

***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

Le bonheur de publier

Jean-François Bussières, Denis Lebel

Pourquoi publier? Pourquoi fournir cet effort? Quel est l'impact réel de ce geste? Ceux qui aiment bouquiner seront passionnés par l'ouvrage de Jérôme Duhamel chez Albin Michel, *La passion des livres – quand les écrivains parlent de la littérature, de l'art d'écrire et de la lecture*¹! Recommandé à qui aime s'arrêter sur une variété de propos, de citations et de réflexions autour du thème de l'écriture. Nous reprenons quelques citations de ces auteurs afin de mieux cerner le bonheur de publier.

Louis Aragon écrivait : « Je crois encore qu'on pense à partir de ce qu'on écrit et pas le contraire ». Pour sa part, Viviane Forrester écrivait : « Écrire, ce n'est pas commenter ce que l'on croit savoir, mais chercher ce qu'on ne sait pas encore et ce que parler veut dire ». Le récit de ses lectures, de ses expériences, de ses bons coups et de ses échecs contribue plus qu'on le pense à la pensée critique, à la réflexion, à l'analyse comparative. Combien de fois la rédaction d'un manuscrit visant à décrire un projet en pharmacie nous a-t-elle obligés à repenser notre méthode, notre analyse, notre conclusion et l'application pratique de notre démarche. Julien Green rappelait que « [l]'enfant dicte et l'homme écrit ». Lorsqu'on commence sa carrière, il est plus facile de dénoncer ce qui nous déplaît, de décrire ce qui brime notre liberté professionnelle ou notre opinion scientifique; avec plus d'expérience et de recul, il est tentant et certainement souhaitable de mettre par écrit ses opinions. Robert Sabatier disait : « Écrire moins pour laisser des traces que pour en retrouver ».

Les pharmaciens publient peu, compte tenu des nombreuses obligations professionnelles, du quotidien, du manque de soutien, du stress de la page blanche, de l'impact sous-estimé de laisser des traces. Les données du *Rapport canadien sur la pharmacie hospitalière 1999-2000* révélaient que les pharmaciens d'un département de pharmacie type (c.-à-d. établissement d'environ 300 lits) publiaient en moyenne 2,4 articles avec révision par les pairs par année au Canada contre 2,96 au Québec. Pas si mal, direz-vous, mais bien peu quand on pense que cet établissement type compte en moyenne 14 pharmaciens². En fait, il existe au Québec une variété d'initiatives, de projets, de résultats, d'opinions capables d'alimenter une édition mensuelle du *Pharmactuel*. Pourtant, la réalité est encore tout autre; les responsables de chronique travaillent d'arrache-pied à dénicher des auteurs et à convaincre du bonheur et de l'importance de publier.

Outre le désir de partager leur expertise, il est important pour certains d'avoir un impact en publiant.

On peut mesurer cet impact de diverses façons. Mise à part la qualité du manuscrit, qui est préalable pour intéresser un lectorat, l'article publié doit rejoindre son public cible. Publier au Québec assure généralement à ses auteurs qu'un nombre important de leurs collègues remarqueront la publication. L'auteur sera souvent consulté par ses collègues en lien avec le contenu de sa publication. On peut aussi mesurer l'impact par des sondages et par les statistiques d'accès Web³. Le *Pharmactuel* est disponible en ligne (c.-à-d. gratuitement sur le Web) depuis 2002 et le site du journal offre des archives complètes depuis janvier 2000. Un profil de la navigation nous indique que le site jouit d'un achalandage important. À titre d'exemple, les 87 articles publiés depuis janvier 2002 ont été consultés sur Internet plus de 14 940 fois. Certains articles ont été consultés jusqu'à 400 fois. De plus, les statistiques indiquent que le lectorat n'est plus uniquement québécois.

Mis à la part le bonheur de publier et d'être lu, on peut aussi s'intéresser à la mesure de l'impact d'une façon plus objective. Dès 1966, Garfield a développé le concept de facteur d'impact (*Impact factor*) afin d'aider à classer les périodiques scientifiques^{4,5}. Ce système, encore en vigueur et repris notamment par le *Journal Citation Report* alimente toujours la controverse parmi la communauté médicale et pharmaceutique, et beaucoup de chercheurs et de cliniciens vont soumettre un article à un journal en fonction du facteur d'impact de celui-ci (p. ex. *Nature* détient un facteur élevé calculé à 29 491 en 1999; suivent notamment *New Eng J Med* (28 857), *JAMA* (11 435), *Drugs* (5 368), *BMJ* (5 143) *Pharmacotherapy* (1 924), *Ann Pharmacother* (1 796), *Am J Health Syst Pharm* (1 305). Ceci dit, aucune revue pharmaceutique canadienne n'est à ce jour indexée dans Medline ni ne détient de facteur d'impact documenté⁶. On doit toutefois souligner que le Journal canadien de la pharmacie hospitalière procède actuellement à une demande d'indexation par Medline.

Plus que jamais, le *Pharmactuel* aspire à contribuer au développement de la pratique pharmaceutique québécoise. Dans sa réflexion visant à stimuler le goût d'écrire, à documenter la pratique québécoise, à démontrer l'impact du pharmacien, à recenser les meilleures évidences tant cliniques qu'administratives observées dans le contexte plus local, le *Pharmactuel* poursuit son développement. Il est indexé par l'*International Pharmaceutical Abstract (IPA)* sur une base régulière depuis trois ans⁷. Malheureusement, peu de pharmaciens consultent cette banque de données

complémentaire au Medline et qui s'intéresse particulièrement à tout ce qui est publié dans les revues pharmaceutiques nord-américaines et d'ailleurs. À titre d'exemple, un membre de l'American Society of Health System Pharmacist peut acheter un forfait de 100 recherches (hits) pour environ 120 \$ CAD. On peut consulter un exemple gratuitement sur le Web avec une recherche partielle⁸. Pour sa part, le comité de rédaction du *Pharmactuel* poursuit ses démarches afin d'obtenir éventuellement une reconnaissance et une indexation dans la National Library of Medicine (*Medline/Pubmed*). Le comité de rédaction a revu ses recommandations aux auteurs afin de préciser ses attentes.

Blaise Pascal disait : « Savoir bien écrire, c'est savoir bien penser ». Puisse ce plaidoyer en faveur du bonheur de publier vous donner le goût de laisser des traces afin de témoigner de la qualité de la pratique pharmaceutique hospitalière québécoise.

Références

1. Duhamel J. La passion des livres – quand les écrivains parlent de la littérature, de l'art d'écrire et de la lecture. Paris : Albin Michel; 2003.
2. Rapport canadien sur la pharmacie hospitalière 1999-2000. http://www.lillyhospitalreport.org/hpc2/content/rep_2000_11F.asp (site visité le 13 février 2004).
3. Boulet F. Le *Pharmactuel* : une revue à notre image ! *Pharmactuel* 2003;36 (3):125-26. <http://www.pharmactuel.com/sommaires/200303ed.pdf> (site visité le 22 février 2004).
4. Garfield E. How can impact factors be improved? *BMJ* 1966; 313: 413-5.
5. Garfield E. Journal impact factor : a brief review. *CMAJ* 1999; 161(8): 979-80.
6. Science Edition Journal Rankings Sorted by Impact Factor. Journal Citation Reports (JCR) on CD-ROM; 1999.
7. Bussières JF, Lamarre P. Point de mire sur la banque de données International Pharmaceutical Abstract. *Québec Pharmacie* 1998;45 (7). <http://www.quebecpharmacie.org/Archives/juill98.htm> (site visité le 22 février 2004).
8. Pharmsearch from IPA
-<http://www.ashp.org/IPA/pricing.cfm?cfid=152245&CFToken=66818097>
(site visité le 13 février 2004).

Module de formation continue du *Pharmactuel*

Le *Pharmactuel* offre maintenant un module de formation continue accessible aux **membres actifs et aux membres associés de l'A.P.E.S. de même qu'aux résidents en pharmacie**. Les chroniques suivantes ont été ciblées pour l'élaboration des 10 questions :  valuation critique, Recherche, Pharmacothérapie, En direct de l'unité et Au centre de l'information.

Pour avoir accès au module de formation continue et répondre aux questions, vous devez vous rendre sur le site du *Pharmactuel* et cliquer sur l'encadré qui annonce le module. Par la suite, vous n'avez qu'à suivre les étapes proposées. Vous pouvez également accéder au module par le site de l'A.P.E.S. www.apesquebe.org, sous l'onglet « formation continue ».

Les membres actifs devront obligatoirement répondre en ligne au questionnaire de formation continue. Aucun formulaire transmis par télécopie ne sera accepté.

Les résidents en pharmacie et les membres associés de l'A.P.E.S. pourront demander un formulaire de réponse par courriel.

Trois étapes faciles à suivre

1. Accéder au site du *Pharmactuel* : www.pharmactuel.com
2. Cliquer sur l'encadré « formation continue ».
3. Sélectionner le questionnaire du *Pharmactuel* et suivre les étapes proposées.

Efficacité d'un programme de soins pharmaceutiques chez des patients asthmatiques ou atteints de MPOC

Marie-France Beauchesne, Stéphanie Quennery, Jean-Michel Boileau

Titre de l'article : Effectiveness of Pharmacist Care for Patients with Reactive Airways Disease. JAMA 2002;288:1594-1602.

Auteurs : Weinberger M, Murray MD, Marrero DG, Brewer N, Lykens M, Harris LE, Seshadri R, Caffrey H, Roesner JF, Smith F, Newell AJ, Collins JC, McDonald CJ, Tierney WM.

Commanditaires : "Agency for Healthcare Research and Quality, and The Health Services Research and Development Service, Department of Veterans Affairs".

Cadre de l'étude : Cette étude a été menée dans 36 pharmacies communautaires de la même bannière à Indianapolis (É-U) dans le but d'évaluer l'efficacité d'un programme de soins pharmaceutiques pour des personnes adultes asthmatiques ou atteintes de maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC). Au total, 14 195 sujets potentiellement admissibles ont été identifiés et invités à participer à l'étude par le biais d'un envoi postal. Parmi ceux-ci, 2 951 sujets ont démontré un intérêt pour y participer et 1 113 (660 asthmatiques et 453 ayant une MPOC) ont été enrôlés dans l'étude entre juillet 1998 et décembre 1999.

Devis : Il s'agit d'une étude randomisée et contrôlée. Les 36 pharmacies participantes ont été divisées en 12 groupes de trois (triplets); dans chaque triplet, les pharmacies étaient rapprochées géographiquement pour prendre en considération le statut socioéconomique des sujets et l'achalandage. Chaque pharmacie du triplet a été randomisée de façon aléatoire à l'un des trois groupes étudiés en parallèle, soit : 1) groupe soins pharmaceutiques (n = 447); 2) groupe contrôle avec suivi du débit expiratoire de pointe (DEP) (n = 363); 3) groupe contrôle de soins usuels (n = 303). Le suivi des sujets s'est déroulé sur une période de 12 mois, une entrevue face à face a été effectuée au temps 0 (entrée à l'étude), à 6 mois et à 12 mois. De plus, une entrevue téléphonique a eu lieu chaque mois au cours de l'étude pour effectuer la collecte de données.

Objectif de l'étude : Patients

Les sujets admissibles devaient répondre à sept critères d'inclusion, soit : 1) avoir reçu, au cours des quatre mois précédant l'entrée dans l'étude, au moins une prescription de méthylxanthines, de corticostéroïdes inhalés, de sympathomimétiques inhalés ou oraux, d'anticholinergiques inhalés ou de cromoglycate sodique; 2) rapporter un problème actif d'asthme ou de MPOC; 3) avoir 18 ans ou plus; 4) recevoir un minimum de 70 % du traitement de la même pharmacie communautaire; 5) ne pas avoir de problème significatif de vision, d'audition ou de langage; 6) ne pas vivre en résidence ou en institution; 7) fournir un consentement écrit. Les caractéristiques de base des patients sont présentées au tableau 1.

Interventions

Les pharmaciens du groupe « soins pharmaceutiques » recevaient une formation en soins pharmaceutiques de quelques heures au sujet des personnes atteintes de maladies respiratoires ainsi que quelques outils d'enseignement destinés aux patients. Ils avaient accès à des données cliniques informatisées sur les sujets participant à l'étude (valeurs de DEP, visites à l'urgence, hospitalisations, observance à la médication inhalée, etc.). Ces données cliniques étaient recueillies par le biais d'entrevues téléphoniques mensuelles. Les pharmaciens de ce groupe étaient invités à transmettre des informations verbales et écrites aux patients pour leur permettre de mieux comprendre leur asthme ou leur MPOC et de

Marie-France Beauchesne est professeure adjointe de clinique à la Faculté de pharmacie de l'Université de Montréal et pharmacienne à l'Hôpital du Sacré-Coeur de Montréal, Chaire pharmaceutique AstraZeneca en santé respiratoire.

Stéphanie Quennery est pharmacienne au Centre hospitalier de Liège en Belgique.

Jean-Michel Boileau est pharmacien et candidat à la maîtrise scientifique au Groupe de recherche en santé des populations de la Faculté de pharmacie de l'Université de Montréal.



Aventis est fière d'accorder son soutien à la publication des Chronique Évaluation critique de la documentation scientifique de PHARMACTUEL.

suivre leur traitement. Les patients du groupe « DEP » recevaient un débitmètre de pointe avec des explications brèves sur le mode d'emploi. Les pharmaciens de ce groupe ont également reçu une formation sur les soins pharmaceutiques, mais plus générale que celle du groupe « soins pharmaceutiques », et ils n'avaient pas accès à des données cliniques informatisées sur leurs sujets (ni aux valeurs de DEP des sujets). Les pharmaciens du groupe « soins usuels » ont reçu une formation plutôt similaire à celle du groupe « DEP »; ils n'avaient pas accès à des données informatisées ou à des outils d'enseignement pour leur patients et, contrairement au groupe 2, les sujets ne mesuraient pas leur DEP régulièrement.

Points évalués : Les mesures d'efficacité primaire suivantes ont été évaluées par entrevue téléphonique ou en personne, soit : 1) le débit expiratoire de pointe (DEP); 2) la qualité de vie; 3) l'observance au traitement (information rapportée par les sujets); 4) les hospitalisations ou consultations à l'urgence liées à un problème respiratoire (information rapportée par les sujets et vérifiée dans une base de données informatisée et aux établissements de santé). Les mesures d'efficacité secondaire suivantes ont été évaluées par questionnaire, soit la satisfaction des patients par rapport à leur pharmacien et la satisfaction des patients par rapport aux soins.

Résultats : Une différence statistiquement significative des valeurs de DEP dans le groupe « soins pharmaceutiques » par rapport au groupe « soins usuels » a été démontrée ($p = 0,02$), mais il n'y avait pas de différence entre le groupe « soins pharmaceutiques » et le groupe « DEP » (voir tableau 2). Pour les mesures de la qualité de vie et de l'observance, il n'y avait pas de différence significative entre les trois groupes, mais une amélioration de ces deux mesures à l'intérieur de chaque groupe a été démontrée après 12 mois de suivi ($p < 0,002$ pour la qualité de vie et $p < 0,001$ pour l'observance). Le nombre de visites à l'urgence et à l'hôpital pour un problème respiratoire était semblable dans chaque groupe pour les personnes atteintes de MPOC. Toutefois, les personnes asthmatiques du groupe « soins pharmaceutiques » et du groupe « DEP » ont visité plus souvent l'urgence ou ont été davantage admises à l'hôpital que les sujets du groupe « soins usuels » ($OR = 2,16$ et $p < 0,001$ pour la comparaison entre les groupes « soins pharmaceutiques » et « DEP »). Dans l'ensemble, 49,3 % des sujets du groupe « soins pharmaceutiques », comparativement à 24 % des sujets dans les deux autres groupes, ont rapporté avoir eu des discussions avec leur pharmacien. Finalement, après 6 et 12 mois de suivi, les sujets du groupe « soins pharmaceutiques » étaient plus satisfaits des soins reçus de leur pharmacien que les sujets du groupe « DEP » ($p = 0,001$) et du groupe « soins usuels » ($p = 0,02$).

Grille d'évaluation critique

Les résultats sont-ils valables?

Les patients ont-ils été assignés de façon aléatoire par groupe de traitement?	Les pharmaciens et non les sujets ont été randomisés, ce qui peut engendrer un biais relativement à la sélection des sujets. Toutefois, les variables confondantes ont été considérées dans l'analyse statistique (ajustement des résultats de l'étude en fonction de différences entre les caractéristiques de base des sujets).
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 complété?	Au total, 1 113 sujets ont été recrutés. Après 6 mois de suivi, 947 entrevues ont été complétées et 898, après 12 mois. Ainsi, la perte au suivi était importante, soit 19,3 % des participants après 12 mois de suivi. Le taux d'abandon était similaire entre les deux groupes.
Les patients ont-ils été évalués dans le groupe auquel ils étaient assignés de façon aléatoire (intention de traiter)?	OUI, mais l'analyse n'a pas été faite en fonction de l'intention de traiter. Ainsi, seules les données des sujets ayant complété l'entrevue à 6 et à 12 mois ont été évaluées.
Les traitements ont-ils été à l'insu des patients, des médecins et du personnel impliqué?	Le devis de l'étude ne permettait pas de la mener à l'aveugle. Toutefois, les personnes qui ont mené les entrevues ne savaient pas à quel groupe de pharmacie les sujets étaient associés.
Les groupes étaient-ils similaires au début de l'étude?	Les caractéristiques de base étaient similaires entre les sujets asthmatiques et les sujets MPOC, à l'exception de la race (plus de personnes de race blanche dans le groupe « soins usuels ») et pour les valeurs de DEP des sujets MPOC (DEP légèrement plus élevé dans le groupe « soins pharmaceutiques »). Ces variables confondantes ont été prises en considération dans l'analyse des résultats.
Les groupes ont-ils été traités également à l'extérieur du cadre de recherche?	Cette information n'est pas rapportée par les auteurs. Toutefois, on peut s'attendre à ce que les sujets n'aient pas été traités également à l'extérieur du cadre de recherche. Un suivi médical équivalent entre les groupes n'a pas été prévu.

Quels sont les résultats?

Quelle est l'ampleur de l'effet du traitement?	Une différence de 1,9 L/min a été décelée pour la mesure du DEP entre le groupe « soins pharmaceutiques » et le groupe « soins usuels », ce qui ne représente pas une différence cliniquement significative.
--	--

Grille d'évaluation critique

Quelle est la précision de l'effet évalué?

L'intervalle de confiance pour la moyenne des DEP n'est pas rapporté. Le rapport de cote (odds ratio) pour les visites à l'urgence/hospitalisations est mentionné : il est de 2,16 avec un écart type de 1,76 à 2,63 entre le groupe « soins pharmaceutiques » et le groupe « DEP »; la différence est donc significative.

Les résultats vont-ils m'être utiles dans le cadre de la prestation des soins pharmaceutiques?

Est-ce que les résultats peuvent être appliqués à nos patients?

Les pharmaciens du groupe « soins pharmaceutiques » n'ont accédé aux données informatisées que pour la moitié des visites des sujets à la pharmacie et ils n'ont documenté leurs interventions que dans la moitié des cas. Ainsi, il est difficile d'appliquer les résultats à nos patients asthmatiques ou MPOC, puisque l'intervention a été peu appliquée. De plus, une faible proportion des sujets admissibles à l'étude y ont participé.

Est-ce que tous les résultats ou impacts cliniques ont été considérés?

Le nombre d'exacerbations et la qualité de vie sont deux mesures d'efficacité importantes pour évaluer l'impact de l'intervention du pharmacien auprès des personnes atteintes de maladies respiratoires, mesures qui ont été considérées dans cette étude. Toutefois, seules les visites à l'urgence et les hospitalisations ont été considérées. Il aurait été pertinent d'évaluer le nombre de visites médicales imprévues, le nombre de traitements de corticothérapie par voie orale et l'absentéisme en raison d'une exacerbation de la maladie respiratoire.

Est-ce que les bénéfices obtenus sont cliniquement significatifs?

Dans l'ensemble, le programme de soins pharmaceutiques n'a pas été plus avantageux que le suivi régulier des valeurs de DEP. Toutefois, l'étude comporte plusieurs limites, qui sont discutées dans la section suivante.

Discussion

Cette étude présente des limites importantes. Tout d'abord, le même protocole a été appliqué aux sujets asthmatiques et à ceux atteints de MPOC alors qu'il y a des différences importantes à plusieurs points de vue entre les deux pathologies. Ainsi, on ne s'attend pas à une amélioration significative des valeurs de DEP par le biais d'une intervention pharmaceutique dans le groupe de personnes atteintes de MPOC comparativement aux personnes asthmatiques. De plus, l'approche pharmacologique et l'intervention éducationnelle entre les deux clientèles sont différentes. Du reste, la pathologie n'a pas été confirmée par un diagnostic médical mais rapportée par le sujet.

Par ailleurs, puisque les pharmacies ont été randomisées et non les sujets, un biais a pu se produire dans la sélection des sujets. Le système de répartition des pharmaciens dans les différents groupes a pu mener à la randomisation de pharmaciens motivés et enthousiastes dans l'un des groupes contrôles. La mesure de l'observance présente également un biais, car elle est subjective, étant rapportée par les patients eux-mêmes, ce qui surestime l'évaluation de cette donnée¹. Parmi tous les sujets identifiés comme étant potentiellement admissibles à l'étude (14 195), seulement 1 113 ont répondu positivement, ce qui peut entraîner un biais dans la généralisation des résultats. En effet, les patients les plus réceptifs à l'intervention du pharmacien ont pu être ceux enrôlés dans l'étude.

La limite la plus importante de l'étude concerne l'application de l'intervention pharmaceutique, qui n'a pas été optimale. En effet, les pharmaciens du groupe « soins pharmaceutiques » n'ont consulté les données informatisées que dans 50 % des cas. De plus, seulement 25 % des activités pharmaceutiques ont été documentées. Sans une

réorganisation du travail et des tâches, l'implantation d'un tel programme, en plus du travail habituel de dispensation, représente une charge supplémentaire pour le pharmacien. De plus, tous les pharmaciens ont reçu une certaine formation de base en soins pharmaceutiques, ce qui a pu encourager les pharmaciens du groupe contrôle à intervenir auprès des sujets atteints de maladies respiratoires et, donc, minimiser la différence entre les groupes.

Contrairement à l'hypothèse de départ, le nombre de visites à l'hôpital et à l'urgence a été plus élevé chez les asthmatiques des groupes « soins pharmaceutiques » et « DEP » que du groupe « soins usuels », mais l'étude ne dit pas si ces visites étaient justifiées ou non. Ceci pourrait être expliqué par le fait que les sujets qui ont une meilleure connaissance et qui pratiquent l'auto-surveillance de leur maladie consultent davantage les intervenants de la santé.

Ainsi, les soins pharmaceutiques n'ont pas apporté de bénéfices supérieurs au suivi unique des valeurs de DEP, mais il faut noter que l'intervention pharmaceutique n'a pas été appliquée de façon systématique. En effet, celle-ci était imposée et s'ajoutait à la charge de travail habituelle des pharmaciens. De plus, le système informatique n'avait pas été intégré à celui employé quotidiennement par les pharmaciens. Somme toute, les résultats de cette étude ne nous permettent pas de statuer sur l'efficacité de l'intervention pharmaceutique. Des recherches supplémentaires sont nécessaires pour déterminer si une approche intégrée de soins pharmaceutiques apporte des bénéfices pour la clientèle atteinte de maladies respiratoires. L'évaluation des interventions pharmaceutiques doit être effectuée dans des conditions adaptées, avec un programme intégré à celui de la dispensation habituelle des services pharmaceutiques et en assurant aux pharmaciens un soutien scientifique et logistique.

