, Quittner AL, Cibene DA et coll. Azithromycin in patients with cystic fibrosis chronically infected with *Pseudomonas aeruginosa*: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003;290:1749-56.
5. Clement A, Tamalet A, Leroux E, Ravilly S, Fauroux B, Jais JP. Long term effects of azithromycin in patients with cystic fibrosis: A double blind, placebo controlled trial. *Thorax* 2006;61:895-902.
6. Saiman L, Mayer-Hamblett N, Campbell P, Marshall BC. Heterogeneity of treatment response to azithromycin in patients with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:1008-12.
7. Phaff SJ, Tiddens HA, Verbrugh HA, Ott A. Macrolide resistance of *Staphylococcus aureus* and *Haemophilus* species associated with long-term azithromycin use in cystic fibrosis. *J Antimicrob Chemother* 2006;57:741-6.
8. Trammer-Stranders GA, Wolfs TF, Fleer A, Kimpen JL, van der Ent CK. Maintenance azithromycin treatment in pediatric patients with cystic fibrosis: long-term outcomes related to macrolide resistance and pulmonary function. *Pediatr Infect Dis J* 2007;26:8-12.
9. Flume PA, O'Sullivan BP, Robinson KA, Goss CH, Mogayzel PJ Jr, Willey-Courand DB et coll. Cystic fibrosis pulmonary guidelines: chronic medications for maintenance of lung health. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176:957-69.