Pour toute correspondance :
 Marie-France Beauchesne
 Département de pharmacie
 Hôpital du Sacré-Coeur de Montréal
 5400, boul. Gouin Ouest, Montréal (Québec) H4A 1C5
 Tél : (514) 338-2222, poste 2666
 Télécopieur : (514) 338-3200
 Courriel : marie-france.beauchesne@umontreal.ca

Référence

1. Rand CS, Wise RA. Measuring adherence to asthma medication regimens. Am J Respir Crit Care Med 1994; 149(2 pt 2): S69-S78.

Tableau I : Caractéristiques de base des patients

	MPOC			Asthme		
	SP	DEP	SU	SP	DEP	SU
	n = 185	n = 130	n = 138	n = 262	n = 233	n = 165
Âge moyen, années (écart type)	62,2 (11,0)	62,9 (10,3)	62,2 (11,9)	44,7 (14,2)	46,6 (15,1)	44,6 (15,5)
Niveau éducation moyen, années (écart type)	12,6 (3,2)	12,0 (2,4)	12,4 (2,6)	14,3 (2,9)	14,4 (2,4)	14,2 (2,6)
Tabagisme actif (%)	72 (38,9)	47 (36,2)	54 (39,1)	30 (11,5)	30 (12,9)	23 (13,9)
Médicaments respiratoires (%)						
corticostéroïdes inhalés	58 (31,3)	39 (30,0)	53 (38,4)	108 (41,2)	92 (39,5)	71 (43,0)
antileucotriènes	14 (7,6)	14 (10,8)	8 (5,8)	45 (17,2)	50 (21,5)	36 (21,8)
méthylxanthines	28 (15,1)	19 (14,6)	25 (18,1)	30 (11,4)	16 (6,9)	20 (12,1)
sympathomimétiques inhalés	110 (59,5)	76 (58,5)	85 (61,6)	157 (59,9)	149 (64,0)	100 (60,6)
anticholinergiques inhalés	40 (21,6)	33 (25,4)	35 (25,4)	12 (4,6)	13 (5,6)	6 (3,6)
cromoglycate	4 (2,2)	1 (0,8)	1 (0,7)	11 (4,2)	14 (6,0)	12 (7,3)
corticostéroïdes systémiques	37 (20,0)	33 (25,4)	44 (31,9)	44 (16,8)	45 (19,3)	34 (20,6)
combinaison anticholinergique et sympathomimétique inhalé	34 (18,4)	28 (21,5)	31 (22,5)	11 (4,2)	5 (2,2)	3 (1,8)
DEP moyen prédit % (écart type)	52,1 (21,1)	46,4 (19,8)	48,1 (18,4)	70,0 (18,0)	69,5 (18,5)	70,8 (19,2)
Hospitalisations ou visites à l'urgence durant le mois précédent (%)						
toutes les admissions	15 (8,1)	8 (6,2)	9 (6,5)	17 (6,5)	14 (6,0)	11 (6,7)
admissions reliées à la pathologie respiratoire	5 (2,7)	3 (2,3)	2 (1,5)	7 (2,7)	9 (3,9)	6 (3,6)
Patients ayant un problème d'observance (%)	64 (34,8)	46 (35,8)	54 (39,0)	91 (34,7)	77 (33,1)	61 (37,2)
Échelle d'observance (écart type)						
0 (faible) à 4 (élevé)	1,3 (1,2)	1,1 (1,0)	1,0 (1,1)	1,4 (1,1)	1,2 (1,1)	1,4 (1,2)

SP : groupe « soins pharmaceutiques » ;

DEP : groupe « débit expiratoire de pointe » ;

SU : groupe « soins usuels » .

Tableau II : Principaux résultats de l'étude après 12 mois de suivi

	SP	DEP	SU	Valeur de p* (comparaison entre les groupes)	OR (IC 95 %) SP vs DEP	OR (IC 95 %) SP vs SU
Moyenne du DEP, % de la valeur prédite	63,72	64,56	61,82+	0,006		
Moyenne au score de qualité de vie (MPOC) 1 à 7 (meilleur)	4,42	4,30	4,31	0,31		
Moyenne au score de qualité de vie (asthme) 1 à 7 (meilleur)	4,97	4,93	4,83	0,23		
Observance % non observant	22,5	22,7	23,3	0,22	0,81 (0,58-1,12)	1,09 (0,80-1,49)
Hospitalisations ou visites à l'urgence, % (MPOC)++	22,9	23,9	23,2	0,34	0,90 (0,76-1,06)	0,90 (0,76-1,06)
Hospitalisations ou visites à l'urgence, % (asthme)++	15,7	14,6	7,3	< 0,001	2,16 (1,76-2,63)+	1,08 (0,93-1,25)

*valeur de p pour la comparaison entre les groupes

+valeur de p pour le groupe SP vs le groupe contrôle est statistiquement significative

++proportion de patients ayant au moins une hospitalisation ou visite à l'urgence reliée à un problème respiratoire au cours des 12 mois de l'étude

Soins pharmaceutiques et programme ambulatoire pour les patients atteints de MPOC

Judith Marin, Lucie Blais, Marie-France Beauchesne

Résumé

Introduction : Le programme de soins ambulatoires *RESPIR* a été implanté en 1995 à l'Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal (HSCM) afin de diminuer la morbidité associée à la MPOC.

Méthodologie : Une étude prospective transversale, effectuée entre le 15 juin 2002 et le 1^{er} septembre 2002, a été réalisée dans le but d'explorer l'impact de la prestation de soins pharmaceutiques auprès de la clientèle MPOC du programme *RESPIR* de l'HSCM.

Résultats : Au total, 75 patients ont participé à l'étude, soit en entrevue téléphonique, soit en personne avec la stagiaire en pharmacie. Un total de 37 interventions pharmaceutiques ont été réalisées après que la stagiaire eut analysé le profil pharmacologique et complété l'histoire médicamenteuse. Une moyenne de six modifications par patient ont été apportées au profil pharmacologique et documentées sur leur fiche *RESPIR*. Les patients ont obtenu une moyenne de 72 % au questionnaire de connaissance de la médication en inhalation. Le taux d'observance à la médication en inhalation a été estimé à 79 %.

Conclusion : L'intervention du pharmacien auprès de la clientèle du programme *RESPIR* semble avoir un impact positif, en particulier en ce qui a trait à l'histoire médicamenteuse. Une étude randomisée contrôlée serait justifiée afin de déterminer l'impact des soins pharmaceutiques sur l'état de santé des patients atteints de MPOC.

Mots clés : soins pharmaceutiques, MPOC, histoire médicamenteuse, observance.

Introduction

La maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC) touche au moins 4,5 % des Canadiens, et le taux de mortalité associé est élevé¹. En effet, au Canada, la MPOC est la 5^e cause de décès chez les femmes et la 4^e chez les hommes. De plus, la MPOC est la seule maladie chronique dont le taux de mortalité est en ascension. La morbidité reliée à la MPOC est également importante : la MPOC est la 7^e cause d'hospitalisation chez les hommes et le 8^e chez les femmes au pays. Enfin, il est important de considérer que les médicaments actuellement offerts ne permettent pas de diminuer le taux de mortalité

associé à cette maladie, mais ils peuvent toutefois améliorer l'état de santé des patients et, dans certains cas, en prévenir les exacerbations. Pour diminuer la morbidité associée à la MPOC, le programme *RESPIR* (Réseau externe de soins aux patients avec insuffisance respiratoire) a été mis sur pied à l'Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal (HSCM) en 1995. Le programme *RESPIR* a pour but de favoriser le maintien à domicile des patients ayant une MPOC modérée à grave. Les patients participant à ce programme bénéficient d'un suivi longitudinal effectué par une équipe multidisciplinaire. Au printemps 2002, environ 150 patients participaient au programme *RESPIR* de l'HSCM. Toutefois, à cette période, nous estimions à plus de 500 le nombre de patients sujets à des hospitalisations récurrentes et pouvant bénéficier d'un suivi par le programme *RESPIR*.

L'implication des pharmaciens au sein de l'équipe multidisciplinaire *RESPIR* de l'HSCM est grandissante. En effet, compte tenu de son expertise en pharmacothérapie, le pharmacien est appelé à optimiser la pharmacothérapie d'un patient tout en minimisant les effets indésirables ou encore les interactions découlant de l'utilisation de plusieurs médicaments. De plus, le pharmacien effectue des histoires médicamenteuses complètes et prodigue de l'enseignement sur la médication aux patients. Puisque la plupart des patients MPOC présentent de multiples pathologies et qu'ils sont contraints à prendre plusieurs médicaments qui comportent parfois un mode d'utilisation complexe (p. ex. aérosols-doseurs), les soins pharmaceutiques peuvent avoir un grand impact pour cette clientèle. L'objectif principal de ce projet est d'évaluer l'impact de la prestation de soins pharmaceutiques auprès de la clientèle MPOC du programme *RESPIR* de l'HSCM, plus précisément de compiler les interventions pharmaceutiques réalisées par le pharmacien, de déterminer le nombre de modifications apportées par le pharmacien à l'histoire médicamenteuse documentée par l'infirmière du programme *RESPIR*, d'évaluer les connaissances de

Judith Marin, B. Sc. (Pharm), est candidate à la maîtrise en pratique pharmaceutique à la Faculté de pharmacie de l'Université de Montréal.

Lucie Blais est professeure adjointe de pharmacoeconomie à la Faculté de pharmacie de l'Université de Montréal et chercheure à l'Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal, Chaire pharmaceutique AstraZeneca en santé respiratoire.

Marie-France Beauchesne est professeure adjointe de clinique à la Faculté de pharmacie de l'Université de Montréal et pharmacienne à l'Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal, Chaire pharmaceutique AstraZeneca en santé respiratoire.

base sur la médication en inhalation et d'estimer le niveau d'observance à la médication en inhalation.

Méthodologie

Cette étude transversale prospective s'est déroulée à l'Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal, centre hospitalier universitaire affilié à l'Université de Montréal, du 15 juin 2002 au 1^{er} septembre 2002.

Sélection des patients

Tous les patients du programme *RESPIR* ont été invités à participer à l'étude. Les patients ont été contactés par l'une des infirmières du programme pour leur expliquer la nature du projet de recherche et pour les inviter à participer. La sélection des sujets a été faite selon l'ordre prévu des suivis téléphoniques planifiés par les infirmières du programme. De plus, les patients *RESPIR* hospitalisés ou qui ont visité la clinique externe ont également été invités à participer au moment de leur présence à l'HSCM. Les patients du programme *RESPIR* sont des sujets ayant comme principal diagnostic la MPOC (c.-à-d. aucune co-morbidité affectant la qualité de vie de manière plus significative, telle l'insuffisance cardiaque). Selon une étude réalisée en 2000 auprès de cette population, les patients ont en moyenne 71 ans, 76 % d'entre eux ont une co-morbidité cardiaque et 19 % souffrent de diabète. Les patients n'étant pas en mesure de répondre aux questions (p. ex. : démence, infirmière en charge de l'administration de la médication) et n'ayant aucun proche pour les assister dans cette tâche ont été exclus. Ce projet de recherche a été soumis au comité d'éthique et de la recherche de l'HSCM et accepté par celui-ci. Les patients retenus pour l'étude ont dû signer un formulaire de consentement pour leur participation.

Déroulement de l'étude

Des outils de collecte de données pour les mesures suivantes ont été testés sur cinq patients MPOC au cours de la première semaine de l'étude : nombre et type d'interventions pharmaceutiques, nombre et type de modifications apportées à l'histoire médicamenteuse, connaissance de base sur la médication en inhalation et observance à la médication en inhalation. L'observance à la médication a été analysée selon ce qui a été rapporté par le patient et selon le nombre de renouvellements enregistrés à la pharmacie. La stagiaire en pharmacie, sous la supervision de la pharmacienne en pneumologie, contactait chacun des patients consentants afin de planifier une entrevue téléphonique ou une entrevue en personne à l'HSCM. Avant chaque entrevue, la stagiaire en pharmacie prenait connaissance de la fiche *RESPIR* du patient. Cette fiche est un résumé du dossier médical comprenant des informations telles que les données démographiques du patient, la médication usuelle, les allergies, le plan d'action prévu en cas d'exacerbation, le résumé des dernières visites à l'hôpital, etc. Elle est mise à jour à chacun des appels téléphoniques effectués par les infirmières du programme, lors d'un rendez-vous de suivi avec le pneumologue ou à la suite d'une hospitalisation. Elle se veut un outil de référence à consultation

rapide pour tous les professionnels de la santé intervenant avec le patient.

Après avoir pris connaissance de la fiche *RESPIR*, la stagiaire en pharmacie effectuait l'histoire médicamenteuse auprès de celui-ci. L'information a été validée auprès du pharmacien communautaire du patient (le patient devait aviser au préalable son pharmacien communautaire pour en obtenir l'autorisation) et, au besoin, avec un proche du patient. Le questionnaire portant sur les connaissances de base relatives à la médication inhalée (incluant la technique de prise et le moment de la prise) ainsi que sur l'observance à la médication suivait. Pour conclure, la stagiaire en pharmacie répondait aux diverses questions du patient concernant sa médication et effectuait un court enseignement de base si une mauvaise compréhension était décelée au questionnaire. Finalement, une révision du profil pharmacologique était effectuée afin d'identifier et de résoudre les problèmes réels et potentiels liés à la pharmacothérapie. Il est aussi important de noter que la stagiaire en pharmacie était disponible à tout moment de la journée pour répondre aux demandes d'information sur la pharmacothérapie des patients et des intervenants du programme *RESPIR*.

Résultats

Description des sujets

Au total, 98 patients ont été invités à participer au projet et 75 ont été retenus. Les raisons expliquant l'exclusion de 23 patients du projet sont les suivantes : huit n'étaient pas aptes à répondre aux questionnaires et aucun proche n'était disponible, trois ont refusé de participer, trois n'étaient pas disponibles au moment des entrevues, trois ont été exclus du programme *RESPIR* et deux sont décédés. L'échantillon étudié était composé de 42 femmes et 33 hommes, âgés en moyenne de $69,7 \pm 9,4$ ans. Ceux-ci consommaient en moyenne $11,8 \pm 5,1$ médicaments. De ce groupe, 36 patients ont été rencontrés en personne alors que 39 ont été contactés par téléphone. Le tableau I donne un portrait plus détaillé de la population étudiée.

Interventions pharmaceutiques

Durant l'étude, 37 interventions pharmaceutiques impliquant 22 patients ont été effectuées. Ces interventions portaient principalement sur des interactions médicamenteuses décelées, sur des duplications thérapeutiques, sur des problèmes d'observance à la pharmacothérapie prescrite et sur l'absence de pharmacothérapie jugée nécessaire (voir tableau II). De ces interventions, 15 ont été soumises directement aux patients, qui les ont toutes acceptées. Un suivi téléphonique dans les deux semaines suivant l'intervention a été effectué. Au total, 19 recommandations ont été effectuées auprès d'un pneumologue, dont 18 ont été acceptées. De plus, quatre interventions pharmaceutiques ont été dirigées au médecin de famille des patients (note SOAP), et trois d'entre elles ont été suivies (le suivi d'une intervention demeure inconnu).

Tableau I : Présentation des caractéristiques des patients (n = 75)

Répartition de la population selon le sexe	Homme : 33 (44 %) Femme : 42 (56 %)
Moyenne d'âge de la population	69,7 ± 9,4 ans
Répartition de la population selon l'âge (N)	Moins de 55 ans : 9 55 à 64 ans : 14 65 à 74 ans : 24 75 à 84 ans : 28 85 ans et plus : 0
Nombre de médicaments consommés en moyenne	11,8 ± 5,1 médicaments
Répartition des médicaments consommés	Médicaments prescrits : 11,0 ± 4,6 MVL : 0,9 ± 0,8 Produits naturels : 0,6 ± 1,0
Nombre de patients consommant des β 2-agonistes à courte durée d'action en inhalation	71 (94,7 %)
Nombre de patients consommant des anticholinergiques en inhalation	59 (78,7 %)
Nombre de patients consommant des β 2-agonistes à longue durée d'action en inhalation	54 (72 %)
Nombre de patients consommant des corticostéroïdes en inhalation	64 (85,3 %)
Nombre de patients consommant de la théophylline	28 (37,3 %)
Nombre de patients consommant des corticostéroïdes per os	10 (13,3 %)
Nombre de patients consommant des antagonistes des leukotriènes	10 (13,3 %)

MVL = médicaments de vente libre

Tableau II : Descriptions des interventions pharmaceutiques

Type d'intervention	Nombre d'interventions réalisées
Inobservance à la médication (en excluant la médication inhalée)	2
Test de laboratoire nécessaire	2
Interaction médicament-médicament	3
Interaction médicament-condition médicale	6
Duplication thérapeutique	1
Ajout à la pharmacothérapie nécessaire	10
Posologie médicamenteuse non optimale	3
Faible concentration thérapeutique d'un médicament	1
Pharmacothérapie non efficace	4
Simplification de la pharmacothérapie	3
Documentation d'une allergie médicamenteuse	1

Modifications apportées à l'histoire médicamenteuse

L'histoire médicamenteuse effectuée par la stagiaire en pharmacie a été comparée à celle documentée sur la fiche *RESPIR* par les infirmières du programme. Les modifications apportées ont été divisées en quatre catégories : 1) médication prescrite; 2) médicaments de vente libre (MVL); 3) produits naturels et vitamines pris quotidiennement; 4) allergies ou intolérance aux médicaments. En moyenne, 6,0 ± 3,5 modifications ont été apportées à chacune des fiches *RESPIR* (voir tableau III). En ce qui concerne la médication prescrite, une moyenne de 3,7 ± 2,9 changements ont été apportés à chacune des fiches. Les modifications apportées à la section médicaments de vente libre et à celle des produits naturels et vitamines sont, respectivement, de l'ordre de 0,8 ± 1 et 0,7 ± 1,2 (voir tableau III). Au total, 35 patients ont répondu avoir des allergies ou des

intolérances aux médicaments. Le nombre moyen de modifications apportées à la section allergies ou intolérance aux médicaments de la fiche *RESPIR* est de 0,1 ± 0,5 (voir tableau III).

Connaissance de base de la médication en inhalation

Les patients participant à l'étude ont tous rempli le questionnaire de compréhension sur la médication en inhalation (le tableau IV en présente un exemplaire) lors de l'entrevue téléphonique ou en personne. Les sections du questionnaire auxquelles ont dû répondre les patients ont été individualisées de manière à correspondre à la médication en inhalation prise par chacun des patients. Une note sur 100 % a été comptabilisée pour le score moyen obtenu au questionnaire. La moyenne des résultats obtenus par l'ensemble des patients au questionnaire a été de 71,7 ± 24,3 %. Environ 40 % des patients ont obtenu un

Tableau III : Modifications apportées à l'histoire médicamenteuse documentées sur la fiche RESPIR (n = 75 patients)

Catégorie	Moyenne des modifications	Type de changements*		
		Modification	Omission	Erroné
Médicament prescrit	3,7 ± 2,9	2,1 ± 1,6	0,9 ± 1,7	0,7 ± 1,1
MVL	0,8 ± 1	0,1 ± 1,3	0,7 ± 1	0
Produits naturels et vitamines	0,7 ± 1,2	0,02 ± 0,11	0,7 ± 1,2	0
Total (médicaments)	6,0 ± 3,5	2,2 ± 1,7	3,0 ± 1,6	0,8 ± 1,1
Allergies et intolérances**	0,2 ± 0,5	0,4 ± 0,7	0,2 ± 0,4	0,01 ± 0,12

*Définitions des modifications apportées à la section « médication » et « allergies et intolérances » de la fiche RESPIR :

MVL = médicaments de vente libre

1. une omission : médicament ou allergie/intolérance n'apparaissant pas à la fiche RESPIR et rapporté par le pharmacien communautaire et le patient,
2. un énoncé erroné : médicament ou allergie/intolérance apparaissant à la fiche RESPIR, mais que le patient dit être inexact (information confirmée avec le pharmacien communautaire),
3. une modification : médicament ou allergie/intolérance apparaissant à la fiche RESPIR, mais dont des corrections ont été apportées à l'information inscrite.

**n = 35 pour la section « allergies et intolérances ».

résultat supérieur à 80 % tandis que 10 % ont obtenu un résultat inférieur à 40 %. La section la plus réussie est celle portant sur les médicaments agonistes des récepteurs β_2 -adrénergiques à courte durée d'action, avec un taux de succès de $91,2 \pm 1,4$ %. À l'opposé, les sections concernant les corticostéroïdes et les médicaments agonistes des récepteurs β_2 -adrénergiques à longue durée d'action ont été les moins bien réussies, représentant des résultats respectifs de $65,1 \pm 24,7$ % et $68,3 \pm 7,1$ % (voir tableau V).

Observance à la médication en inhalation

L'observance à la médication en inhalation a pu être évaluée adéquatement pour 46 patients sur une période de 6 à 12 mois. Le nombre moyen de doses quotidiennes prévues selon la dernière prescription émise a d'abord été déterminé. Ensuite, le nombre moyen de doses consommées par le patient (estimé à partir du questionnaire et du nombre de renouvellements recensés à la pharmacie) a été divisé par le nombre de doses quotidiennes prévues par la prescription, puis multiplié

par 100. Enfin, les médicaments comportant une posologie « au besoin » ont été exclus de cette analyse étant donné la variabilité, dans ces conditions, des doses prévues quotidiennement. Le tableau VI présente un aperçu de l'observance des patients en fonction de la médication inhalée prescrite. Environ 54,3 % des patients ont consommé entre 75 et 125 % des doses prescrites sur une base quotidienne, tandis que 19,6 % d'entre eux ont consommé moins de 50 % des doses quotidiennes prévues par la prescription. Chez les patients qui avaient une bonne compréhension de leur médication en inhalation (score moyen > 80 %) lors du questionnaire, l'observance à la médication en inhalation a été estimée à plus de 85 %.

Discussion

Ce projet a permis de déterminer que les problèmes reliés à la pharmacothérapie identifiés par la stagiaire en pharmacie après qu'elle eut effectué l'histoire médicamenteuse et analysé le dossier pharmacologique

Tableau IV : Questionnaire de type vrai/faux portant sur les connaissances de la médication en inhalation prise par le patient

β_2 -agoniste à courte durée d'action	1. Je dois toujours garder ce médicament sur moi en cas d'urgence (difficulté soudaine à respirer, essoufflement). 2. Ce médicament m'aide à mieux respirer en ouvrant mes bronches ou voies respiratoires.
Anticholinergique à courte durée d'action ou combinaison d'un anticholinergique et d'un β_2 -agoniste à courte durée d'action	1. Ce médicament m'aide à mieux respirer en ouvrant mes bronches ou voies respiratoires. 2. Je dois me rincer la bouche et la gorge après avoir pris ce médicament.
β_2 -agoniste à longue durée d'action	1. Ce médicament ouvre les bronches ou les voies respiratoires pendant environ 12 heures. 2. Je peux utiliser ce médicament en cas d'urgence (p. ex. : difficulté à respirer, essoufflement). <i>NB. Si le patient a une prescription de formotérol à prendre régulièrement plus au besoin, la réponse vrai sera acceptée.</i>
Corticostéroïdes ou combinaison corticostéroïde en inhalation et β_2 -agoniste à longue durée d'action	1. Je dois prendre ce médicament seulement en cas de besoin. 2. Ce médicament agit en diminuant l'enflure et les sécrétions dans mes poumons.

Les questions posées ont été adaptées à la médication en inhalation consommée par le patient.

Tableau V : Connaissance de la médication inhalée

Classe de médicament	Résultat obtenu	Numéro de la question	Résultat obtenu
Anticholinergique à courte durée d'action	72,1 ± 13,9 %	1	82,0 %
		2	62,3 %
β2-agoniste à courte action	91,2 ± 1,4 %	3	92,2 %
		4	90,2 %
β2-agoniste à longue action	68,3 ± 7,1 %	5	63,3 %
		6	73,3 %
Corticostéroïdes	65,1 ± 24,7 %	7	82,5 %
		8	45,6 %

Tableau VI : Observance des patients à la médication inhalée

Médicament	Format	Nombre de participants	Pourcentage des doses prévues prises par jour*
Ipratropium	MDI	16	60,2 ± 23,0 %
	Nébule	2	68,0 ± 12,3 %
β2-agoniste courte action	MDI	4	132,8 % ± 52,3 %
	Nébule	1	55,7 %
Combinaison Ipratropium/β2-agoniste courte action	MDI	13	74,9 ± 55,1 %
	Nébule	2	57,9 ± 25,5 %
β2-agoniste longue action	MDI/diskus	16	76,7 ± 28,9 %
Corticostéroïde	MDI/ diskus	26	71,7 ± 48,5 %
Combinaison Corticostéroïde/β2-agoniste longue action	MDI/ diskus	14	97,9 ± 6,8 %

* Pourcentage de doses prises par jour par rapport aux doses prévues par la dernière prescription médicale reçue, selon le médicament prescrit et le format utilisé.

des patients participant au programme *RESPIR* ont pu être résolus. En effet, la majorité des interventions pharmaceutiques ont été acceptées par les patients et par les médecins. Toutefois, cette étude n'a pas permis de déterminer l'impact de ces interventions sur l'état de santé des patients.

Ce projet démontre également que le pharmacien est en mesure d'effectuer une histoire médicamenteuse complète et précise. En effet, une moyenne de six modifications ont été apportées sur chacune des fiches *RESPIR* des patients participant à l'étude, la plupart concernant la médication prescrite au patient. Nous devons toutefois tenir compte du fait que des changements apportés à la médication du patient n'avaient peut-être pas été signalés aux infirmières du programme, comme il est entendu avec les patients. Par ailleurs, la vérification de l'information auprès du patient et de son pharmacien communautaire ainsi que l'expertise du pharmacien ont permis de clarifier plusieurs informations sur le profil pharmacologique documenté à la fiche *RESPIR*. De plus, l'intervention pharmaceutique a permis de clarifier plusieurs intolérances aux médicaments, confondues pour des allergies aux médicaments. Par ailleurs, les résultats obtenus dans notre étude sont similaires à ceux des études réalisées dans les années 1970 et 1980, qui démontrent que le pharmacien est le professionnel qui recueille l'information la plus complète en ce qui a trait à la médication des patients en identifiant, entre autres, un nombre plus important de médicaments prescrits et non prescrits par rapport aux autres intervenants (médecins, infirmières...) ²⁻¹³. De plus, certaines études rapportent

que le pharmacien, lors des entrevues, porte davantage attention aux allergies et aux intolérances, aux effets indésirables ainsi qu'à l'observance au traitement ^{3-6,12}.

La plupart des patients *RESPIR* ont démontré une bonne connaissance de leur médication en inhalation. Toutefois, des écarts de compréhension ont été perçus entre les différentes classes de médicaments; les médicaments de la classe des β2-agonistes à courte durée d'action sont mieux connus que les β2-agonistes à longue durée d'action et les corticostéroïdes inhalés. En effet, le pourcentage de bonnes réponses pour les corticostéroïdes inhalés n'était que de 45, ce qui est faible pour des patients MPOC suivis par un programme de suivi à domicile. On peut donc s'attendre à ce que ce taux soit encore plus bas dans la population MPOC en général. Malgré un enseignement de base sur la médication en inhalation complété à la fin de l'entrevue, ce projet n'a pas tenté de déterminer l'amélioration des connaissances des patients. Il semble que peu d'études aient tenté de déterminer les connaissances de base sur la médication en inhalation chez les patients atteints de MPOC et d'isoler son impact sur la morbidité.

Le taux d'observance à la médication en inhalation évalué dans notre étude était élevé. Celui rapporté par la documentation scientifique se chiffre entre 30 % et 90 % ¹³⁻¹⁶. Selon l'étude de Rand et coll. portant sur l'observance à l'ipratropium chez des patients MPOC sur une période de deux ans ¹³, les principales raisons expliquant un problème d'observance sont l'oubli (48 %),

les inconvénients (11 %), les effets secondaires (6 %) et le mauvais goût du médicament (1 %). Selon cette même étude¹³, l'observance était jugée satisfaisante (c.-à-d. une prise moyenne d'ipratropium deux fois par jour alors qu'il était prescrit QID) chez 48 % des patients à la fin de la première année de l'étude, et ce nombre diminuait à 44 % à la fin de la deuxième année. Dans une étude récente évaluant l'association entre le taux d'exacerbation et la prise régulière de CSI chez 84 patients MPOC participant au programme *RESPIR*, 75 % d'entre eux prenaient régulièrement leur CSI (selon les renouvellements à la pharmacie)¹⁷. Ce taux d'observance est similaire à celui obtenu dans notre étude. Le taux d'observance élevé pourrait être expliqué par le fait que les patients bénéficient d'un suivi particulier dans le cadre du programme *RESPIR*.

En conclusion, ce projet nous a permis de démontrer que le pharmacien peut améliorer la qualité des soins offerts aux patients du programme *RESPIR*, notamment en effectuant des histoires médicamenteuses complètes, en résolvant des problèmes reliés à la pharmacothérapie, en prodiguant de l'enseignement sur la médication des patients et en promouvant l'observance à la médication en inhalation. Par ailleurs, une étude randomisée contrôlée est nécessaire afin de déterminer si la prestation des soins pharmaceutiques sur une base continue améliore l'état de santé des patients atteints de MPOC.

Remerciements

L'auteure tient à remercier Lorraine Lachance, B. Sc., infirmière au programme *RESPIR*, Diane Desbiens, B. Sc., infirmière au programme *RESPIR*, Lucie Jolicoeur, inhalothérapeute, et le Dr Marcel Julien, pneumologue responsable du programme *RESPIR*, pour leur accueil et leur collaboration au projet.

Pour toute correspondance :
Marie-France Beauchesne
Département de pharmacie
Hôpital du Sacré-Coeur de Montréal
5400, boul. Gouin Ouest
Montréal (Québec) H4A 1C5
Tél : (514) 338-2222, poste 2666
Télécopieur : (514) 338-3200
Courriel : marie-france.beauchesne@umontreal.ca

Références

1. National Heart, Lung, and Blood Institute. Morbidity and mortality. Bethesda, MD : US department of health and human services, Public health service, National Institutes of health, 1998. Available from : URL: www.nhlbi.nih.gov/nhlbi/seiin/other/cht-book/htm.
2. Akwagiyam I, Goodyer LI, Harding L, Khakoo S, Milington H. Drug history taking and identification of drug related problems in an accident and emergency department. *J Accid Emerg Med* 1996; 13: 166-8.
3. Badowski SA, Rosenbloom D, Dawson PH. Clinical importance of pharmacist obtained medication histories using a validated questionnaire. *Am J Hosp Pharm* 1984; 41: 731-2.
4. Gurwich EL. Comparison of medication histories acquired by pharmacists and physicians. *Am J Hosp Pharm* 1983; 40: 1541-2.
5. Montpetit LM, Roy MT. Evaluation of a patient-completed versus health professional-conducted patient drug histories. *Drug Intell Clin Pharm* 1988; 22: 964-8.
6. Walchle RD, McKercher PL, Cooper JW. Physician-, nurse-, and pharmacist-conducted patient drug histories. *Contemp Pharm Pract* 1980; 3(2): 75-8.
7. Covington TR, Pfeiffer FG. The pharmacist-acquired medication history. *Am J Hosp Pharm* 1972; 29: 692-5.
8. Lapierre G, Léonard P. L'histoire médicamenteuse acquise par le pharmacien. *Can J Hosp Pharm* 1980; 33: 12-5.
9. Haen P. The pharmacist and the physician. *J Am Pharm Assoc* 1971; 11(4): 154-7.
10. Cooper JW, Griffin DL, Francisco GE, Francis WR. Home health care : drug-related problems detected by consultant pharmacist participation. *Hosp Formul* 1985; 20: 643-9.
11. Borgsdorf LR, Miano JS, Knapp KK. Pharmacist-managed medication review in a managed care system. *Am J Hosp Pharm* 1994; (51): 772-7.
12. Barger RC, Barger J. Pharmacist, nurse cooperate in taking drug histories. *Hospital* 1976; 50(17): 93-4.
13. Gulka M, Walker J, Thiessen B, Gaucher M. Pharmacist-review medication histories in a surgical pre-assessment clinic. *Pharmacy Practice* 1996; 49(1): 29-30.
14. Rand CS, Mitchell N, Cowles MK, et coll. Long-term meter-dose inhaler adherence in a clinical trial. *Am J Respir Care Med* 1995; 152: 580-8.
15. Gallefoss F, Bakke PS. How does patient education and self-management among asthmatics and patients with chronic obstructive pulmonary disease affect medication? *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 2000-5.
16. Simmons MS, Nides MA, Rand CS, et coll. Unpredictability of deception in compliance with physician-prescribed bronchodilator bronchodilator? inhaler use in a clinical trial. *Chest* 2000; 118: 290-5.
17. Beauchesne MF, Lalande M, Blais L, et coll. Regular use of inhaled corticosteroids on rate of exacerbations in patients with moderate to severe COPD (abstract). American Thoracic Society, May 2002.

Abstract

Objective: The ambulatory care program *RESPIR* was created in 1995 at the Hôpital du Sacré-Coeur de Montréal (HSCM). Its goal is to decrease mortality associated with chronic obstructive pulmonary disease (COPD).

Methods: Between June 15, 2002 and September 1, 2002, a cross-sectional cohort study was conducted to measure the impact of pharmaceutical care on COPD patients who were part of the *RESPIR* program.

Results: A total of 75 patients participated in the study. A telephone interview, or a face-to-face interview with the patient was conducted by a pharmacy student. A medication history and a pharmacological profile was completed by the pharmacy student. A number of 37 interventions were performed. A mean of six modifications were made for each patient in the pharmacological profile. All modifications were documented and recorded in the patients' *RESPIR* card. When asked about their knowledge of inhalation medications, a mean result of 72% was obtained. The inhalation medication compliance rate was estimated to be 79%.

Conclusions: The pharmacist's intervention with *RESPIR* patients appears to have a positive outcome, especially in relation to medication history. A controlled randomized study is necessary to evaluate the impact of pharmaceutical care on the health status of COPD patients.

Key words: Pharmaceutical care, COPD, medication history, compliance.

Nouveautés en insuffisance cardiaque

Simon de Denus, Denis Brouillette

Résumé

Objectif : Discuter des nouveautés relatives au traitement de l'insuffisance cardiaque (IC) depuis 2001.

Source des données et sélection des études : Une recherche dans Medline en français et en anglais entre janvier 2001 et mars 2004 ainsi que des abrégés des congrès en cardiologie a été effectuée et les articles les plus pertinents ont été sélectionnés.

Analyse des données : Depuis 2001, un nombre important d'études concernant le traitement et le diagnostic de l'IC ont été publiées. Celles-ci ont élargi la place dans la thérapie des patients avec IC des bêta-bloqueurs et des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II. De plus, un nombre important d'études supportent une utilisation plus répandue des défibrillateurs implantables et l'arrivée dans l'arène clinique de la thérapie de resynchronisation cardiaque. Finalement, sur le plan diagnostique, le B-type, ou brain natriuretic peptide, représente un ajout important permettant d'améliorer l'évaluation des patients se présentant à l'urgence avec comme plainte principale de la dyspnée chez qui un diagnostic d'IC est soupçonné.

Conclusion : Le traitement des patients atteints d'IC a grandement évolué au cours des deux dernières décennies et s'est beaucoup complexifié. Ainsi, il apparaît fondamental que le pharmacien occupe un rôle de premier plan dans le traitement de ces patients.

Mots clés : insuffisance cardiaque, bêta-bloqueurs, antagoniste des récepteurs de l'angiotensine, défibrillateur implantable.

Introduction

Malgré plusieurs nouveautés thérapeutiques au cours des dernières années, l'insuffisance cardiaque (IC) demeure liée à une mortalité et à une morbidité élevées. L'IC affecte 350 000 Canadiens et constitue la cause la

plus fréquente d'hospitalisation chez les plus de 65 ans¹. Ceci s'accompagne de coûts considérables, le coût annuel lié aux hospitalisations seulement étant de un milliard de dollars par année au Canada¹.

En 2001, l'American College of Cardiology (ACC) en collaboration avec l'American Heart Association (AHA) ont mis à jour leurs lignes directrices du traitement de l'IC². Les lignes directrices de la Société canadienne de cardiologie ont également été mises à jour subséquemment³.

L'objectif de cet article est de discuter des nouveautés dans le traitement de l'IC systolique (généralement définie par une fraction d'éjection ventriculaire gauche [FEVG] < 40 %) depuis 2001, avec un accent sur le traitement pharmacologique². Lorsque cela sera approprié, les études qui ont inclus des patients ayant expérimenté un infarctus du myocarde (IM) compliqué par de l'IC seront également discutées. Il est important de souligner que les résultats de ces études ne peuvent être directement extrapolés aux patients avec IC systolique stable étant donné d'importantes différences physiopathologiques entre ces deux populations⁴. De plus, cet article abordera brièvement les nouveautés concernant deux traitements non pharmacologiques, les défibrillateurs implantables (DI) et la thérapie de resynchronisation cardiaque, et, finalement, un nouveau marqueur diagnostique, le B-type ou brain natriuretic peptide (BNP).

Simon de Denus, M. Sc., est pharmacien, professeur invité à la Faculté de pharmacie de l'Université de Montréal et Fellow en recherche cardiovasculaire à l'Institut de cardiologie de Montréal.

Denis Brouillette, D.Ph., est pharmacien à l'Institut de cardiologie de Montréal.

Chez Pfizer, nous nous employons à faire
de chaque âge de la vie, un âge qui respire la santé.



Notre passion, la vie
www.pfizer.ca

Tableau I : Stades de l'IC (Classification de l'AHA/ACC)

Stade	Description	Exemples
A	Patients à haut risque de développer une IC puisqu'ils ont des comorbidités associées à son développement. Ne présentent aucune anomalie structurale du cœur ou symptôme d'IC.	Hypertension, maladie coronarienne athérosclérotique, diabète, abus d'alcool, traitement par un médicament cardiotoxique.
B	Patients ayant des anomalies structurales du cœur mais en l'absence de symptômes d'IC.	Hypertrophie cardiaque, dilatation ventriculaire gauche, maladies valvulaires asymptomatiques, antécédent d'infarctus du myocarde.
C	Patients qui ont ou avaient des symptômes d'IC associés à une anomalie structurale cardiaque (IC systolique/diastolique).	Patients atteints d'IC systolique avec dyspnée à l'effort.
D	Patients avec IC cardiaque avancée, présentant des symptômes au repos malgré un traitement médical maximum et nécessitant certains traitements/interventions spécialisés.	Patients avec hospitalisations répétées et ne pouvant retourner à domicile, patients en attente de transplantation cardiaque, patients traités par des inotropes positifs intraveineux à la maison, patients recevant des soins palliatifs comme unique traitement.

ACC : American College of Cardiology; AHA : American Heart Association; IC : insuffisance cardiaque.

Lignes directrices

Les lignes directrices américaines et canadiennes sont évidemment très semblables^{2,3}. La différence majeure est que les recommandations américaines ont incorporé une nouvelle classification dont l'objectif est de décrire en quatre stades l'évolution et la progression de l'IC (tableau I).

En fait, seuls les stades C et D désignent vraiment de l'IC selon le diagnostic classique. Le but de la classification est de reconnaître qu'il existe des facteurs de risque associés à l'IC et que des interventions thérapeutiques sont nécessaires afin de prévenir le développement de l'IC. Cette classification devrait être considérée comme complémentaire à la classification fonctionnelle de la New York Heart Association (NYHA), principalement utilisée pour décrire le degré de sévérité des symptômes des patients de stades C et D (tableau II).

Tableau II : Classification fonctionnelle de la New York Heart Association

Stades ACC/AHA	Évaluation fonctionnelle de la NYHA (définition)
A	Aucune
B	I (aucun symptôme)
C	II (symptômes pendant des activités ordinaires) III (symptômes pendant des activités moins qu'ordinaires)
D	IV (symptômes au repos)

Adapté de Farrell MH et coll. JAMA 2002, page 891.

ACC : American College of Cardiology;

AHA : American Heart Association;

NYHA : New York Heart Association.

Les lignes directrices canadiennes et américaines sont résumées dans le tableau III^{2,3}.

Toutes deux soulignent l'importance des mesures non pharmacologiques chez les patients avec IC symptomatique (contrôle des facteurs de risque de la maladie coronarienne athérosclérotique, consommation d'alcool

avec modération, restriction sodée et hydrique, prise de poids quotidienne, vaccination contre l'influenza et le pneumocoque). Toutes deux favorisent également l'utilisation des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA) et des bêta-bloqueurs chez l'ensemble des patients avec IC systolique, symptomatiques ou non, en l'absence de contre-indications. De plus, ces organismes suggèrent l'utilisation de la digoxine chez les patients symptomatiques et l'utilisation des diurétiques en présence de signes de surcharge liquidienne afin de maintenir une volémie idéale.

Les lignes directrices soulignent également l'utilisation de certains agents chez des populations sélectionnées. Ainsi, l'utilisation de la spironolactone est réservée aux patients présentant de l'IC sévère^{2,3}. Les recommandations canadiennes et américaines diffèrent toutefois légèrement en ce qui concerne l'utilisation des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine (ARA). En effet, bien que toutes les deux recommandent l'utilisation des ARA (ou une combinaison hydralazine/dinitrate d'isosorbide) chez les patients intolérants aux IECA, les lignes directrices canadiennes suggèrent également que l'ajout d'un ARA à un IECA puisse être considéré chez les patients symptomatiques ayant une contre-indication ou ne pouvant tolérer un bêta-bloqueur et présentant des symptômes d'IC malgré une thérapie pharmacologique optimale. De plus, il est recommandé de limiter l'utilisation de cette combinaison aux patients ayant une tension artérielle et une fonction rénale adéquates et qu'une telle combinaison devrait être utilisée uniquement par des cliniciens expérimentés dans le traitement de l'IC³. À l'opposé, les lignes directrices américaines indiquent que l'efficacité d'une telle combinaison demeure à être clairement définie². Finalement, à la lumière des résultats d'une analyse de l'étude Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT), qui suggérait un impact néfaste sur la mortalité avec l'ajout du valsartan chez les patients recevant déjà un IECA et un bêta-bloqueur, les deux lignes directrices recommandent d'éviter une

Tableau III : Résumé des lignes directrices de l'AHA/ACC 2001 et du SCC 2002-2003

Agents	Classes de la NYHA			
	I	II	III	IV
IECA	X	X	X	X
Bêta-bloqueurs	X	X	X	X*
Diurétiques	Si S/S congestion	Si S/S congestion (généralement nécessaire)	Si S/S congestion (généralement nécessaire)	Si S/S congestion (généralement nécessaire)
Digoxine	À considérer pour le contrôle de la réponse ventriculaire si FA	X	X	X
Spironolactone			Si classe IV dans les 6 derniers mois	X
ARA	Alternative aux IECA si toux secondaire à ces agents			

* Patients cliniquement stables seulement. L'utilisation devrait être réservée aux cliniciens avec beaucoup d'expérience dans le traitement de l'IC.

ACC : American College of Cardiology; AHA : American Heart Association; ARA : antagoniste des récepteurs de l'angiotensine;

FA : fibrillation auriculaire; IECA : inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine; SCC : Société canadienne de cardiologie;

NYHA : New York Heart Association, S/S : signes et symptômes

combinaison IECA-ARA-bêta-bloqueur^{2,3,5}. Le lecteur est invité à consulter ces lignes directrices pour de plus amples détails.

Bêta-bloqueurs

À la fin des années 1990, plusieurs études ont démontré la place prépondérante que doivent occuper les bêta-bloqueurs dans le traitement de l'IC légère à modérée^{6,7}. Trois études d'envergure ont été publiées plus récemment qui ont clarifié et élargi leur place dans la thérapie : Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival Study (COPERNICUS), Carvedilol Post-Infarct Survival Control in LV Dysfunction (CAPRICORN) et The Carvedilol or Metoprolol European Trial (COMET)^{8,9,10}.

L'étude COPERNICUS avait pour but principal de démontrer si des bénéfices pouvaient être dérivés d'une utilisation des bêta-bloqueurs dans l'IC sévère, les études précédentes comprenant principalement des patients avec IC légère à modérée⁸. Un total de 2 289 patients présentant des symptômes d'IC au repos ou lors d'un effort léger ayant une FEVG inférieure à 25 % furent randomisés au carvedilol (dose cible : 25 mg deux fois par jour), un bêta-bloqueur non sélectif ayant des effets anti-adrénergiques alpha et des propriétés anti-oxydantes, ou au placebo. Au début de l'étude, le taux de l'utilisation des IECA ou des ARA était de plus de 95 %, de près de 65 % pour la digoxine et finalement d'environ 20 % pour la spironolactone. L'étude a été interrompue prématurément en raison du trop grand bénéfice du carvedilol. Après une moyenne de 10 mois de suivi, on observa une réduction de mortalité de 35 % ($p = 0,0014$). On a aussi observé une réduction du point d'aboutissement combiné mortalité et hospitalisation de 24 % ($p < 0,001$). Il est très intéressant de noter le haut taux de patients chez qui la dose cible de carvedilol a été atteinte (65 %) après seulement quatre mois de traitement, puisqu'on croyait que ces patients, étant donné la sévérité de leur IC,

toléreraient difficilement l'utilisation d'un bêta-bloqueur. Durant la période de titration, le carvedilol a été bien toléré. Toutefois, comme prévu, son utilisation était associée à une augmentation du risque de bradycardie, d'hypotension, d'étourdissements et d'apparition d'œdème périphérique¹¹.

L'étude CAPRICORN a évalué l'efficacité du carvedilol (dose cible : 25 mg deux fois par jour) chez les patients ayant souffert d'un IM dans les 3 à 21 jours précédents et démontrant une FEVG de moins de 40 %⁹. Les investigateurs ont recruté 1 959 patients qui ont été randomisés au placebo ou au carvedilol. Le traitement était aussi concordant avec les lignes directrices, soit 98 % des patients recevant un IECA et 86 %, de l'aspirine. La mortalité après un peu plus d'une année de suivi moyen était de 15 % dans le groupe placebo contre 12 % dans le groupe carvedilol, pour une réduction du risque de près de 25 % ($p = 0,03$). De plus, le carvedilol diminuait le risque d'un second IM de 41 % ($p = 0,014$).

Ces études ont donc démontré la faisabilité et les bénéfices de l'utilisation d'un traitement au bêta-bloqueur, et ce, même dans une population d'insuffisants cardiaques sévères, en plus de confirmer le bénéfice de ces agents chez les patients ayant de l'IC post-IM, une population reconnue comme étant à très haut risque d'événements cardiaques.

Plus récemment était publiée l'étude COMET, qui a comparé l'effet d'un bêta-bloqueur sélectif (métoprolol tartrate, dose cible : 50 mg deux fois par jour) à un bêta-bloqueur non sélectif ayant des effets anti-oxydants et anti-adrénergiques alpha (carvedilol, 25 mg deux fois par jour)¹⁰. Dans cette étude, 3 029 patients présentant une classe fonctionnelle II à IV (96 % de classes II ou III) et une FEVG < 35 % ont été recrutés. L'utilisation du carvedilol a montré une diminution significative de la mortalité totale de près de 17 % (34 vs 40 %, nombre de patients à traiter [NPT] = 17; $p = 0,0017$). Le risque

combiné de mortalité totale et d'hospitalisation cardiaque ne différait pas d'un traitement à l'autre. À la suite de la publication de ces résultats, plusieurs commentaires ont été exprimés. Si certains ont applaudi les résultats et recommandé le carvédilol comme bêta-bloqueur de choix en IC, d'autres ont remis en question les résultats observés. On a souligné surtout que la dose de métoprolol tartrate était trop faible. Autre point intéressant, cette étude utilisait le métoprolol tartrate dans la forme actuellement commercialisée au Canada alors que l'étude ayant démontré le bénéfice du métoprolol en IC utilisait une forme à libération prolongée de métoprolol succinate, ayant une biodisponibilité inférieure au métoprolol tartrate d'environ 25 %, mais permettant une administration quotidienne unique et offrant un blocage plus constant des récepteurs bêta sur une période de 24 heures⁶. Cette formulation n'est pas disponible au Canada. Bien qu'il existe toujours une controverse quant à la supériorité du carvédilol, on se doit de souligner la tenue d'études comparatives des agents d'une même classe.

Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine

Les études portant sur l'efficacité des ARA en IC et IC compliquant un IM peuvent être classées en trois catégories : 1) comparaison de l'efficacité des ARA aux IECA 2) utilisation des ARA chez les patients intolérants aux IECA et 3) chez les patients recevant déjà un traitement pharmacologique optimal, incluant un IECA^{5, 12-16}.

ARA vs IECA

Les premières études majeures effectuées avec les ARA en IC les comparaient aux IECA^{13,17}. On croyait pouvoir démontrer que ces agents avaient une efficacité thérapeutique supérieure aux IECA tout en offrant une meilleure tolérabilité¹⁸. Ces hypothèses étaient basées sur la supposition que, d'une part, le bénéfice des IECA provenait essentiellement de la diminution des concentrations plasmatiques d'angiotensine II et que les ARA permettraient un blocage plus complet des effets de cette neurohormone par leur inhibition du récepteur AT1, étant donné la synthèse d'angiotensine II sur les plans vasculaire et myocardique par des voies enzymatiques non reliées à l'ECA. D'autre part, on associait principalement des effets néfastes à l'accumulation de bradykinine produite par les IECA : toux, angioedème¹⁸. Les résultats de l'étude Evaluation of Losartan in the Elderly Trial (ELITE) II se sont toutefois montrés décevants. Bien que le losartan s'est avéré mieux toléré que le captopril, principalement à cause d'un risque plus faible de toux, il ne s'est pas révélé plus efficace, et on a même observé une tendance vers un risque plus élevé de mortalité (tableau IV)¹⁸. Pire encore, les résultats de l'étude Optimal Trial in Myocardial Infarction with Angiotensin II Antagonist Losartan (OPTIMAAL), qui incluait des patients ayant expérimenté un IM compliqué

par de l'IC, démontraient que l'utilisation du losartan (50 mg die), encore une fois comparé au captopril (50 mg tid), était associée à une augmentation non significative du risque de mortalité totale (18,2 % vs 16,4 %, $p = 0,069$) et à un risque de mortalité cardiovasculaire significativement plus élevé comparé aux patients recevant du captopril (15,3 % vs 13,3 %, $p = 0,032$)¹². Bien que cette population de patients constitue une population différente de celle avec IC stable, les résultats d'OPTIMAAL et d'ELITE II suggèrent tout de même que le losartan, utilisé à une dose quotidienne unique de 50 mg, ne procure pas un effet clinique équivalent à celui du captopril¹⁸. Toutefois, une dose plus élevée pourrait potentiellement offrir une meilleure efficacité, mais cette hypothèse demeure à être confirmée. Ainsi, selon ces études, chez les patients avec IC stable et en post-IM, les IECA demeurent les agents de première ligne pour inhiber le système rénine-angiotensine-aldostérone.

ARA chez les patients intolérants aux IECA

Malgré leur efficacité, les IECA ne peuvent malheureusement pas être tolérés par tous les patients et leur utilisation est associée au développement d'hypotension, d'hyperkaliémie, d'aggravation de la fonction rénale, de toux et, plus rarement, d'angioedème. Chez les patients intolérants aux IECA, deux voies alternatives sont théoriquement disponibles : les ARA et une combinaison hydralazine/dinitrate d'isosorbide². Cette dernière combinaison demeurerait l'alternative de choix pour certains, puisque, contrairement aux ARA, son efficacité, bien qu'elle soit inférieure aux IECA, avait été démontrée pour réduire le risque de mortalité chez les patients avec IC^{19,20}. Cette combinaison est réservée aux patients ne pouvant tolérer un IECA étant donné sa complexité posologique (administration quatre fois par jour de chacun des agents) et qu'elle est difficilement tolérée (céphalées, intolérance gastro-intestinale et, rarement, risque potentiel de lupus induit par hydralazine)²⁰.

L'étude Candesartan in Heart Failure : Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity (CHARM)-Alternative a précisé le rôle des ARA dans cette population en comparant le candésartan au placebo chez des patients avec IC systolique intolérants aux IECA (> 70 % à cause de la toux). L'étude CHARM-Alternative faisait partie du programme CHARM qui regroupait trois études : CHARM-Alternative, CHARM-Added qui évaluait l'ajout du candésartan chez des patients déjà traités par un IECA et l'étude CHARM-Preserved qui évaluait l'impact du candésartan chez les patients avec IC mais ayant une fonction systolique préservée (FEVG > 40 %) ^{15,16,21,22}. L'étude CHARM-Alternative a démontré que l'utilisation du candésartan se traduisait par une réduction du risque de mortalité cardiovasculaire ou d'hospitalisation pour IC (tableau IV).

Tableau IV : Études majeures ayant évalué l'efficacité des ARA en IC systolique

Étude	Population	Points d'aboutissement	ARA (%)	Groupe contrôle (%)	p
ARA vs IECA					
ELITE II (n = 3 152)	NYHA II-IV	Mortalité totale*	17,7 %	15,9 %	0,16
Losartan vs captopril	(FE moyenne = 31 %)				
ARA chez les patients intolérants aux IECA					
CHARM-Alternative (n = 2 028)	Patients NYHA II-IV (FE moyenne = 30 %) intolérants aux IECA	Mortalité CV + hospitalisations pour IC*	33,0	40,0	0,004
		Mortalité	26,1	29,1	0,11
		Mortalité CV	21,6	24,8	0,072
		Hospitalisations pour IC	20,4	28,2	<0,001
ARA chez les patients traités par un IECA					
Étude Val-HeFT (n = 5 010)	NYHA II-IV, FE moyenne = 27 % chez patients prenant IECA (93 %) et BB (35 %)	Mortalité*	19,7	19,4	0,8
		Mortalité et morbidité*	28,8	32,1	0,009
		Hospitalisations pour IC	13,8	18,2	<0,001
CHARM-Added (n = 2548)	NYHA II-IV, FE moyenne = 28 % chez patients prenant IECA (= 100 %) et BB (= 55 %)				
		Mortalité CV + hospitalisations pour IC*	37,9	42,3	0,011
		Mortalité CV	23,7	27,3	0,029
		Hospitalisations pour IC	24,2	28,0	0,014
		Hyperkaliémie	3,4	0,7	<0,001
		Aggravation de la fonction rénale	7,8	4,1	<0,001

*Point d'aboutissement primaire de l'étude

BB : bêta-bloqueur

ARA : antagoniste des récepteurs de l'angiotensine

CHARM : Candésartan in Heart Failure : Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity

CV : cardiovasculaire

IC : insuffisance cardiaque

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

ELITE : Evaluation of Losartan in the Elderly Trial

Val-HeFT : Valsartan Heart Failure Trial

Doses étudiées :

Losartan : commencer à 12,5 mg une fois par jour, doubler chaque semaine ou à toutes les 2 semaines et viser une dose cible de 50 mg une fois par jour
Candésartan : commencer à 4 ou 8 mg une fois par jour, doubler chaque semaine ou à toutes les 2 semaines et viser une dose cible de 32 mg une fois par jour
Valsartan : commencer à 40 mg deux fois par jour, doubler chaque semaine ou à toutes les 2 semaines et viser une dose cible de 160 mg deux fois par jour

Ainsi, chez les patients ne pouvant tolérer un IECA à cause d'une toux induite par ces agents, les ARA constituent l'option thérapeutique à privilégier étant donné leur posologie simple et leur innocuité. Chez les patients qui ne peuvent tolérer un IECA à cause d'hyperkaliémie ou d'une diminution significative de la fonction rénale, l'utilisation d'une combinaison d'hydralazine/dinitrate d'isosorbide devrait être privilégiée, l'utilisation des ARA présentant un risque d'hyperkaliémie et d'aggravation de la fonction rénale similaire aux IECA². Nous privilégions également cette combinaison chez les patients ayant expérimenté un angioedème sous IECA. Toutefois, ce sujet est extrêmement controversé^{23,24}. En effet, bien que l'utilisation d'un ARA puisse produire de l'angioedème, particulièrement chez les patients ayant développé un angioedème à la suite de l'administration d'un IECA, certains suggèrent l'utilisation d'un ARA chez ces patients^{23,25}. Il est important de noter que les données sur

ce groupe de patients sont extrêmement limitées, la cohorte la plus importante provenant de CHARM-Alternative¹⁵. Des 39 patients ayant un antécédent d'angioedème aux IECA recevant du candésartan, trois ont développé un épisode d'angioedème sous candésartan. La cessation du candésartan fut nécessaire dans un cas seulement. Dans le cas où un ARA serait utilisé chez ce groupe de patients, le patient doit être informé du risque d'angioedème et des symptômes caractérisant son apparition.

ARA chez les patients recevant un IECA

Finalement, les ARA ont été étudiés chez des patients recevant des IECA. Le rationnel derrière ces études est que la combinaison d'un ARA et d'un IECA permet un blocage plus complet des effets de l'angiotensine II, en plus de promouvoir l'accumulation de la bradykinine, à laquelle on reconnaît maintenant plusieurs effets

bénéfiques potentiels : vasodilatation, promotion de la synthèse d'oxyde nitrique et certains effets antimitotiques¹⁶.

Dans l'étude VAL-HeFT, l'impact du valsartan a été évalué chez 5 010 patients avec IC systolique (FEVG < 40 %, environ 98 % de classe fonctionnelle NYHA II ou III) recevant un traitement « optimal » selon leur médecin traitant : plus de 90 % recevaient un IECA, environ 35 %, un bêta-bloqueur tandis que seulement 5 % recevaient de la spironolactone⁵. L'utilisation du valsartan s'est traduite par une réduction du risque de mortalité ou de morbidité par rapport au placebo, principalement à la suite d'une réduction du risque d'hospitalisation pour IC (tableau IV). Aucun impact sur la mortalité n'a été observé. Toutefois, l'analyse du sous-groupe de patients recevant un IECA et un bêta-bloqueur a suggéré que l'ajout du valsartan a un impact négatif sur le risque de mortalité ($p = 0,009$). Ceci avait incité les auteurs des lignes directrices canadiennes et américaines à éviter l'utilisation d'une triple thérapie, soit la combinaison IECA-ARA-bêta-bloqueur, jusqu'à la publication d'études additionnelles afin de déterminer si cette trouvaille était réelle ou fortuite^{2,3}.

L'étude CHARM-Added est venue éclairer la situation. Dans cette étude, chez des patients recevant un IECA (= 100 %), dont plusieurs recevaient un bêta-bloqueur (55 %) et certains, de la spironolactone (17 %), l'ajout du candésartan s'est traduit par une réduction du risque de mortalité cardiovasculaire ou d'hospitalisation pour IC comparativement au groupe placebo (tableau IV)¹⁶. Le bénéfice était le même chez les patients recevant un bêta-bloqueur, ce qui a confirmé que les résultats du sous-groupe de patients de Val-HeFT était une découverte accidentelle.

La combinaison IECA-ARA ne devrait pas être utilisée pour l'instant chez les patients présentant de l'IC post-IM. En effet, dans l'étude VALsartan In Acute Myocardial iNfarcTion (VALIANT) ($n = 14\ 703$), qui comprenait trois groupes, captopril (50 mg tid), valsartan (160 mg bid) et une combinaison captopril (50 mg tid/valsartan (80 mg bid), une mortalité similaire entre les trois groupes (19,5 %, 19,9 % et 19,3 %, respectivement) a été observée¹⁴. Cette étude revêt une importance particulière étant donné qu'elle avait la puissance statistique pour évaluer de façon adéquate la non-infériorité du valsartan comparé au captopril. Une analyse statistique rigoureuse a démontré que le valsartan était équivalent au captopril et préservait 99,6 % du bénéfice du captopril. Du même coup, les résultats de cette étude ont renforcé l'hypothèse que la dose de losartan étudiée (50 mg die) est probablement insuffisante, étant donné que, dans l'étude OPTIMAAL, la non-infériorité n'avait pu être démontrée^{12,26}. Une analyse des résultats de VALIANT démontrait également que la combinaison ARA-IECA-bêta-bloqueur n'était pas associée à un risque d'événements plus élevé, confirmant ainsi les résultats de

CHARM-Added. Selon les résultats de cette étude, les IECA demeurent la classe pharmacologique à privilégier chez les patients expérimentant un IM compliqué par de l'IC, puisque leur efficacité a été démontrée dans diverses populations et que leur coût est généralement inférieur. Toutefois, les résultats de l'étude VALIANT illustrent que le valsartan constitue une excellente alternative chez les patients ne pouvant tolérer un IECA à cause de la toux. Pour l'instant, étant donné l'absence de bénéfice, une combinaison ARA-IECA ne devrait pas être utilisée chez ces patients de façon routinière¹⁴.

Plusieurs raisons expliquent les résultats apparemment divergents entre VALIANT et CHARM-Added ou Val-HeFT : populations différentes, dose de valsartan insuffisante dans le groupe combinaison de VALIANT (80 mg bid vs 160 mg bid dans Val-HeFT), population recevant un IECA de façon chronique dans CHARM-Added et Val-HEFT précédant l'ajout de l'ARA contrairement à VALIANT où la majorité des patients (= 60 %) n'avait jamais reçu un IECA^{5,14,16}.

Somme toute, on peut arriver aux conclusions suivantes concernant l'utilisation des ARA en IC chronique : 1) chez les patients intolérants aux IECA à cause d'une toux, les ARA, spécifiquement le candésartan et le valsartan, constituent les voies alternatives de choix (chez les patients ne pouvant tolérer un IECA à cause de l'apparition d'angioedème, d'hyperkaliémie ou d'aggravation de la fonction rénale, on préférera une combinaison hydralazine/dinitrate d'isosorbide); 2) chez les patients qui demeurent symptomatiques malgré un traitement optimal incluant un IECA, l'ajout d'un ARA peut être considéré, mais cette combinaison devrait être réservée à des cliniciens expérimentés dans le traitement de l'IC et pouvant effectuer un suivi étroit de la tension artérielle, de la fonction rénale et des électrolytes. Une question demeure toutefois en ce qui concerne ce dernier groupe de patients. Compte tenu de la faible proportion de patients recevant de la spironolactone dans ces deux études, devrait-on favoriser l'ajout d'un ARA, de la spironolactone ou de ces deux agents? En l'absence d'études d'envergure et de consensus dans la littérature, nous privilégions l'utilisation de la spironolactone chez les patients avec IC sévère et un ARA chez les patients avec des symptômes légers à modérés. La combinaison d'un IECA, d'un ARA et de spironolactone devrait être réservée exceptionnellement aux patients avec symptômes modérés à sévères malgré un traitement pharmacologique optimal et ayant une tension artérielle dans les limites normales, une kaliémie normale (< 5,0 mmol/L) et une fonction rénale acceptable (< 220 mmol/L), étant donné le peu de données supportant l'efficacité et l'innocuité d'une telle combinaison. En fait, étant donné que la tension artérielle au début de l'étude CHARM-Added était relativement élevée (moyenne : 125/75 mmHg) pour une population de patients ayant de l'IC avancée (73 % de classe fonctionnelle NYHA III), l'efficacité et l'innocuité d'une

telle combinaison chez les patients ayant une tension artérielle plus faible sont d'autant plus incertaines. Finalement, l'utilisation d'une telle combinaison devrait être réservée uniquement à des cliniciens ayant beaucoup d'expérience dans le traitement de l'IC, dans un contexte clinique permettant un suivi étroit de la tension artérielle, de la fonction rénale et de la kaliémie, par exemple dans une clinique spécialisée dans le traitement de l'IC.

Les antagonistes des récepteurs de l'aldostérone

Le bénéfice de la spironolactone a été démontré chez les patients avec IC sévère dans l'étude RALES, résultant en l'ajout de cette dernière comme option thérapeutique chez ce groupe de patients¹⁸. Un obstacle à l'utilisation de la spironolactone est sans contredit le profil d'effets secondaires observé. Bien que certains de ces effets indésirables soient inhérents au blocage de l'aldostérone (hyperkaliémie, insuffisance rénale), certains (la gynécomastie chez l'homme et les troubles menstruels chez la femme) résultent de ses effets sur d'autres récepteurs (progestérone et testostérone). Dans l'optique de réduire l'incidence de ces effets indésirables, l'éplérénone, un agent plus spécifique pour les récepteurs de l'aldostérone, a été développé.

L'éplérénone a été étudié en IC post-IM dans l'étude Ephesus. Dans cette étude, 6 642 patients ont été recrutés et randomisés à l'éplérénone ou au placebo²⁷. Les patients devaient démontrer une FEVG de moins de 40 % dans les deux semaines suivant un IM. Il est à noter que les participants recevaient un traitement pharmacologique optimal pour leur condition, avec près de 75 % des patients sous bêta-bloqueurs, de 90 % sous IECA ou BRA et de 90 % sous aspirine. Après un suivi moyen de 16 mois, on a pu démontrer une réduction significative de 15 % de la mortalité, toutes causes confondues (14,4 % vs 16,7 %, NPT = 44; $p = 0,008$) et une réduction de 13 % pour la mortalité cardiovasculaire et la réhospitalisation ($p = 0,002$). Côté innocuité, il est à noter qu'une hyperkaliémie était présente chez 5,5 % des patients contre 3,9 % dans le groupe placebo et que le risque était particulièrement important chez les patients ayant une clairance de la créatinine < 50 ml/min. Ainsi, on ne recommande pas l'utilisation de cet agent pour les patients insuffisants rénaux. Comme prévu, l'incidence de gynécomastie était similaire au placebo (0,5 % vs 0,6 %).

Cette étude confirme le bénéfice de l'utilisation des antagonistes de l'aldostérone dans un contexte contemporain chez une population de patients avec un haut taux d'utilisation des bêta-bloqueurs et d'IECA, en plus d'étendre leur utilisation à une nouvelle population. Aussi, lorsque l'éplérénone sera commercialisé au Canada, il deviendra possiblement une alternative à la spironolactone chez les patients ne pouvant tolérer celle-ci à cause d'un effet indésirable relié à son action sur les

récepteurs de la progestérone ou de la testostérone. Comme c'est le cas avec la spironolactone, une attention particulière devra être portée au suivi de la kaliémie et de la fonction rénale des patients afin de prévenir le développement d'hyperkaliémie ou une aggravation de la fonction rénale.

Mesures non pharmacologiques

Avec l'amélioration technologique, l'intervention pharmacologique n'est plus la seule intervention possible pour infléchir le cours normal de l'IC. En effet, on note, entre autres, une clarification des bénéfices secondaires à la thérapie de resynchronisation cardiaque et au défibrillateur implantable (DI).

Les défibrillateurs implantables

L'IC est associée à un risque significatif de mort subite³. Le DI permet d'effectuer une défibrillation rapide lors de l'apparition d'arythmies ventriculaires et permet ainsi d'améliorer la survie des patients. Jusqu'à récemment, l'utilisation des défibrillateurs était principalement réservée 1) en prévention secondaire, chez les patients ayant un antécédent de mort subite, de fibrillation ventriculaire, de tachycardie ventriculaire symptomatique ou 2) en prévention primaire, chez les patients avec un antécédent IM avec une FEVG < 40 % présentant de la tachycardie ventriculaire non soutenue qui est inducible durant une étude électrophysiologique³. Trois études récentes sont venues éclaircir la place des DI en prévention primaire.

Les résultats de l'étude MADIT II, qui comprenait des insuffisants cardiaques stables d'origine ischémique ($n = 1\ 232$) avec une FEVG de moins de 30 % et un antécédent d'IM (> 1 mois avant, moyenne : 81 mois), ont élargi le rôle potentiel des DI²⁸. Aucune étude électrophysiologique n'était requise pour les patients participant à l'étude. Le point d'aboutissement primaire était la mortalité cardiaque. Après un suivi de 20 mois, on observa une réduction de la mortalité de 31 % (14,2 % vs 19,8 %, NPT = 18; $p = 0,016$) dans le groupe DI comparé aux patients randomisés à un traitement conventionnel. Les résultats ont été particulièrement frappants en raison du traitement considéré comme optimal du groupe contrôle (environ 70 % d'IECA et de bêta-bloqueurs).

L'annonce des résultats de Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial (SCD-HeFT) et de l'étude Defibrillator in Acute Myocardial Infarction Trial (DINAMIT) en mars 2004 est venue clarifier le rôle des DI en IC d'origines diverses, bien que la publication de ces études se fasse toujours attendre^{29,30}. L'étude SCD-HeFT comparait l'effet de l'amiodarone ou du DI au placebo chez des patients atteints d'IC avec une FEVG ≤ 35 % (classes NYHA II et III) qui ne démontraient pas d'arythmie ventriculaire. Contrairement à MADIT II, les patients ne devaient pas nécessairement présenter de l'IC d'origine ischémique. Après un recrutement de 2 551 patients, il a été démontré que les patients ayant un DI avaient un taux de

mortalité de 17,1 % sur trois ans alors que la mortalité était de 22,3 % et de 24 % pour les patients sous placebo et amiodarone respectivement. Il s'agit d'une réduction de mortalité relative d'environ 25 %. Cette étude confirme donc que le DI, contrairement à l'amiodarone, est une mesure efficace en prévention primaire de la mort subite en IC, en plus d'étendre le bénéfice aux patients avec IC non ischémique.

L'étude DINAMIT a évalué l'impact des DI dans la phase précoce de l'IM en recrutant des patients ayant une FEVG de moins de 35 % et ayant subi un IM dans les 6 à 40 jours précédents³⁰. La mortalité a été équivalente dans les deux groupes. En effet, bien que la mortalité pour cause arythmique était nettement diminuée dans le groupe DI (1,5 % vs 3,5 %, $p = 0,0009$), la mortalité non arythmique était supérieure dans le groupe DI. Ainsi, l'implantation d'un DI dans la phase précoce de l'IM n'est pas recommandée présentement.

En résumé, le DI est une mesure efficace dans la prévention de la mort subite chez les patients avec IC modérée. Toutefois, le coût d'une telle intervention (environ 35 000 \$) pourrait limiter son application sur une grande échelle. Il est à parier que d'autres études tenteront, dans un avenir assez proche, de mieux cerner la population qui en bénéficie. La publication de SCD-HeFT et de DINAMIT et la critique par les pairs qui en découlera nous permettront de connaître l'impact réel de ces dernières études.

Thérapie de resynchronisation cardiaque à l'aide de stimulateur cardiaque biventriculaire

Similairement au reste du myocarde, le système de conduction est susceptible de subir de la fibrose, ce qui peut mener à divers troubles de conduction. On estime que 30 % des insuffisants cardiaques démontrent des délais de conduction au niveau ventriculaire (exemple : bloc de branche gauche) qui résulte en une dépolarisation désynchronisée des ventricules. Ceci s'accompagne, entre autres, d'une diminution du débit cardiaque, d'une diminution de la FEVG et de délais dans l'ouverture et la fermeture des valves aortique et mitrale. La thérapie de resynchronisation par stimulateur cardiaque biventriculaire repose sur l'utilisation d'une électrode additionnelle au niveau du ventricule gauche, en plus des électrodes situées au niveau de l'oreillette et du ventricule droit généralement présentes dans les stimulateurs cardiaques standards. Cette électrode additionnelle dans le ventricule gauche permet une resynchronisation physiologique de la contraction des deux ventricules, qui diminue les effets néfastes décrits précédemment. Il est important de noter que les stimulateurs cardiaques standards ne sont pas indiqués comme thérapie de resynchronisation et peuvent même occasionner de la désynchronisation ventriculaire. Plusieurs petites études avec un court suivi (3 à 6 mois)

ont été effectuées pour investiguer les bénéfices de la resynchronisation cardiaque. Elles ont démontré une amélioration de la symptomatologie, de la tolérance à l'effort et de la qualité de vie des patients sélectionnés. Une méta-analyse des principales études a démontré une réduction de mortalité secondaire à la progression de l'IC chez les patients soumis à cette intervention³¹.

Ces bénéfices ont été confirmés dans la récente publication de l'étude Comparison of Medical Therapy, Pacing and Defibrillation in Heart Failure (COMPANION), qui comprenait 1 520 patients avec IC avancée ($FEVG \leq 35\%$, 86 % de classe fonctionnelle NYHA III) et des critères d'admission très spécifiques (intervalle QRS ≥ 120 , intervalle PR > 150 et présence de rythme sinusal à l'ECG)³². Comparée à un traitement pharmacologique optimal, la thérapie de resynchronisation cardiaque a réduit de façon significative le risque d'expérimenter le point d'aboutissement primaire de mortalité ou d'hospitalisation de toute cause (68 % vs 56 %, NPT = 9 ; $p = 0,014$) et de façon non significative le point d'aboutissement secondaire de mortalité de toute cause (25 % vs 21 % ; $p = 0,06$). Dans le troisième groupe à l'étude, dans lequel un DI était combiné à l'utilisation de la thérapie de resynchronisation cardiaque, on a observé une réduction significative du risque d'expérimenter le point d'aboutissement primaire (56 %, NPT = 9 ; $p = 0,010$) et de mortalité totale (18 %, NPT = 15 ; $p = 0,003$) comparativement au groupe de patients recevant un traitement pharmacologique optimal. Finalement, dans les deux groupes de patients randomisés à la thérapie de resynchronisation cardiaque, avec ou sans DI, on a observé une amélioration significative de la distance parcourue durant un test de marche de six minutes, de la qualité de vie et de la classe fonctionnelle de la NYHA après trois et six mois comparativement aux patients recevant un traitement pharmacologique optimal.

B-type ou brain natriuretic peptide (BNP)

Le BNP est membre de la famille des peptides natriurétiques. Cette famille inclut également l'*atrial natriuretic peptide (ANP)* et le *C-type natriuretic peptide (CNP)*. Le BNP est une protéine sécrétée principalement par les ventricules à la suite d'une augmentation du volume et/ou des pressions de remplissage au niveau des ventricules³³. Le précurseur du BNP, le pro-BNP est produit et stocké dans le ventricule puis éventuellement scindé par une protéase et libéré du ventricule en BNP physiologiquement actif et en NT-proBNP qui ne possède aucune activité physiologique³³. Le BNP joue plusieurs rôles physiologiques importants en IC, puisqu'il oppose certains effets néfastes de la norépinéphrine, du système rénine-angiotensine-aldostérone et de l'endothéline-1³³. En effet, le BNP est un vasodilatateur, principalement veineux, il diminue la synthèse de plusieurs de ces neurohormones, incluant l'endothéline-1 et l'aldostérone, et provoque de la natriurèse et de la diurèse³³.

L'utilisation du BNP connaît présentement un engouement impressionnant dans l'arène clinique étant donné ses multiples applications potentielles. D'une part, la mesure des concentrations plasmatiques de BNP pourrait potentiellement être utilisée comme test diagnostique, outil pronostique ou comme guide thérapeutique. D'autre part, le BNP recombinant, le nesiritide (Natreco, Scios Inc, Sunnyvale, CA), constitue un nouvel agent pharmacologique pouvant être utilisé dans le traitement de l'IC décompensée³⁴. Puisque le nesiritide n'est présentement pas disponible au Canada et que le rôle du BNP comme agent pronostique et comme guide thérapeutique reste à être clarifié, la discussion qui suit portera uniquement sur l'utilisation du BNP comme test diagnostique.

Le diagnostic de l'IC est complexe et demande une certaine expertise étant donné que les signes et les symptômes sont non spécifiques³⁵. De plus, la confirmation du diagnostic nécessite une échocardiographie². Étant donné que cet appareil n'est pas toujours disponible, le diagnostic peut, dans certains cas, être considérablement retardé. De plus, étant donné les ressources requises et les coûts engendrés, la disponibilité d'un test diagnostique facile à exécuter qui permettrait de confirmer ou d'exclure un diagnostic d'IC serait fort utile sur le plan clinique. Ceci serait particulièrement utile dans des situations où un diagnostic doit être obtenu rapidement, comme dans le cas d'une salle d'urgence.

Chez des sujets normaux, les concentrations plasmatiques de BNP augmentent avec l'âge et sont plus élevées chez les femmes que chez les hommes³⁶. De plus, la fonction rénale (augmentation des concentrations plasmatiques de BNP avec diminution du taux de filtration glomérulaire) ainsi que l'obésité (diminution des concentrations avec augmentation de l'indice de masse corporelle) influencent les concentrations plasmatiques de BNP de façon significative^{37,38}. Plusieurs études ont démontré que les concentrations plasmatiques de BNP chez les patients avec IC augmentent de façon inversement proportionnelle avec la FEVG et de façon proportionnelle avec les pressions de remplissage du ventricule gauche³⁹⁻⁴². Basées sur ceci, plusieurs études ont évalué l'utilité diagnostique du BNP, particulièrement en milieu de soins aigus, comme la salle d'urgence⁴³.

La plus grande étude ayant évalué le BNP comme test diagnostique en milieu de soins aigus (mesuré avec le Triage BNP test; Biosite Diagnostic; San Diego, CA) est l'étude Breathing Not Properly⁴⁴, à laquelle ont participé 1 586 patients se présentant à l'urgence avec comme plainte principale de la dyspnée. Les patients dont le diagnostic final était de l'IC décompensée avaient une valeur moyenne ($\pm$ ET) de BNP de 675 $\pm$ 450 pg/ml, les patients ayant une dysfonction ventriculaire gauche sans IC décompensée avaient une valeur de BNP moyenne de

346 $\pm$ 390 pg/ml, tandis que les patients sans IC avaient une valeur moyenne de BNP de 110 $\pm$ 225 pg/ml. Une valeur de BNP $\geq$ 100 pg/ml constituait le facteur indépendant le plus puissant d'un diagnostic final d'IC. L'utilisation d'une valeur diagnostique plus basse résulte en une sensibilité et une valeur prédictive négative plus élevées, tandis que l'utilisation de valeurs plus élevées améliore la spécificité et la valeur prédictive positive aux dépens, évidemment, d'une sensibilité et d'une valeur prédictive négative plus faible. Une analyse subséquente de cette étude révélait que l'ajout du BNP au jugement clinique du médecin traitant augmentait l'exactitude du diagnostic de façon significative de 74 à 81,5 % ($p < 0,001$)⁴⁵.

Récemment, les résultats de l'étude B-type natriuretic peptide for Acute Shortness of Breath Evaluation (BASEL) sont venus illustrer que l'amélioration diagnostique apportée par l'utilisation du BNP en milieu de soins aigus se traduisait par des dividendes cliniques⁴⁶. Dans cette étude, 452 patients se présentant à l'urgence avec comme plainte principale de la dyspnée furent randomisés à une évaluation diagnostique traditionnelle ou à une évaluation diagnostique traditionnelle en combinaison avec la mesure de la concentration plasmatique du BNP. Dans cette étude, les concentrations de BNP étaient interprétées de la façon suivante : BNP < 100 pg/ml, diagnostic d'IC peu probable; BNP = 100–500 pg/ml, le diagnostic devrait se baser sur le jugement clinique, et l'investigation diagnostique devrait être approfondie afin d'exclure d'autres causes de dyspnée ou la présence d'IC non décompensée; BNP > 500 pg/ml, diagnostic d'IC décompensée probable (un traitement pharmacologique était recommandé chez ces patients). L'utilisation du BNP s'est traduite par une réduction de la durée de l'hospitalisation (8 jours vs 11 jours, $p = 0,001$), du pourcentage de patients hospitalisés (75 % vs 85 %, $p = 0,008$), d'admission aux soins intensifs (15 % vs 24 %, $p = 0,02$) et du coût d'hospitalisation (5,410 \$ vs 7,264 \$, $p = 0,006$).

Les données présentement disponibles sur l'utilisation du BNP comme test diagnostique en milieu communautaire sont moins probantes et leur interprétation, compliquée par diverses définitions d'IC et différentes valeurs diagnostiques de BNP^{47,48}. Ceci illustre probablement le fait que les patients se plaignant de dyspnée et se présentant chez leur médecin en milieu communautaire ont une dysfonction ventriculaire gauche moins sévère que les patients se présentant à l'urgence et qu'ils ont donc des concentrations de BNP plus basses. Ainsi, l'importance relative d'autres facteurs confondants (âge, sexe, fonction rénale, obésité) sur les concentrations plasmatiques de BNP est probablement plus grande. Par ailleurs, ceci illustre l'hétérogénéité entre les populations étudiées. L'utilisation éventuelle du BNP en milieu communautaire dépendra largement du développement

d'algorithmes permettant l'interprétation des valeurs de BNP selon ces facteurs.

Somme toute, les données actuelles supportent l'utilité du BNP comme test diagnostique en milieu de soins aigus. De plus en plus d'études supportent de façon similaire la mesure des concentrations du NT-proBNP⁴⁸. Toutefois, des valeurs diagnostiques différentes sont utilisées pour le NT-proBNP étant donné que celui-ci possède un temps de demi-vie plus long que le BNP. Il est important de souligner que le BNP ne remplacera pas l'échocardiographie, puisqu'il ne permet pas de différencier entre de l'IC systolique et de l'IC diastolique, et qu'il ne procure aucune information spécifique sur la géométrie cardiaque ou sur l'intégrité des valves cardiaques^{49,50}. Plutôt, il permet d'exclure (< 100 pg/ml) ou de confirmer (> 400-500 pg/ml) rapidement un diagnostic d'IC décompensée afin de traiter de façon rapide et efficace le patient se présentant avec dyspnée. Il constitue donc un outil complémentaire à l'échocardiographie. L'interprétation des concentrations de BNP ne devrait pas être effectuée de façon isolée, mais bien en prenant compte de l'évaluation complète du patient (antécédents médicaux, examen physique, autres tests diagnostiques), puisque plusieurs autres pathologies peuvent augmenter les concentrations plasmatiques de BNP, telle une embolie pulmonaire⁴³. Ceci s'avère particulièrement important chez les patients ayant des valeurs intermédiaires de BNP (100-500 pg/ml). Finalement, certaines questions persistent quant à l'interprétation des valeurs de BNP. Par exemple, chez les patients ayant déjà un antécédent d'IC, dans quelle proportion le BNP doit-il augmenter par rapport à la valeur de BNP de base d'un patient afin d'établir un diagnostic de décompensation?

Conclusion

En conclusion, le traitement des patients atteints d'IC a grandement évolué au cours des deux dernières décennies et est devenu extrêmement complexe chez certains patients. Ainsi, il apparaît fondamental que le pharmacien occupe un rôle de premier plan dans le traitement et le suivi de ces patients afin de s'assurer d'un emploi optimal des divers agents pharmacologiques utilisés.

Pour toute correspondance :
Simon de Denus, pharmacien
Institut de cardiologie de Montréal
5000, rue Bélanger
Montréal (Québec) H1C 1T8
Tél : (514) 376-3330, poste 2881
Téléc. : (514) 593-2575
Courriel : simon.dedenus@icm-mhi.org

Abstract

Objective: To discuss new developments in congestive heart failure that have occurred since 2001.

Data sources and study selection: Search of MEDLINE (June 2001 - March 2004) was performed as well as a review of abstracts from cardiology meetings. All articles identified from the data sources were evaluated and all information deemed relevant was included in this review.

Data synthesis: Since 2001, a number of studies regarding the diagnosis and treatment of congestive heart failure have been published. These studies have broadened the role of beta-blockers and angiotensin II-converting enzyme inhibitors in the treatment of congestive heart failure. Furthermore, a number of studies acknowledge the use of implantable defibrillators, as well as the use of cardiac resynchronization. Finally, on the diagnostic level, B-type, natriuretic peptide represents an important addition. It allows better evaluation of patients admitted to the emergency room complaining of dyspnea, and in whom congestive heart failure is suspected.

Conclusions: Treatment of congestive heart failure has greatly evolved during the last two decades, and it has also become more complex. Therefore, it is important that pharmacists play a role in the treatment of these patients.

Key words: Heart failure, beta-blockers, angiotensin-converting enzyme inhibitors, implantable defibrillator.

Références

1. Heart and Stroke Foundation of Canada. The Growing Burden of Heart Disease and Stroke in Canada 2003. Ottawa; 2003.
2. Hunt SA, Baker DW, Chin MH, Cinquegrani MP, Feldman AM, Francis GS, et coll. ACC/AHA Guidelines for the Evaluation and Management of Chronic Heart Failure in the Adult : Executive Summary. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulation 2001; 104: 2996-3007.
3. Liu P, Arnold JM, Belenkie I, Demers C, Dorian P, Gianetti N, et coll. The 2002/3 Canadian Cardiovascular Society consensus guideline update for the diagnosis and management of heart failure. Can J Cardiol 2003; 19: 347-56.
4. Jugdutt BI. Ventricular remodeling after infarction and the extracellular collagen matrix : when is enough enough? Circulation 2003; 108: 1395-403.
5. Cohn JN, Tognoni G. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. N Engl J Med 2001; 345: 1667-75.
6. MERIT-HF Study Group. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure : Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). Lancet 1999; 353: 2001-7.
7. CIBIS-II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II) : a randomised trial. Lancet 1999; 353: 9-13.
8. Packer M, Coats AJ, Fowler MB, Katus HA, Krum H, Mohacsi P, et coll. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. N Engl J Med 2001; 344: 1651-8.
9. Dargie HJ. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction : the CAPRICORN randomised trial. Lancet 2001; 357: 1385-90.
10. Poole-Wilson PA, Swedberg K, Cleland JG, Di Lenarda A, Hanrath P, Komajda M, et coll. Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET) : randomised controlled trial. Lancet 2003; 362: 7-13.

11. Krum H, Roecker EB, Mohacs P, Rouleau JL, Tendera M, Coats AJ, et coll. Effects of initiating carvedilol in patients with severe chronic heart failure : results from the COPERNICUS Study. *JAMA* 2003; 289: 712-8.
12. Dickstein K, Kjekshus J; Steering Committee of the OPTIMAL Study Group. Effects of losartan and captopril on mortality and morbidity in high-risk patients after acute myocardial infarction : the OPTIMAAL randomised trial. *Optimal Trial in Myocardial Infarction with Angiotensin II Antagonist Losartan*. *Lancet* 2002; 360: 752-60.
13. Pitt B, Poole-Wilson PA, Segal R, Martinez FA, Dickstein K, Camm AJ, et coll. Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure : randomised trial-the Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II. *Lancet* 2000; 355: 1582-7.
14. Pfeffer MA, McMurray JJ, Velazquez EJ, Rouleau JL, Kober L, Maggioni AP, et coll. Valsartan an Acute Myocardial Infarction Trial (VALIANT) Investigators. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *N Engl J Med* 2003; 349: 1893-906.
15. Granger CB, McMurray JJ, Yusuf S, Held P, Michelson EL, Olofsson B, et coll. CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors : the CHARM-Alternative trial. *Lancet* 2003; 362: 772-6.
16. McMurray JJ, Ostergren J, Swedberg K, Granger CB, Held P, Michelson EL, et coll. CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function taking angiotensin-converting-enzyme inhibitors : the CHARM-Added trial. *Lancet* 2003; 362: 767-71.
17. Pitt B, Segal R, Martinez FA, Meurers G, Cowley AJ, Thomas I, et coll. Randomised trial of losartan versus captopril in patients over 65 with heart failure (Evaluation of Losartan in the Elderly Study, ELITE). *Lancet* 1997; 349: 747-52.
18. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, et coll. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 1999; 341: 709-17.
19. Cohn JN, Archibald DG, Ziesche S, Franciosa JA, Harston WE, Tristani FE, et coll. Effect of vasodilator therapy on mortality in chronic congestive heart failure. Results of a Veterans Administration Cooperative Study. *N Engl J Med* 1986; 314: 1547-52.
20. Cohn JN, Johnson G, Ziesche S, Cobb F, Francis G, Tristani F, et coll. A comparison of enalapril with hydralazine-isosorbide dinitrate in the treatment of chronic congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991; 325: 303-10.
21. Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJ, Michelson EL, et coll. CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure : the CHARM-Overall programme. *Lancet* 2003; 362: 759-66.
22. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJ, Michelson EL, et coll. CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction : the CHARM-Preserved Trial. *Lancet* 2003; 362: 777-81.
23. Sica DA, Black HR. Angioedema in heart failure : occurrence with ACE inhibitors and safety of angiotensin receptor blocker therapy. *Congest Heart Fail* 2002; 8: 334-41, 345.
24. de Denus S, Spinler SA. Treatment of congestive heart failure. *JAMA* 2002; 287: 2209.
25. Abdi R, Dong VM, Lee CJ, Ntoso KA. Angiotensin II receptor blocker-associated angioedema : on the heels of ACE inhibitor angioedema. *Pharmacotherapy* 2002; 22: 1173-5.
26. Mann DL, Deswal A. Angiotensin-receptor blockade in acute myocardial infarction-a matter of dose. *N Engl J Med* 2003; 349: 1963-5.
27. Pitt B, Remme W, Zannad F, Neaton J, Martinez F, Roniker B, et coll. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003; 348: 1309-21.
28. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, Klein H, Wilber DJ, Cannom DS, et coll. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2002; 346: 877-83.
29. Bardy GH, Lee KL, Mark DB. Sudden cardiac death-heart failure trial. Présenté à l'American College of Cardiology 53rd Annual Scientific Session. New Orleans; 2004.
30. Gruberg L. DINAMIT : The Defibrillator in Acute Myocardial Infarction Trial. [cité le 13 avril 2004]. Disponible au : <http://www.medscape.com/viewarticle/472003>.
31. Bradley DJ, Bradley EA, Baughman KL, Berger RD, Calkins H, Goodman SN, et coll. Cardiac resynchronization and death from progressive heart failure : a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2003; 289: 730-40.
32. Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, Krueger S, Kass DA, De Marco T, et coll. The COMPANION investigators. Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N Engl J Med* 2004; 350: 2140-50.
33. de Denus S, Pharand C, Williamson DR. Brain natriuretic peptide in the management of heart failure : the versatile neurohormone. *Chest* 2004; 125: 652-68.
34. The VMAC investigators. Intravenous nesiritide vs nitroglycerin for treatment of decompensated congestive heart failure : a randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 287: 1531-40.
35. Stevenson LW, Perloff JK. The limited reliability of physical signs for estimating hemodynamics in chronic heart failure. *JAMA* 1989; 261: 884-8.
36. Redfield MM, Rodeheffer RJ, Jacobsen SJ, Mahoney DW, Bailey KR, Burnett JC Jr. Plasma brain natriuretic peptide concentration : impact of age and gender. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 976-82.
37. McCullough PA, Duc P, Omland T, McCord J, Nowak RM, Hollander JE, et coll. B-type natriuretic peptide and renal function in the diagnosis of heart failure : an analysis from the Breathing Not Properly Multinational Study. *Am J Kidney Dis* 2003; 41: 571-9.
38. Wang TJ, Larson MG, Levy D, Benjamin EJ, Leip EP, Wilson PW, et coll. Impact of obesity on plasma natriuretic peptide levels. *Circulation* 2004; 109: 594-600.
39. Groenning BA, Nilsson JC, Sondergaard L, Kjaer A, Larsson HB, Hildebrandt PR. Evaluation of impaired left ventricular ejection fraction and increased dimensions by multiple neurohumoral plasma concentrations. *Eur J Heart Fail* 2001; 3: 699-708.
40. Maeda K, Tsutomoto T, Wada A, Hisanaga T, Kinoshita M. Plasma brain natriuretic peptide as a biochemical marker of high left ventricular end-diastolic pressure in patients with symptomatic left ventricular dysfunction. *Am Heart J* 1998; 135: 825-32.
41. Tsutomoto T, Wada A, Maeda K, Hisanaga T, Maeda Y, Fukai D, et coll. Attenuation of compensation of endogenous cardiac natriuretic peptide system in chronic heart failure : prognostic role of plasma brain natriuretic peptide concentration in patients with chronic symptomatic left ventricular dysfunction. *Circulation* 1997; 96: 509-16.
42. Wei CM, Heublein DM, Perrella MA, Lerman A, Rodeheffer RJ, McGregor CG, et coll. Natriuretic peptide system in human heart failure. *Circulation* 1993; 88: 1004-9.
43. Morrison LK, Harrison A, Krishnaswamy P, Kazanegra R, Clopton P, Maisel A. Utility of a rapid B-natriuretic peptide assay in differentiating congestive heart failure from lung disease in patients presenting with dyspnea. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 202-9.
44. Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM, McCord J, Hollander JE, Duc P, et coll. Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *N Engl J Med* 2002; 347: 161-7.
45. McCullough PA, Nowak RM, McCord J, Hollander JE, Herrmann HC, Steg PG, et coll. B-type natriuretic peptide and clinical judgment in emergency diagnosis of heart failure : analysis from Breathing Not Properly (BNP) Multinational Study. *Circulation* 2002; 106: 416-22.
46. Mueller C, Scholer A, Laule-Kilian K, Martina B, Schindler C, Buser P, et coll. Use of B-type natriuretic peptide in the evaluation and management of acute dyspnea. *N Engl J Med* 2004; 350: 647-54.
47. Krishnaswamy P, Lubien E, Clopton P, Koon J, Kazanegra R, Wanner E, et coll. Utility of B-natriuretic peptide levels in identifying patients with left ventricular systolic or diastolic dysfunction. *Am J Med* 2001; 111: 274-9.
48. Lainchbury JG, Campbell E, Frampton CM, Yandle TG, Nicholls MG, Richards AM. Brain natriuretic peptide and n-terminal brain natriuretic peptide in the diagnosis of heart failure in patients with acute shortness of breath. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 728-35.
49. Maisel AS, McCord J, Nowak RM, Hollander JE, Wu AH, Duc P, et coll. Bedside B-Type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure with reduced or preserved ejection fraction. Results from the Breathing Not Properly Multinational Study. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41:2010-7.
50. Logeart D, Saudubray C, Beyne P, Thabut G, Ennezat PV, Chavelas C, et coll. Comparative value of Doppler echocardiography and B-type natriuretic peptide assay in the etiologic diagnosis of acute dyspnea. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 1794-800.

Le rôle du pharmacien sein du comité d'éthique de la recherche

Mireille Brisson

Résumé

Le comité d'éthique de la recherche (CER) et des nouvelles technologies de l'Institut de cardiologie de Montréal siège depuis plus de 10 ans. Depuis quelques années, le nombre de membres actifs s'élève à 15, et entre 70 et 90 nouveaux protocoles sont évalués chaque année. Avec l'évolution du CER et la complexité des nouveaux protocoles et des nouvelles technologies développées, le rôle des membres, et tout particulièrement celui du pharmacien, a également évolué. Le pharmacien tient maintenant un rôle essentiel, surtout en ce qui a trait à l'analyse et au suivi des protocoles impliquant des médicaments de recherche.

Composition du CER

On ne peut parler du rôle du pharmacien au sein du comité d'éthique sans brièvement présenter la composition du comité ainsi que son fonctionnement. Le comité est actuellement composé de 15 membres, dont au moins sept médecins et un pharmacien, et compte en plus une représentation légale importante (avocats). Le tableau I présente la liste des membres du comité. Afin de répondre plus adéquatement aux exigences émanant de l'Énoncé de politique des trois conseils, la composition du comité d'éthique fait actuellement l'objet d'un remaniement important. Le but de ces exigences est de s'assurer que les CER sont constitués d'une équipe multidisciplinaire disposant de toute l'expertise et de l'indépendance voulue pour évaluer avec compétence l'éthique des projets qui leur sont soumis¹. Les membres des CER doivent jouer des rôles à la fois différents et complémentaires^{1,3}.

Tableau I : *Représentants du comité d'éthique de la recherche et des nouvelles technologies*

Cardiologues (5)*
Chirurgien
Anesthésiste
Pharmacien
Infirmières (2)
Avocats (4)
Assistante de recherche

* dont un médecin (DSP) est membre d'office

Rôle du CER

Le rôle du CER, tel que défini dans l'Énoncé de politique des trois conseils, consiste à évaluer, à approuver et à surveiller toute recherche qui fait appel à

des sujets humains^{1,4}. Le CER a également l'autorité de modifier, de stopper ou de refuser toute proposition ou poursuite de projet de recherche. La méthode d'évaluation des projets de recherche par le CER doit reposer sur le principe que plus la recherche risque d'être invasive, plus elle doit être évaluée soigneusement. Il est entendu que l'évaluation approfondie de tous les projets serait souhaitable, mais elle représente une charge trop lourde qui pourrait nuire à la qualité de l'analyse où les risques seraient sérieux^{1,4}. Toutefois, il va s'en dire que tous les projets de recherche doivent être évalués adéquatement. Ce sont les principes qui sont à la base du fonctionnement du CER. Le CER est également responsable de s'assurer que les exigences reconnues en matière d'éthique de la recherche seront remplies tout au long du déroulement du projet de recherche³.

Fonctionnement du CER

Au cours des années, le fonctionnement du comité a dû être maintes fois révisé, notamment pour tenter d'alléger les réunions et d'accélérer le processus d'évaluation des protocoles. Il n'en demeure pas moins que, dans la majorité des cas, il faut environ quatre heures pour réussir à analyser tous les nouveaux protocoles (en plus des amendements) et à effectuer le suivi des projets en cours, et ce, tous les mois. Il est parfois même nécessaire de tenir une réunion supplémentaire entre-temps afin de ne pas retarder indûment l'approbation des protocoles.

Depuis quelques années, les chercheurs sont invités au début de chaque réunion à venir présenter leur protocole et à répondre aux questions des membres du comité. Ceci a permis aux membres de mieux comprendre certains projets complexes et de limiter la correspondance entre le chercheur et le comité, celle-ci devenant très lourde et retardant régulièrement l'acceptation des projets. Il est aussi parfois nécessaire que le comité consulte d'autres médecins qui ne siègent pas au comité pour bénéficier d'une expertise supplémentaire essentielle à une évaluation adéquate des protocoles (p. ex. : microbiologistes, arythmologues, si aucun n'est présent au comité).

Rôle du pharmacien

On reconnaît depuis longtemps le pharmacien comme un professionnel qui participe à l'amélioration de la

Mireille Brisson, B. Pharm., M. Sc., est pharmacienne à l'Hôpital Charles LeMoine.

révision des protocoles par son évaluation de pointe des médicaments⁵. Mais comment son implication se traduit-elle dans la pratique de tous les jours? L'implication du pharmacien au sein du CER se divise en trois volets :

- La préparation en vue des réunions (lecture des documents soumis, révision et analyse des effets indésirables, etc.).
- Lors des réunions, il doit faire part de son analyse des protocoles, des amendements (et autres documents soumis) et faire le suivi des effets indésirables.
- Après les réunions, il est responsable de la vérification des formulaires de consentement (avec le sous-groupe), de la mise à jour du document concernant le suivi des effets indésirables et de la planification du travail quotidien du pharmacien en clinique en fonction des nouveaux protocoles et amendements approuvés.

La préparation aux réunions du CER

L'une des tâches les plus importantes du pharmacien est sans aucun doute l'analyse des « brochures de l'investigateur ». La brochure de l'investigateur est une compilation de données cliniques et non cliniques sur les produits de recherche pouvant servir à l'étude de ceux-ci sur des sujets humains⁶. Elle contient habituellement tous les renseignements concernant la pharmacodynamie du médicament, la pharmacocinétique, le mode d'administration, les interactions médicamenteuses (si elles ont été évaluées), les effets secondaires, les doses utilisées. De plus, l'expérience animale et humaine y est largement décrite. En fait, le type d'information disponible et la quantité d'information à inclure dans ce document sont fonction du stade de développement du produit de recherche. Si le produit est commercialisé et que sa pharmacologie est très bien comprise, il n'est pas nécessaire de produire une brochure exhaustive⁶.

L'analyse du protocole de recherche est également un travail minutieux et très important. Il faut vérifier notamment les critères d'inclusion et d'exclusion des patients, le mode de recrutement des patients, les doses de médicaments utilisées, s'assurer de la faisabilité de l'application du projet dans la vie quotidienne, s'assurer d'une méthode adéquate de suivi des patients en cours d'étude, déterminer qui va rembourser le coût des médicaments s'ils sont dispendieux.

Pour les projets qui impliquent des médicaments déjà commercialisés, les critères d'inclusion et d'exclusion sont généralement évalués en fonction des informations disponibles dans les monographies. Par exemple, s'il est reconnu qu'un médicament peut entraîner une augmentation importante des enzymes hépatiques, il serait très prudent d'exclure d'emblée les patients dont les enzymes seraient, à l'entrée de l'étude, deux ou trois fois supérieures à la limite normale. Une autre option

serait de prévoir, au cours de l'étude, un mécanisme de contrôle régulier des enzymes hépatiques et de cesser le médicament à l'étude lorsqu'elles atteindraient, par exemple, trois fois la limite supérieure à la normale.

Les doses des médicaments impliqués dans les nouveaux protocoles doivent être soigneusement analysées et comparées aux doses couramment utilisées (pour les médicaments commercialisés) ou aux doses utilisées dans les études cliniques ou pré-cliniques précédentes, à moins que l'étude vise justement à déterminer la dose maximale efficace d'un médicament. Ceci constitue sans contredit une partie importante du travail du pharmacien. Les membres du CER s'en remettent à ses compétences afin qu'il s'assure de la sécurité des patients qui participent aux projets de recherche.

Un autre élément très important de l'évaluation pharmaceutique d'un protocole de recherche consiste à vérifier qui va fournir les médicaments (la compagnie ou l'hôpital), et ce, particulièrement dans les cas où un médicament dispendieux déjà commercialisé fait l'objet d'une nouvelle étude clinique. À l'Institut de cardiologie, nous suivons le principe suivant : si le patient avait de toute façon reçu le même médicament en dehors de l'étude, l'hôpital peut le fournir. Dans tous les autres cas, nous nous assurons que la compagnie fournira gratuitement le médicament.

Finalement, les amendements aux protocoles sont parfois nombreux et doivent être évalués par le pharmacien, car ils peuvent parfois entraîner une modification de la distribution des médicaments de recherche, du formulaire de consentement ou de l'analyse du suivi des médicaments. Par exemple, il est possible qu'en cours d'étude des visites supplémentaires soient prévues, ce qui pourrait modifier la fréquence de distribution des médicaments et ainsi nécessiter un ajustement de la part de la pharmacie.

Les réunions du CER

Durant les réunions du CER, tous les membres sont invités à émettre leurs commentaires concernant les projets soumis. Le pharmacien est le professionnel le mieux outillé pour discuter du profil pharmacologique des médicaments à l'étude, et il doit donner son opinion sur tous les projets impliquant des médicaments. Que ce soit au regard des critères d'inclusion ou d'exclusion, des doses utilisées ou du suivi en cours d'étude, toute ambiguïté ou questionnement pertinent doit être amené aux membres pour discussion.

En ce qui concerne l'analyse du suivi des effets indésirables effectuée en dehors des réunions, le pharmacien doit aviser les autres membres du comité des effets sérieux survenus et de toute demande de renseignement supplémentaire et/ou de clarification

Tableau II : Exemple de tableau de suivi des effets indésirables – Médicament XYZ

No événement Date	Caractéristiques du patient	Description de l'événement	Conséquence	Décision du comité d'éthique
A-1111 18 avril 2001	F 66 ans Diabétique	↓ Appétit, N, V, Douleurs abdominales	Retour à la normale après 1 semaine	- (aucune relation avec la molécule à l'étude)
B-2222 3 novembre 1999	H 50 ans HTA, angine	Arrêt cardiaque durant sommeil (1 semaine après début étude)	Décès	Modification formulaire consentement
C-3333 5 mars 2002	H 45 ans Fumeur	Cancer du poumon découvert 1 1/2 an après début étude	Opération/résection partielle d'un poumon	- (Aucune relation avec la molécule de l'étude)

concernant les rapports d'effets indésirables qui seront acheminés aux compagnies qui subventionnent les études cliniques.

Le travail du pharmacien après les réunions du CER

1- Les formulaires de consentement

La révision des formulaires de consentement est effectuée par un sous-comité du CER composé d'un avocat, d'un médecin, d'une assistante de recherche et d'un pharmacien.

Ce formulaire doit être signé par les patients et constitue leur approbation à participer à une étude clinique. Il représente un exposé compréhensible des avantages et des inconvénients raisonnablement prévisibles associés à la recherche ainsi qu'une description des conséquences prévisibles en cas de non-intervention¹. L'information que l'on y présente doit être claire, livrée dans un langage accessible pour les patients et surtout exacte. Le pharmacien doit donc s'assurer d'un niveau de langage et d'information adéquat.

L'information présentée dans le formulaire doit être suffisante pour obtenir un consentement libre et éclairé et doit aussi permettre au patient de revenir en tout temps sur sa décision. Il faut mettre à la disposition du patient toutes les informations qui pourraient remettre en cause sa décision de participer à une étude, mais il ne faut toutefois pas l'inquiéter indûment en lui fournissant, par exemple, la liste de tous les effets indésirables rapportés pour le médicament à l'étude.

Dans sa révision, le pharmacien doit s'attarder particulièrement aux sections du formulaire concernant les risques et les inconvénients pour s'assurer que les informations les plus pertinentes sont présentées au patient, ce qui permettra à ce dernier de prendre une décision éclairée au regard de sa participation à l'étude (voir un exemple au tableau II). De façon générale, on y retrouve les risques qui sont graves ou importants ainsi que ceux qui sont prévisibles (et les plus fréquents). Les autres sections du formulaire concernent notamment le but et le déroulement de l'étude ainsi que divers aspects

légaux (compensation, confidentialité). Il est également important d'aviser les patients qu'ils seront prévenus de toute nouvelle information susceptible de mettre en cause leur décision de continuer ou non à prendre part à une recherche¹. La divulgation des résultats d'une nouvelle étude en est un bon exemple. Au fil des ans, nous en sommes venus à établir des standards relativement à certaines sections du formulaire de consentement, ce qui allège grandement le travail des membres du sous-comité. De plus, comme les chercheurs savent de plus en plus ce que l'on attend d'eux, le travail de révision en est grandement facilité. Toutefois, nous devons depuis quelque temps faire face à une nouvelle problématique, soit celle des nombreuses exigences des compagnies pharmaceutiques qui subventionnent les études cliniques. Plusieurs échanges sont parfois nécessaires avant que la compagnie se conforme à nos critères de rédaction des formulaires de consentement, car elles se protègent de plus en plus (sur le plan légal). Il arrive même que ce processus retarde l'acceptation du formulaire de consentement et par le fait même le début d'une étude clinique.

2- Suivi des patients en cours d'étude

Une surveillance continue des projets en cours d'étude est importante à toutes les étapes, car l'absence de suivi adéquat empêche les membres du CER de s'acquitter pleinement de leurs fonctions, notamment celle d'assurer la protection des personnes qui prêtent leur concours à un protocole de recherche³. La rigueur de ce suivi devrait être conforme à la méthode d'évaluation éthique du projet¹.

Le suivi des effets indésirables des médicaments fait partie de cette surveillance continue et se fait depuis quelques années en dehors des réunions officielles. Quelques jours avant la réunion, la liste des effets indésirables rapportés par les chercheurs depuis la dernière réunion est soumise au pharmacien. Chaque effet doit être lu et analysé. Ceci demande beaucoup de travail, car il faut constamment se référer aux événements déclarés précédemment. On doit donc régulièrement réexaminer la brochure de l'investigateur (ou les autres documents antérieurs) pour y retrouver la

liste des effets indésirables déjà rapportés pour le médicament en cause. Ce travail est d'une grande importance, car il peut en résulter une modification au formulaire de consentement ou même la suspension temporaire d'un projet si l'événement survenu est très sérieux. En effet, même si un événement survient pour la première ou la deuxième fois seulement, s'il s'agit d'un événement sérieux (par exemple, un décès inattendu), il faudra envisager l'ajouter à la liste des effets indésirables dans le formulaire de consentement (voir tableau III).

Dans cette perspective et pour faciliter le travail de recherche, j'ai élaboré un outil de travail simple me permettant de compiler et de retracer facilement tous les effets indésirables qui sont soumis au comité. Les rapports sont très nombreux, car le CER doit être informé non seulement des événements survenus à l'interne mais aussi de tous ceux qui sont soumis au commanditaire et qui proviennent d'autres centres hospitaliers. Depuis quelques années, je compile donc les effets indésirables par médicament plutôt que par projet (car un médicament est parfois évalué dans le cadre de plusieurs projets) en inscrivant la date d'évaluation, le numéro de l'événement (si possible), une brève description de celui-ci et la démarche entreprise par le CER, s'il y a lieu (voir tableau II).

3- Lien avec le travail du pharmacien en clinique

Après les réunions, un lien peut (et doit) être fait avec le travail du pharmacien en recherche clinique. Il faut modifier les instructions en fonction des nouveaux amendements, planifier le travail pour la préparation des nouveaux protocoles, mettre à jour le document de suivi des effets indésirables, etc. En somme, il faut un suivi très étroit afin de pouvoir planifier la préparation aux nouvelles études et aussi un bon système de classification pour pouvoir retracer facilement les documents des réunions précédentes. Idéalement, le

nombre de pharmaciens devrait être limité et un bon système de communication doit être développé. Il ne faut pas oublier que le pharmacien qui travaille en recherche peut aussi être d'une grande utilité pour le CER parce qu'il participe directement à l'application des protocoles de recherche. Finalement, en ce qui concerne les réunions du CER, le même pharmacien devrait toujours être présent (dans la mesure du possible), puisque ceci facilite grandement le suivi. Il peut se référer à un ancien protocole concernant le même médicament, il peut se souvenir de problèmes qui sont survenus au cours des études antérieures ou de la façon dont certains problèmes ont été traités ou évités.

Situations particulières

Le rôle du pharmacien au sein du comité d'éthique est très large et ne se limite pas à une analyse approfondie des médicaments. Plusieurs thèmes sont abordés et demandent l'expertise et la vision de tous les membres du comité. Pensons seulement aux études génétiques, aux protocoles en situation d'urgence (p. ex. : infarctus) et à la compétition entre tous les projets de recherche.

Études génétiques

De plus en plus de protocoles de recherche comportent des sous-études génétiques ou incluent la conservation d'un échantillon sanguin pour évaluation future (génétique ou autre). Il faut s'assurer de la confidentialité des renseignements ainsi que du mode de conservation des documents et de l'échantillon sanguin (ou de sa destruction). Il faut donc informer les patients (par le formulaire de consentement) afin qu'ils comprennent bien qu'il est possible qu'ils puissent avoir de la difficulté à obtenir une assurance ou carrément qu'ils ne puissent pas être assurés. On doit aussi s'interroger sur la divulgation (ou non) des résultats en fin d'étude.

Tableau III : Exemple de formulaire de consentement (section risques et inconvénients)

Les effets secondaires signalés au cours des études cliniques comparatives sur le « XYZ » sont :

- ⇒ maux tête (10 %),
- ⇒ constipation (8 %),
- ⇒ fatigue (3 %),
- ⇒ douleurs musculaires (3 %),
- ⇒ éruptions cutanées (1 %).

Les effets suivants, beaucoup plus rares, ont également été signalés :

- ⇒ inflammation du pancréas (pancréatite),
- ⇒ douleurs angineuses pouvant mener à une crise cardiaque,
- ⇒ problèmes intestinaux (blocage ou occlusion).

Au nombre des risques associés aux prélèvements de sang, mentionnons :

- ⇒ la douleur,
- ⇒ une sensation de brûlure,
- ⇒ l'apparition de bleus à l'endroit où l'aiguille a percé la peau.

Des inconvénients et/ou effets indésirables inattendus peuvent également se produire.

Protocoles en situation d'urgence

Comment obtenir de façon éthique le consentement d'un patient qui arrive en infarctus aigu à l'urgence après avoir reçu de la morphine dans l'ambulance? Un proche qui l'accompagne aurait-il le droit de donner ou de refuser un consentement à la place du patient? Voici quelques-unes des interrogations difficiles à résoudre auxquelles nous avons à faire face régulièrement.

Compétition entre les protocoles

Dans une institution où la recherche occupe une place très importante et où un grand nombre de projets sont actifs en même temps, il y a lieu de croire que plusieurs projets puissent convenir à un même patient, ce qui porte à se questionner sur la « compétition » entre les divers protocoles. Il faut s'assurer que tous les chercheurs ont la possibilité de mener à terme leurs recherches, en déterminant un mode de fonctionnement en ce qui a trait au recrutement des patients.

Conclusion

Au fil des ans, le rôle du pharmacien au sein du CER s'est élargi, notamment pour répondre aux exigences des protocoles qui deviennent de plus en plus complexes. Notre expertise pharmaceutique ainsi que notre rôle privilégié au cœur de l'action font de nous l'un des professionnels le mieux informé de ce qui se passe en matière d'application des protocoles de recherche. Il faut ouvrir l'œil sur ce qui se passe (et aussi nos oreilles), utiliser notre jugement et mettre à la disposition de tous nos connaissances.

Pour toute correspondance :
Mireille Brisson
Département de pharmacie
Hôpital Charles LeMoine
3120, boul. Taschereau
Longueuil (Québec) J4V 2H1
Tél. : (450) 466-5000, poste 2406
Télec. : (450) 466-5775
Courriel : mireille.brisson @ rrsss16.gouv.qc.ca

Abstract

The research ethics and new technologies committee at the Montreal Heart Institute has been holding meetings for more than 10 years. In the last few years, 15 active members have been on the committee, and between 70 and 90 new protocols have been assessed yearly. With the evolution of the committee and the growing complexity of new protocols and technologies, the members' role, particularly the pharmacist's, has also evolved. The pharmacist's role now proves to be essential, particularly when it comes to the analysis and the follow-up of protocols using research drugs.

Références

1. Énoncé de politique des Trois Conseils. Éthique de la recherche avec des êtres humains. Gouvernement du Canada; août 1998.
2. Plan d'action ministériel en éthique de la recherche et en intégrité scientifique. Ministère de la Santé. Gouvernement du Canada; juin 1998.
3. Rapport (Deschamps) sur l'évaluation des mécanismes de contrôle en matière de recherche clinique au Québec; 1995.
4. Doucet H. L'éthique de la recherche. Guide pour le chercheur en sciences de la santé. Les presses de l'Université de Montréal; 2002.
5. Mutnick AH, Miller LS. The pharmacist as an active member of the institutional review board. *Top Hosp Pharm Manage* 1993; 13(1): 55-59.
6. Les bonnes pratiques cliniques : directives consolidées. Directives de la direction des produits thérapeutiques. Publication autorisée par le Ministère de la santé. Gouvernement du Canada; 1997.

Gestion des activités du programme d'accès spécial en établissement de santé : trois exemples

Jean-François Bussières, Nathalie Francoeur, Van Duong

Résumé

Santé Canada doit autoriser l'importation de médicaments qui ne détiennent pas d'avis de conformité sur le marché canadien. Cette procédure requiert la collaboration des médecins, des pharmaciens et du personnel de soutien en pharmacie. L'objectif de cet article est de présenter les modalités de gestion de ce programme au sein de trois établissements de santé québécois.

Introduction

Santé Canada comporte une Direction générale des produits de santé et des aliments (DGPSA), sous laquelle on retrouve notamment la Direction des produits thérapeutiques (DPT). La DPT « régleme les produits pharmaceutiques et matériels médicaux pour l'utilisation humaine. Avant d'avoir l'autorisation de mettre le produit en marché, le manufacturier doit présenter une preuve scientifique substantielle de l'innocuité, de l'efficacité et de la qualité du produit comme le requiert la Loi sur les aliments et drogues et ses règlements »¹. Le programme d'accès spécial (PAS) « permet aux praticiens de demander l'accès à des médicaments qui ne sont pas vendus au pays. (...) Cet accès doit être limité au traitement de patients atteints d'une affection grave ou potentiellement mortelle, pour des raisons humanitaires ou urgentes, lorsque les traitements habituels s'avèrent inefficaces, inadéquats ou qu'ils ne sont pas disponibles. (...) Le PAS n'a pas été conçu comme mécanisme visant à promouvoir ou à favoriser l'utilisation hâtive d'un médicament ou pour éviter le processus d'examen et d'approbation des essais cliniques ou le processus d'approbation des nouveaux médicaments, mais plutôt pour fournir à des patients un accès à des médicaments pour des raisons humanitaires, au cas par cas (...) »². À l'été 2002, Santé Canada a apporté des modifications à sa politique du PAS. De nouveaux formulaires ont été mis en place afin d'obtenir plus d'information clinique de la part du prescripteur; on a éliminé les demandes verbales et resserré les autorisations en établissant à l'interne des critères d'évaluation des demandes. Choonara et Conroy ont publié une synthèse des études évaluant la

proportion d'ordonnances de médicaments pour une utilisation non approuvée ou ne détenant pas d'avis de conformité dans différents pays. Cette proportion varie de 11 à 65 % chez 22 à 92 % des patients traités selon les clientèles analysées^{3,4,5,6}. Le recours à des médicaments sans avis de conformité n'est pas sans risque et les pharmaciens doivent faire preuve de prudence. L'évolution du marché des médicaments fait en sorte que certains fabricants retirent du marché canadien des molécules qui, faute de ventes suffisantes ou d'autres considérations, demeurent accessibles uniquement par le biais du PAS (p. ex. Diamox®, Bicilline LA®, Prepulsid®, Dapsone, Garamycin 10 mg/mL, etc.). Enfin, on sait que la plupart des établissements de santé de courte durée au Québec ont recours au PAS⁷. L'objectif de cet article est de présenter les modalités de gestion du PAS au sein de trois établissements de santé québécois.

Problématique

Compte tenu des exigences de Santé Canada, la gestion du PAS est problématique en établissement de santé, notamment pour les motifs suivants : bien que le programme n'accepte de négocier qu'avec les pharmaciens d'établissement (les médicaments obtenus dans le cadre du PAS ne peuvent être envoyés qu'au bureau du praticien ou aux pharmacies d'établissements où sont hospitalisés des patients), un médecin peut transmettre une demande, obtenir le médicament et le distribuer lui-même sans forcément passer par un pharmacien, et ce, particulièrement dans les cas où le

Jean-François Bussières, B. Pharm., M. Sc., M.B.A., est chef du département de pharmacie de l'Hôpital Sainte-Justine et professeur agrégé de clinique à la Faculté de pharmacie de l'Université de Montréal.

Nathalie Francoeur, B. Pharm., M. Sc., est coordonnatrice à l'enseignement et à la recherche au Centre hospitalier universitaire de Québec.

Van Duong est chef du département de pharmacie au Centre hospitalier universitaire de Montréal.



MERCK FROSST

Découvrir toujours plus
Vivre toujours mieux.

Merck Frosst est fière d'accorder son soutien à la publication des *Chronique de Gestion de PHARMACTUEL*.

médicament est distribué gratuitement par le fabricant. Il est difficile de connaître le statut d'une demande auprès de Santé Canada tout au cours du processus, l'avis de confirmation écrit n'étant reçu par l'établissement qu'au terme du processus. Il peut être difficile d'assurer le suivi et la gestion documentaire des demandes au sein du département de pharmacie compte tenu des nombreux intervenants concernés (c.-à-d. médecins, pharmaciens, assistants techniques) et des nombreuses étapes. Il existe en outre un morcellement du dossier clinique du patient entre le milieu hospitalier et communautaire. Enfin, on peut dire que la gestion de ce programme requiert plusieurs heures pharmacien et assistant technique compte tenu de la nouvelle directive en vigueur.

Résolution de la problématique

À l'**Hôpital Sainte-Justine**, on recourt fréquemment au PAS, et les problèmes évoqués précédemment s'appliquent à notre pratique. À partir d'une revue de la documentation, d'une rencontre avec l'équipe de Santé Canada et d'un sondage effectué auprès des chefs de département de pharmacie du Québec, on a revu le fonctionnement d'une demande type au PAS et de son suivi à Sainte-Justine, on a procédé à l'identification des principaux problèmes locaux, et ce, dans le cadre d'une controverse de gestion du cours PHM6151 de la Faculté de pharmacie de l'Université de Montréal⁸. On a noté que les politiques et les procédures n'étaient pas mises à jour; que l'archivage des documents était décentralisé (c.-à-d. par pharmacien ou par secteur), non systématique et incomplet; qu'il était difficile de retracer les demandes; que l'information concernant les demandes et la documentation utilisée n'était pas facilement accessible le soir et les fins de semaine; qu'il n'y avait pas une personne dédiée à la coordination des demandes et que leurs délais de traitement étaient parfois très longs. À partir de ces constats, nous avons proposé les changements suivants : identification d'une personne responsable de la gestion des demandes au PAS (c.-à-d. le technicien en administration responsable des approvisionnements), création d'un système d'archivage physique (une fiche par médicament pour toutes les demandes dans un classeur unique centralisé à la gestion des stocks, sans empêcher les pharmaciens de conserver des copies propres à leurs cohortes de patients), développement d'une gestion informatisée des demandes tout au cours du processus par le biais de l'*Intranet* du département (c.-à-d. section de l'*Intranet* dédiée à ce thème avec tous les outils pertinents, une table SQL dédiée afin de documenter toutes les étapes d'une demande, un affichage par le biais de l'*Intranet* complet en temps réel de l'état de la demande, une feuille de travail pour le technicien, un bulletin d'information et une formation). Depuis la mise en place de la gestion par *Intranet* en février 2004, nous avons assuré la gestion de 71 demandes. Le délai moyen entre la demande à Santé

Canada et la réception du médicament a été de 7,2 jours. De façon générale, les pharmaciens et assistants techniques se disent satisfaits de l'outil Web implanté et des fonctionnalités disponibles, lesquelles permettent de faire le lien entre le système de gestion des stocks, le système informatique de gestion du dossier pharmacologique et la documentation requise par Santé Canada. La figure 1 illustre une fiche Web type d'une demande.

Figure 1 : *Fiche Web type d'une demande de médicament au PAS*

The screenshot shows a web interface for 'Gestion des médicaments du PAS'. It includes a header with 'Intranet du département de pharmacie' and a navigation bar. The main content area is divided into several sections: 'Communications' with a table for request status, 'Documentation' with checkboxes for document completion, 'Demande' with a table for request details, and 'Statut' with a progress indicator. The interface is designed for tracking and managing medication requests.

Au **Centre hospitalier universitaire de Québec**, le contrôle des médicaments du PAS a été rapatrié sous la responsabilité du pharmacien assigné au service de distribution des médicaments en investigation (SMEC) en raison des particularités et des communications fréquentes qu'exige la gestion de ces produits. Seule exception, les demandes faites au sein d'équipes de soins où un pharmacien clinicien est présent. Dans ce cas, le pharmacien clinicien gère de façon autonome ou en collaboration avec le SMEC les nouvelles demandes ou renouvellements pour ses patients. La politique générale veut que tous les médicaments du PAS soient entreposés à la pharmacie centrale ou à une pharmacie satellite du département et regroupés dans un endroit distinct de la médication courante. Si le médicament du PAS a été commandé pour un usage futur lors de situations urgentes, une certaine quantité pourra être accessible dans une unité de soins, accompagnée d'une feuille de décompte spécifique pour documenter et justifier son utilisation lors d'une prochaine demande. Selon le dernier bilan statistique effectué, les médicaments du PAS représentent 63 molécules différentes au site du CHUL pour une clientèle hospitalisée ou externe d'environ 120 patients, totalisant un budget de 55 000 \$ annuellement. Ils représentent 30 molécules différentes au site de l'Hôtel-Dieu de Québec (HDQ) pour une clientèle d'environ 168 patients et un budget annuel de 380 000 \$. Finalement, ils représentent 17 molécules au site de Saint-François d'Assise pour une clientèle d'environ 100 patients et un budget annuel de 15 000 \$. Que les médicaments du PAS soient gratuits ou non, nos

patients hospitalisés ou externes ne déboursent aucuns frais pour l'obtention de ces produits. Les outils de travail élaborés actuellement dans le cadre de ce programme sont une fiche distincte, un profil pharmacologique et une feuille d'inventaire pour chaque médicament de même qu'un système de détection des renouvellements prévus. À l'HDQ, le pharmacien de garde a une copie des profils pharmacologiques de toutes les molécules du PAS. Le système actuel est somme toute fonctionnel, ayant été confié à une équipe spécifique de pharmaciens. Cette décision a été d'autant plus nécessaire que la mise en place du nouveau système de demandes exige maintenant une étroite collaboration avec le médecin prescripteur et une vigilance accrue, car si une seule case du formulaire n'est pas remplie ou l'est de façon inadéquate, la demande est automatiquement refusée. Cependant, d'importantes améliorations sont encore nécessaires afin d'optimiser ce service, notamment la rédaction de politiques et de procédures claires pour éliminer certaines irrégularités lors de la distribution de ces produits par le service de distribution aux patients hospitalisés, l'intégration du traitement des ordonnances de la clientèle externe au système informatique actuel et la production automatisée de statistiques de ce service.

Au **Centre hospitalier universitaire de Montréal**, nous avons fait le point sur le fonctionnement du PAS et noté différents problèmes de gestion liés notamment à l'historique de fonctionnement interne de chacun des trois sites du département de pharmacie (Hôtel-Dieu, Notre-Dame et Saint-Luc). Ces problèmes incluaient : demandes gérées par plusieurs personnes (p. ex. médecin traitant, pharmacien assigné à la pharmacie principale, pharmacien de la pharmacie satellite du SMEC ou de celle de la clinique externe d'oncologie), approvisionnement et suivi de la commande effectués par plusieurs intervenants (p. ex. acheteur, assistant technique ou technicien en administration), soins et services pharmaceutiques non uniformes (tenue de dossier variable, histoire médicamenteuse pas toujours réalisée, conseils sur la médication parfois non donnés, évaluation partielle du suivi de la fidélité au traitement et des effets secondaires), ambiguïté et iniquité relativement à la facturation des frais aux patients. Nous avons donc profité des modifications de la politique du PAS de Santé Canada pour réviser les politiques et les procédures internes du département de pharmacie afin de les uniformiser et aussi d'officialiser celles du CHUM avec les différentes instances cliniques et administratives de notre centre, tels le comité de pharmacologie, l'exécutif du Conseil des médecins, dentistes et pharmaciens et le conseil d'administration. Cette révision nous a permis d'explicitier de nouveau le processus complet aux médecins et aux pharmaciens du CHUM, de mieux coordonner chacune des étapes de la chaîne, de la demande du médicament PAS à la distribution aux patients, afin de minimiser le délai et d'améliorer la sécurité et l'efficacité du traitement ainsi que les soins et les services pharmaceutiques rendus à nos patients. Ces politique et procédure sont disponibles sur le Web.

Conclusion

La gestion des demandes du PAS comporte de nombreuses étapes. Une analyse du flot de travail et des nombreux intervenants concernés indique la nécessité d'avoir des procédures et un fonctionnement uniforme. Compte tenu des changements apportés par Santé Canada au PAS à l'été 2002, il est pertinent de revoir le fonctionnement de ce programme au sein des départements de pharmacie afin d'assurer un suivi adéquat des médicaments sans avis de conformité au Canada.

Pour toute correspondance :

Jean-François Bussières

Département de pharmacie

Hôpital Sainte-Justine

3175, chemin Côte Sainte-Catherine

Montréal (Québec) H3T 1C5

Téléphone : (514) 345-4603

Courriel : bussiere@aei.ca

Les membres de l'A.P.E.S. peuvent accéder, sur le site Web (www.apesquebec.org), à la section membres, aux principaux documents développés par les auteurs du présent article en consultant l'onglet « Gestion ». Cette chronique a pour objectif de favoriser la diffusion de bonnes pratiques de gestion appliquées à la pharmacie en établissement de santé.

Abstract

Health Canada must approve the importation of drugs that do not have a notice of compliance on the canadian market. This procedure requires the collaboration of physicians, pharmacists and non-professional pharmacy staff. The goal of this article is to describe the terms and conditions of this program in three Quebec health care facilities.

Références

1. Santé Canada – Direction générale des produits de santé et des aliments. http://www.hc-sc.gc.ca/hpfb-dgpsa/tpd-dpt/index_f.html (site visité le 23 mars 2004).
2. Santé Canada – Programme d'accès spécial – médicaments - http://www.hc-sc.gc.ca/hpfb-dgpsa/tpd-dpt/sap_factsheet2002_f.html (site visité le 29 mars 2004).
3. Choonara I, Conroy S. Unlicensed and off-label drug use in children; implications for safety. *Drug Saf* 2002; 25(1): 1-5.
4. Conroy S. Unlicensed and off-label drug use : issues and recommendations. *Pediatr Drugs* 2002; 4: 353-359.
5. Conroy S, Choonara I, Impicciatore P, et coll. Survey of unlicensed and off label drug use in paediatric ward in European countries. *BMJ* 2000; 320: 79-82.
6. B cheler R, Schwab M, Morike K, Kalchthaler B, Mohr H, Schröder H, et coll. Off label prescribing to children in primary care in Germany : retrospective cohort study. *BMJ* 2002; 324: 1311-2.
7. Bussières JF, Bussières A, Atkinson S, Blanc A, Lebel D. Utilisation du programme d'accès spécial de Santé Canada par les départements de pharmacie du Québec en 2001-2002. Congrès annuel de l'APES. Saint-Hyacinthe, Québec, 2004.
8. McDuff AC. Utilisation du PAS   Sainte-Justine. Controverse de gestion – PHM6151. Faculté de pharmacie, Université de Montréal, juillet 2003.

La vancomycine à doses décroissantes dans le traitement de la colite récidivante à *Clostridium difficile*

Nadia Fortier

Le cas d'un patient...

Un collègue se questionne sur la pertinence de la prescription suivante :

Vancomycine per os :
125mg QID X 7 jours, suivi de
125mg BID X 7 jours, suivi de
125mg DIE X 7 jours, suivi de
125mg Q2jours X 7 jours, suivi de
125mg Q3jours X 14 jours

Il vous mentionne que le patient en question en est à sa troisième récurrence de colite à *Clostridium difficile* (CACD) et que des régimes standards de métronidazole et de vancomycine per os ont été essayés avec plus ou moins de succès.

Traitement du premier épisode de CACD

Le traitement de choix pour le premier épisode de CACD consiste en l'utilisation de métronidazole. En raison du coût plus élevé et afin de prévenir l'émergence d'entérocoques résistants, la vancomycine per os est réservée seulement pour les cas où le métronidazole ne peut être utilisé (allergie, intolérance, grossesse, etc)¹⁻⁵.

Traitement de CACD récidivante

Malgré un taux de réponse encourageant au traitement du premier épisode de CACD, soit de 90 à 97 %¹⁻³, une proportion considérable de patients récidivent. En effet, une première récurrence des symptômes survient chez 15 à 35 % des patients ayant complété avec succès un régime standard de métronidazole ou de vancomycine¹⁻⁷. De plus, le risque de récurrences subséquentes est plus élevé chez ces patients, soit de 45 à 65 %^{2,3,5,6}. Puisque les complications de cette maladie peuvent s'avérer importantes pour les individus atteints ainsi que pour la société (augmentation de la morbidité, de la mortalité, du nombre d'hospitalisations et de la durée de celles-ci ainsi que des coûts pour le système de santé)⁶, il est nécessaire de faire le point sur l'efficacité des options thérapeutiques pour les cas récidivants. Dans cette optique, on peut se demander quelle est la place de l'administration de la vancomycine par voie orale à doses décroissantes et quelle en est la logique.

Le traitement de la première récurrence de CACD consiste en la répétition du régime thérapeutique utilisé initialement¹⁻⁷. Quant aux récurrences subséquentes, elles sont difficiles à traiter et leur traitement est peu étudié et

controversé^{1, 4,7}. Une des hypothèses pour expliquer les récurrences soutient que la vancomycine et le métronidazole n'éradiquent que la forme végétative du *C. difficile*, qui produit les toxines causant la diarrhée, alors que les spores ne sont pas atteintes. Le patient ne présente donc pas de symptômes quand l'antibiothérapie prend fin. Par contre, les spores restantes peuvent alors se transformer en formes végétatives de façon graduelle, ce qui déclencherait un nouvel épisode^{2,3}. Les régimes de vancomycine per os à doses décroissantes puis intermittentes permettraient de briser ce cycle et ainsi de prévenir des récurrences subséquentes^{2,3,6,7}. En fait, durant la période à doses décroissantes du régime de vancomycine, la flore normale éradiquée par l'administration antérieure d'antibiotiques pourrait se rétablir progressivement, nuisant ainsi, par compétition, à la prolifération du *C. difficile* dans le colon⁶. Ensuite, pendant la période à doses intermittentes du régime, les jours sans vancomycine favoriseraient la transformation des spores en leur forme végétative, qui seraient éradiquées lors des jours avec vancomycine. Quoique laborieux, ce type de régime permettrait d'enrayer le *C. difficile* sous toutes ses formes et de prévenir d'autres récurrences chez le patient^{3,4,6}.

On peut alors se demander si l'efficacité de ce régime est cliniquement démontrée. En fait, peu d'études ont été publiées sur le sujet jusqu'à maintenant. L'étude de cohorte de Tedesco et coll.⁸, publiée en 1985, s'est penchée sur le cas de 22 patients présentant plusieurs récurrences de CACD. Les auteurs de l'étude utilisaient un régime de vancomycine à doses décroissantes puis intermittentes tel que décrit précédemment. Les résultats de cette étude ont révélé une absence de récurrence durant la période de suivi, variant de 2 à 12 mois, suivant la fin du régime. McFarlan et coll.⁶ ont également comparé, dans une étude de cohorte, le régime à doses décroissantes puis intermittentes de vancomycine aux régimes standards de vancomycine ou de métronidazole. Les auteurs ont observé que le premier régime réduisait de façon statistiquement significative le taux de récurrence par rapport aux régimes standards. Cependant, des essais cliniques prospectifs randomisés sont nécessaires afin de

Nadia Fortier, B. Pharm., est résidente en pharmacie à l'Hôpital Maisonneuve-Rosemont.

vérifier si le régime à doses décroissantes de vancomycine est réellement efficace dans le traitement et la prévention des récurrences de CACD.

Conclusion

Le traitement de la CACD récidivante fait l'objet de controverse; différents régimes thérapeutiques sont employés, dont celui de la vancomycine à doses décroissantes. Malgré qu'il soit utilisé par plusieurs cliniciens avec une certaine efficacité, le régime de vancomycine à doses décroissantes n'a été validé que par peu d'études^{2,4}. Ainsi, selon les données disponibles, ce régime constitue l'une des mesures thérapeutiques utilisées en dernier recours pour le traitement de la CACD récidivante. Enfin, l'innocuité de la vancomycine utilisée dans un tel régime n'est pas bien établie; des essais cliniques sont donc nécessaires afin d'évaluer sa place réelle dans le traitement de la CACD récidivante.

Cet article a été révisé par madame Yip Lann Chau, B. Pharm., M. Sc., pharmacienne au Centre d'information pharmaceutique (CIP) de l'Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal, et par Dr Daniel Thirion, M. Sc., Pharm. D., BCPS, professeur adjoint de clinique à la Faculté de pharmacie de l'Université de Montréal et pharmacien à l'Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal.

Références

1. Bartlett JG. Antibiotic-associated diarrhea. *N Engl J Med* 2002; 346: 334-9.
2. Mylonakis E, Ryan ET, Calderwood SB. *Clostridium difficile*-associated diarrhea. *Arch Intern Med* 2001; 161: 525-33.
3. Joyce AM, Burns DL. Recurrent *Clostridium difficile* colitis. *Postgrad Med* 2002; 112: 53-4, 57-8, 65, 75.
4. Fekety R. Guidelines for the diagnosis and management of *Clostridium difficile*-associated diarrhea and colitis. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 739-50.
5. Kyne L, Farell RJ, Kelly CP. *Clostridium difficile*. *Gastroenterol Clin N Am* 2001; 30: 753-77.
6. McFarland LV, Elmer GW, Surawicz CM. Breaking the cycle : treatment strategies for 163 cases of recurrent *Clostridium difficile* disease. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 1769-75.
7. Hurley BW, Nguyen CC. The spectrum of pseudomembranous enterocolitis and antibiotic-associated diarrhea. *Arch Intern Med* 2002; 162: 2177-84.
8. Tedesco FJ, Gordon D, Fortson WC. Approach to patients with multiple relapses of antibiotic-associated pseudomembranous colitis. *Am J Gastroenterol* 1985; 80: 867-8.

FORMATION CONTINUE



29, 30 septembre et 1^{er} octobre 2004 - Séminaire administratif l'A.P.E.S. - Des idées à l'action. Relevez le défi!

• Lieu : Château Cartier, Gatineau • Renseignements : A.P.E.S., tél. : (514) 286-0776 • Programme : www.apesquebec.org/formation

1^{er} octobre 2004 — Journée d'éducation permanente - Les chutes chez les personnes âgées en institution, une question d'équilibre?

• Lieu : Centre Mont-Royal, Montréal • Renseignements : Suzanne Prévost, direction de l'enseignement et de la diffusion de l'expertise, Institut universitaire de gériatrie de Montréal, tél. : (514) 340-2800, poste 3145

2 octobre 2004 - Colloque du RQSS sur la santé du sein : S'informer pour vaincre

• Lieu : Hôtel Hyatt (complexe Desjardins), Montréal • Renseignements : Réseau québécois pour la santé du sein (RQSS), tél. : (514) 844-9777 ou 1 877 844-9777.



22 octobre 2004 — Journée d'éducation permanente - Soins critiques. Pour ne pas être pris au dépourvu devant l'imprévu

• Lieu : Château Cartier, Gatineau • Renseignements : A.P.E.S., tél. : (514) 286-0776 • Programme et formulaire d'inscription www.apesquebec.org/formation



25 et 26 novembre 2004 - Journée d'éducation permanente - Neurologie et psychiatrie

• Lieu : Hôtel Delta, Trois-Rivières • Renseignements : A.P.E.S., tél. : (514) 286-0776 • Programme et formulaire d'inscription www.apesquebec.org/formation

LES PRIX D'EXCELLENCE ET DE RECONNAISSANCE 2003

Prix du meilleur article du Pharmactuel Novopharm/Mayne Pharma – A.P.E.S. 2003



Le prix du meilleur article du Pharmactuel Novopharm/Mayne Pharma - A.P.E.S. 2003 a été remis lors d'un cocktail d'anniversaire qui a eu lieu le 15 avril dernier à la Maison du Gouverneur. Tous les auteurs qui ont publiés en 2003, les membres du comité de rédaction, les membres du conseil d'administration de l'A.P.E.S. et les commanditaires y ont été invités.

Madame Sylvie Carle se mérite le prix du meilleur article du Pharmactuel Novopharm/Mayne Pharma - A.P.E.S. 2003 pour son article **Les antifongiques dans le traitement des infections invasives** paru dans le Pharmactuel volume 36 no 1.

Sylvie Carle est diplômée de l'Université de Montréal où elle a obtenu un baccalauréat et une maîtrise en pharmacie d'hôpital.

Elle œuvre présentement au département de pharmacie de l'Hôpital Royal Victoria du Centre universitaire de santé McGill.

Mme Carle est également clinicienne associée à la Faculté de pharmacie de Montréal et supervise les étudiants en stage d'enseignement clinique et à la maîtrise dans le domaine de l'antibiothérapie.

Madame Louise Poirier de Mayne Pharma, madame Sylvie Carle, madame Linda Vaillant, présidente du conseil d'administration de l'A.P.E.S., madame France Boulet, rédactrice en chef du Pharmactuel et monsieur Jean Hétu de Novopharm

Prix de reconnaissance de l'innovation en support à la pratique Pfizer - A.P.E.S. 2003

Julie Racicot est pharmacienne à l'Hôpital Laval depuis 2001 où elle s'est spécialisée dans le domaine des soins intensifs.

Pour répondre à une demande du comité pharmacie-soins infirmiers, elle a élaboré le *Guide d'administration intraveineuse des drogues critiques*, qui est rapidement devenu un outil indispensable pour tous les pharmaciens de l'Hôpital Laval. Il a en effet été distribué dans toutes les unités de soins et services, tous les médecins en ont reçu une version format de poche de sarrau et les externes et résidents en formation à l'Hôpital Laval peuvent se procurer ce guide. L'utilité de cet outil ayant été largement démontrée, son auteur a accepté de le diffuser à tous les autres départements de pharmacie au Québec. Cette publication lui a même valu une mention spéciale de la part du Conseil canadien d'agrément des systèmes de santé lorsqu'il a visité l'Hôpital Laval à l'automne 2003.



Madame Julie Racicot entourée de madame Linda Vaillant, présidente du conseil d'administration de l'A.P.E.S. et de monsieur Yves Blais de Pfizer

Prix d'excellence en pratique spécialisée Janssen-Ortho - A.P.E.S. 2003



Pharmacienne et professionnelle dans tous les sens du terme tant pour ses patients, que pour ses collègues pharmaciens et pour les autres professions de même que pour les étudiants, Josée Martineau fait montre d'un leadership indiscutable.

Dès le début de sa carrière, elle démontre un grand intérêt pour les champs de pratique dans le domaine des maladies cardiovasculaires et des soins critiques. Dans son établissement, elle est l'instigatrice d'un programme d'initiation et d'ajustement de la thérapie anticoagulante par les pharmaciens. Elle est membre de plusieurs regroupements de pharmaciens ayant un intérêt dans les domaines des soins intensifs, des maladies thromboemboliques et de la cardiologie. Elle est également membre de plusieurs groupes d'experts nationaux en cardiologie et en anticoagulothérapie.

Ses nombreuses présentations écrites et orales démontrent une implication passionnée envers la formation continue et le transfert des connaissances.

Madame France Migneault de Janssen-Ortho et madame Linda Vaillant, présidente du conseil d'administration de l'A.P.E.S. remettent à madame Josée Martineau le prix d'excellence en pratique spécialisée Janssen-Ortho

Prix d'excellence en pratique générale Sabex - A.P.E.S. 2003

Depuis les débuts de sa carrière à l'Hôpital du Saint-Sacrement de Québec où elle a été impliquée à l'unité de cardiologie, de psychiatrie et à l'unité des grands brûlés, Marie-Claude Vanier n'a jamais cessé de participer et de lancer des projets d'avant-garde.

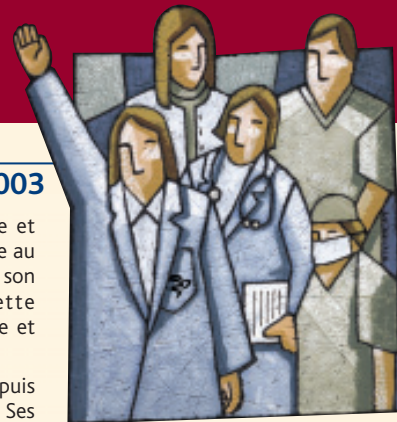
Après un stage de perfectionnement à Londres, elle a obtenu un poste hospital-universitaire de professeur de clinique à la Faculté de pharmacie de l'Université de Montréal et à la Cité de la Santé de Laval dans le cadre de la Chaire Aventis en soins pharmaceutiques ambulatoires.

Elle a ainsi prodigué des soins aux patients anticoagulés du CHARL pour ensuite exercer des fonctions cliniques au sein de l'Unité de médecine familiale de la Cité de la Santé de Laval. Ce nouveau contexte de pratique lui permet de relever le défi d'établir une pratique novatrice dans un secteur où peu de pharmaciens sont impliqués au Québec.

Il nous faut également mentionner sa grande implication dans l'enseignement des futurs pharmaciens et dans le partage des connaissances avec ses collègues par le biais de nombreuses conférences, formations et écrits.



Madame Marie-Claude Vanier entourée de Madame Lyne Boily de Sabex et madame Linda Vaillant, présidente du conseil d'administration de l'A.P.E.S.



Prix de leadership pharmaceutique au sein d'un CMDP Merck Frosst - A.P.E.S. 2003



On dit de Josée Martineau qu'elle a la pharmacie dans l'âme et l'âme dans la pharmacie. Depuis plus de 10 ans, elle est impliquée au comité de formation continue du CMDP, où tous reconnaissent son sens de l'organisation et son ardeur au travail. Avec cette pharmacienne dans l'équipe, les journées de formation continue et les journées médicales sont orchestrées de main de maître!

Elle est membre de l'exécutif du CMDP de son établissement depuis 2 ans après avoir remporté ses élections devant deux médecins. Ses collègues de l'exécutif l'apprécient, entre autres, pour la qualité de ses interventions et son intégrité. Josée Martineau est également coordonnatrice du programme régional d'anticoagulothérapie, un secteur où elle a su développer une pratique avant-gardiste qui a mené à la gestion de la thérapie anticoagulante par les pharmaciens, et cela, bien avant l'adoption de la loi 90. Grâce à cette expérience, elle a été nommée au comité d'implantation de la Loi 90 à la Cité de la Santé – CHARL en tant que l'un des deux représentants de l'exécutif du CMDP.

Madame Josée Martineau reçoit son prix des mains de monsieur Marcel Borduas de Merck Frosst et madame Linda Vaillant, présidente du conseil d'administration de l'A.P.E.S.

Prix de reconnaissance de l'innovation en pratique clinique PPC - A.P.E.S. 2003

C'est dans le cadre de son projet de résidence à la maîtrise en pratique pharmaceutique que Lyne Delorme s'est d'abord impliquée à l'urgence de l'Hôpital Saint-Luc pour ensuite poursuivre son travail, à titre de pharmacienne, à l'Hôpital Saint-Luc et dans les deux autres sites du Centre hospitalier universitaire de Montréal.

Comme responsable clinique du secteur pharmaceutique de l'urgence, et en collaboration avec les autres pharmaciens de l'équipe oeuvrant à l'urgence des trois sites du CHUM, elle a contribué par son engagement et son travail quotidien avec les autres professionnels à l'implication des pharmaciens à la mission du CHUM, soit : les soins, les services, l'enseignement, la recherche et l'évaluation des technologies.

Ces initiatives ont engendré des retombées nombreuses et favorables à une amélioration de la qualité des soins et à une réduction des risques d'erreurs médicamenteuses; ce dernier sujet est d'ailleurs au cœur de ses préoccupations, et ce, au grand bénéfice des patients du CHUM.



Madame Lyne Delorme, monsieur Yves Tabib des Partenaires pharmaceutiques du Canada et madame Linda Vaillant, présidente du conseil d'administration de l'A.P.E.S.

Bourse GlaxoSmithKline 2003



La Bourse GlaxoSmithKline est remise annuellement à un pharmacien ou une pharmacienne qui désire se perfectionner dans un champ de pratique de la pharmacie hospitalière. La récipiendaire, madame Nancy Sheehan, effectuera un stage sur le suivi thérapeutique des antirétroviraux à Nijmegen au Pays-Bas.

Ce stage lui permettra de contribuer à l'avancement des soins pharmaceutiques dans le domaine du VIH et au meilleur suivi clinique des personnes atteintes du VIH au Québec.

Monsieur Carl Viel de GlaxoSmithKline, madame Nancy Sheehan et madame Linda Vaillant, présidente du conseil d'administration de l'A.P.E.S.

Prix d'excellence Julien Braun – Université de Montréal - A.P.E.S. 2003

Le Prix Julien Braun est remis annuellement à un résident ou une résidente en pharmacie de la Faculté de pharmacie de l'Université de Montréal pour souligner l'excellence de l'ensemble de son travail au cours de sa résidence. Madame Karine Almanric est maintenant pharmacienne à l'Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal.

Madame Nathalie Turgeon de l'Université de Montréal, madame Karine Almanric et madame Linda Vaillant, présidente du conseil d'administration de l'A.P.E.S.



Prix d'excellence Pierre-Paul Leblanc-Université Laval - A.P.E.S. 2003



Le Prix Pierre-Paul Leblanc est remis annuellement à un résident ou une résidente en pharmacie de la Faculté de pharmacie de l'Université Laval pour souligner l'excellence de l'ensemble de son travail au cours de sa résidence. Madame Caroline Sirois est maintenant pharmacienne à l'Hôpital Laval.

Monsieur Marc Parent représentant de l'Université Laval, madame Caroline Sirois et madame Linda Vaillant, présidente du conseil d'administration de l'A.P.E.S.

Prix d'excellence Roger Leblanc 2003

Le prix d'excellence Roger-Leblanc est remis annuellement à un pharmacien ou une pharmacienne afin de reconnaître l'excellence de l'ensemble de sa pratique au cours de sa carrière de pharmacien en établissement de santé. Cette année, ce prix a été remis à monsieur Marc Parent.

On le décrit, à raison, comme un passionné de la pharmacie. Dans son milieu d'exercice, au sein des comités où il siège, à l'Université Laval où il enseigne, Marc Parent exerce un leadership mobilisateur. C'est un visionnaire qui sait saisir les occasions qui favoriseront l'évolution de la profession. Pharmacien d'avant-garde, de défis et d'action, monsieur Parent fut l'un des premiers pharmaciens au Québec à obtenir la désignation BCPS (*Board Certified Pharmacotherapy Specialist*). Il a su mener à terme de nombreux dossiers qui ont contribué à l'avancement du rôle du pharmacien hospitalier.

Il travaille activement au déploiement des ressources pharmaceutiques à l'Hôpital Saint-François d'Assise où il exerce sa profession depuis 1998. Il a notamment participé à l'intégration du pharmacien à l'équipe de la clinique de contrôle des facteurs de risque de la maladie vasculaire, à l'implication du pharmacien à l'urgence ainsi qu'au programme d'initiation et de suivi de l'anticoaguloprophylaxie en orthopédie, et ce, tout en maintenant son implication auprès des patients hospitalisés à l'unité de médecine interne/familiale.

Excellent communicateur et vulgarisateur, Marc Parent partage également sa passion par le biais de ses activités d'enseignement. Il est chargé de cours à la Faculté de pharmacie de l'Université Laval, moniteur en cardiologie et en médecine interne et assume une grande part d'enseignement au personnel infirmier, pharmaciens et médecins dans son milieu de pratique.

Le rayonnement de monsieur Parent s'étend au-delà de l'établissement où il exerce. En effet, il est, depuis 1999, administrateur de la région de Québec au sein du bureau d'administration de l'Ordre des pharmaciens du Québec. Il a également été président de l'Association des pharmaciens des établissements de santé de 1995 à 1997. Son implication à la Faculté de pharmacie de l'Université Laval lui a permis d'exercer une influence positive sur le choix de carrière de plusieurs étudiants en pharmacie.

Par le biais de son implication et son engagement envers les étudiants et les pharmaciens hospitaliers, Marc Parent a contribué de façon exceptionnelle au développement et à l'enrichissement de la profession. Travailleur infatigable et perfectionniste, Marc Parent obtient la reconnaissance de ses pairs et se voit décerner le prix Roger Leblanc.



Monsieur Marc Parent entouré de monsieur Roger Leblanc et madame Linda Vaillant, présidente du conseil d'administration de l'A.P.E.S.

LES CAUSERIES

Les conférenciers du souper causerie Le patient avec douleur chronique : Défis et solutions 2004 offert par JANSSEN-ORTHO, division Traitement de la douleur. Dr Pierre Arseneault, monsieur Robert Thiffault, Dr Jean-Marc Pêpin et Dr Gaetano Morelli.



Le Dr Angelo Fallu, conférencier invité au petit déjeuner causerie offert par JANSSEN-ORTHO nous a parlé des Considérations à retenir dans l'amélioration du dénouement des thérapies antipsychotiques.

La conférencière invitée au petit déjeuner causerie offert par GlaxoSmithKline, madame Rachel Rouleau, a fait le point sur Comment intervenir dans l'asthme.



LA SPÉCIALISATION : VUES D'ICI ET D'AILLEURS



Monsieur Simon de Denus, madame Myrella Roy et monsieur Jean Morin sont venus partager avec les participants leur vision de la spécialisation des pharmaciens en établissement de santé. Leurs présentations ont été suivies d'une période d'échanges et de discussion animée avec dynamisme par madame Nicole Simard.



DES INVITÉS DE MARQUE

Lors du déjeuner de clôture, nous avons eu le plaisir d'accueillir madame Louise Harel, députée de Hochelaga-Maisonneuve et porte-parole de l'opposition officielle en matière de santé et de condition des aînés de même que le ministre de la Santé et des Services sociaux, Dr Philippe Couillard, qui était le conférencier invité.



MERCI À TOUS LES EXPOSANTS

- A.Q.A.T.P.
- Abbott Laboratories Ltd.
- Altana Pharma Inc.
- Apotex Inc.
- Automed Canada
- Aventis
- Bayer Inc.
- Boehringer Ingelheim (Canada) Ltd
- Bristol-Myers Squibb
- Bristol-Myers-Squibb et Sanofi SyntheLabo
- Cardinal Health
- Centre hospitalier Pierre-Boucher
- Centre hospitalier régional Baie-Comeau
- Centre hospitalier régional de Sept-Îles
- Christian Gagnon Services Informatiques
- CHUM, Hôpital Saint-Luc
- Collaboration Santé Internationale
- Conseil du médicament
- Corporation Baxter
- CRSSS Baie-James



- Eli Lilly Canada Inc.
- Genpharm Inc.
- Healthmark Ltée
- Hoffmann-LaRoche
- Hôpital Brome-Missisquoi-Perkins

- Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal
- Janssen Ortho
- La librairie médicale et scientifique
- L'actualité pharmaceutique
- Les laboratoires Denis Giroux
- Logibec Groupe informatique Ltée
- Mayne Pharma (Canada) Inc.
- Medisolution Ltée
- Merck Frosst
- Novartis Pharma Canada Inc.
- Novopharm
- Omnitech Labs
- Ortho Biotech
- Partenaires pharmaceutiques du Canada Inc.
- Pfizer Canada Inc.
- Pharmascience inc.
- Sabex
- Schering Canada Inc.
- Réseau SÉPAQ
- Société canadienne des pharmaciens d'hôpitaux
- Solvay Pharma Inc.



Vingt-sept affiches ont été présentées aux congressistes. Les résumés des affiches sont présentés aux pages 155 à 161.

MERCI À NOS COMMANDITAIRES

Platine

Apotex Inc

Or

Merck Frosst

Argent

Genpharm Inc.

Ordre des pharmaciens du Québec

Bronze

Healthmark

SSQ groupe financier

LE COMITÉ ORGANISATEUR DU CONGRÈS 2004



Michel Leblanc, président du comité, pharmacien Hôpital-Dieu du CHUS ; Alain Bureau, pharmacien, Hôpital Sainte-Croix de Drummondville; Elaine Caron, pharmacienne, Hôpital Sainte-Justine; Anne Bouchard, coordonnatrice A.P.E.S.; Annie Labbé, pharmacienne, Hôpital Sainte-Justine; Visal Uon, chef du département de pharmacie, Hôpital Charles LeMoine; Pierre Fortin, pharmacien, Hôpital Enfant-Jésus du CHA de Québec.

LE CONSEIL D'ADMINISTRATION DE L'A.P.E.S.

1^{ère} rangée : Manon Lambert, directrice générale; Jacques Gagnon, région II; Geneviève Cayer, 1^{ère} vice-présidente, région VI ; Johanne Asselin, présidente élue, région VII ; Pierre Madore, région V; Lucie Surprenant, région VI; Sara Bélanger, région I.

2^e rangée : Pierre Fortin, secrétaire-trésorier, région III; Sylvain Marcl, région VI ; Patrick Boudreault, région III ; Suzanne Goyette, région IV; Francine Lussier-Labelle, 2^e vice-présidente, région VI; Linda Vaillant, présidente sortante, région VI.



ÉTUDE ISCATIC, RÉSULTATS PRÉLIMINAIRES VÉRIFICATION DE L'INTERACTION STATINE-CLOPIDOGREL CHEZ DES PATIENTS EN POST-ANGIOPLASTIE AVEC POSE DE TUTEURS INTRACORONARIENS

Audrey Bernier, B. Pharm.^{1,2}, Annie Blouin, B. Pharm.^{1,2},
Geneviève Cyr, B. Pharm.^{1,2},
Rosemary Seliskar, B. Pharm.^{1,2}
Candidates à la maîtrise en pratique pharmaceutique
(option établissement de santé)

Christian Leclair, B. Pharm. M.Sc.¹, Mélanie Gilbert, B. Pharm. M.Sc.¹,
Jacques Turgeon, Ph.D.², Serge Lepage, MD¹, Charaf Ahnadi, Ph.D.¹,
Andrew Grant, Ph.D.¹

¹Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke, ²Faculté de
pharmacie de l'Université de Montréal

Introduction : Chez les patients ayant subi une angioplastie avec pose de tuteurs intracoronariens (TIC), la prise d'une statine et du clopidogrel permet d'éviter des complications importantes. Toutefois, des études récentes ont soulevé l'existence d'une interaction entre le clopidogrel et les statines au niveau du CYP 3A4. En effet, les statines inhiberaient la conversion du clopidogrel en sa forme active, ce qui pourrait diminuer son efficacité thérapeutique.

Objectif : Cette étude vise à vérifier la présence d'une interaction cliniquement significative entre le clopidogrel et les statines chez des patients ayant subi ou devant subir une angioplastie avec pose de TIC.

Méthodologie : Il s'agit d'une étude comportant deux volets, l'un prospectif et l'autre rétrospectif.

Volet prospectif : Un devis évaluatif pré-post sans groupe témoin a été utilisé. La fonction plaquettaire a été mesurée à l'état de base chez le patient, en présence du clopidogrel seul et ensuite lors de la prise concomitante de simvastatine.

Volet rétrospectif : Un devis observationnel analytique rétrospectif à partir de dossiers médicaux de patients ayant subi une angioplastie avec pose de TIC a été choisi.

Résultats préliminaires :

Volet prospectif : Les résultats recueillis chez 25 patients démontrent une tendance non statistiquement significative d'une diminution de l'inhibition plaquettaire lorsque la simvastatine, qui est métabolisée au CYP3A4, est pris en concomitance avec le clopidogrel.

Volet rétrospectif : Au total, 275 patients ont été répartis en deux groupes : statines métabolisées et non métabolisées au CYP 3A4. En ce qui a trait à l'incidence des événements cardiaques combinés à un an, aucun résultat n'a montré de différence statistiquement significative entre les groupes étudiés.

Conclusion :

Volet prospectif : Les différentes techniques de mesure d'agrégation et d'activation plaquettaire démontrent une tendance non statistiquement significative d'une diminution de l'inhibition plaquettaire du clopidogrel lors de la prise concomitante avec la simvastatine chez des patients devant subir une angioplastie.

Volet rétrospectif : L'incidence des événements cardiaques combinés à un an est similaire chez les patients prenant en concomitance le clopidogrel et une statine, que cette dernière soit métabolisée ou non au CYP 3A4.

Mots-clés : clopidogrel, simvastatine, statine, angioplastie, tuteur intracoronarien, interaction médicamenteuse

ÉVALUATION DES DIFFÉRENTS RÉGIMES POSOLOGIQUES DE VANCOMYCINE UTILISÉS EN NÉONATALOGIE

Annie Lavoie, B.pharm. M.Sc. et Anna Taddio, Ph.D.
Hôpital pour Enfants Malades de Toronto

Objectif : Plusieurs régimes posologiques de vancomycine pour les nouveaux-nés ont été proposés dans la documentation scientifique jusqu'à ce jour. Toutefois, aucun consensus n'a encore été établi. L'objectif de l'étude était d'abord d'établir la concordance entre le régime posologique utilisé à l'Hôpital pour enfants malades de Toronto et les concentrations sanguines obtenues. Ensuite, une simulation avec les autres régimes publiés a été réalisée.

Méthodologie : Une revue de dossier des patients admis à l'unité de soins intensifs néonataux a été effectuée rétrospectivement (avril 2000 à juillet 2001) et prospectivement (octobre 2002 à mars 2003). Les nouveaux-nés dont l'âge post-conceptionnel était de 44 semaines et moins traités avec la vancomycine ont été inclus. Leurs paramètres pharmacocinétiques furent calculés et utilisés pour évaluer douze régimes posologiques.

Résultats : Quarante-cinq enfants furent retenus dans l'étude. L'âge post-conceptionnel moyen était de 34,2±5,3 semaines. La demi-vie d'élimination, calculée pour 45 enfants, était de 7,02±2,85 heures. Le volume de distribution était de 0,56±0,1 L/kg. Cinquante-trois pourcent des concentrations pré-dose (C_{min}) et 24,2 % des concentrations maximales extrapolées (C_{max}) se sont avérées à l'intérieur des valeurs visées. Les différents régimes évalués auraient permis d'atteindre 44,4 à 80 % des C_{min} calculés et 15,6 à 80 % des C_{max} dans l'intervalle thérapeutique.

Conclusion : Le régime du Neofax 2003 de Young et Bangum est celui qui donne la plus haute proportion de C_{min} entre 5 et 15 mg/L. Le schéma posologique proposé en est inspiré. Une modification du régime posologique permettrait d'atteindre des concentrations thérapeutiques beaucoup plus rapidement chez la majorité des patients.

LE SUIVI DES THYMORÉGULATEURS CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS DE LA MALADIE AFFECTIVE BIPOLAIRE À L'HÔTEL-DIEU DE LÉVIS.

Ariane Philippe ¹

Frédéric Calon ¹

Sylvie Allen ²

France Jourdain ²

¹ Faculté de pharmacie de l'Université Laval

² Hôtel-Dieu de Lévis

Le lithium (Li), l'acide valproïque (AVA) et la carbamazépine (CBZ) comptent parmi l'arsenal thérapeutique de la maladie affective bipolaire. Ces thymorégulateurs nécessitent un suivi périodique des concentrations sériques ainsi que de plusieurs paramètres biologiques afin d'optimiser le traitement et prévenir de nombreux effets indésirables. Ces paramètres selon chaque médicament sont la thyroïdostimuline, le sodium, le potassium, le chlore, le calcium, l'urée, la créatinine, la glycémie, les enzymes hépatiques, la bilirubine, la phosphatase alcaline ainsi que la formule sanguine complète. Les objectifs de cette étude sont de décrire le suivi de ces trois médicaments dans le centre hospitalier puis de le comparer aux pratiques optimales telles que décrites dans la littérature. Le suivi des concentrations sériques et des paramètres à l'initiation du traitement, après un mois, trois mois et à long terme (de trois à 12 mois) a été analysé chez 38 patients. Cette étude rétrospective comprend 22 patients de pédopsychiatrie et 16 patients de psychogériatrie. En pré-traitement, l'évaluation fut adéquate chez 92 %, 67 % et 50 % des patients sous Li, AVA et CBZ, respectivement. Après un mois de traitement, 46 %, 29 % et 50 % des suivis étaient adéquats pour le Li, l'AVA et la CBZ, respectivement. Après trois mois, le suivi correspondait à la norme chez 39 %, 39 % et 100 % des cas pour le Li, l'AVA et la CBZ, respectivement. Pour ce qui est de l'évaluation à long terme, le suivi était adéquat chez 38 % des patients sous Li et sous AVA. Plusieurs déviations par rapport aux pratiques recommandées ont été observées. L'implantation d'un protocole favorisant un suivi périodique et standardisé serait à envisager.

REVUE DE L'EFFICACITÉ ET DU PROFIL D'EFFETS INDÉSIRABLES DE L'INDOMÉTHACINE POUR LA FERMETURE DU CANAL ARTÉRIEL PERSISTANT CHEZ LES NOUVEAU-NÉS

Brigitte Martin*, B. Pharm., M.Sc.

Annie Pellerin*, B. Pharm., M.Sc.

Anne Balestic, étudiante en pharmacie (France)

Isabelle Roblin, D. Pharm. (France)

*Département de pharmacie, CHU Mère-Enfant Sainte-Justine

Objectifs : Décrire l'efficacité et le profil d'effets indésirables de l'indométhacine pour le traitement du canal artériel persistant chez les nouveau-nés.

Méthodologie : Une revue des dossiers des nouveau-nés traités en 2001 et 2002 avec de l'indométhacine pour un canal artériel persistant (CAP) a été effectuée. Les données sur l'efficacité du traitement, le besoin de ligature chirurgicale et la survenue d'entérocolite nécrosante ont été colligées.

Résultats : Les dossiers de 83 nouveau-nés (âge gestationnel moyen de $28,5 \pm 2,9$ semaines et poids à la naissance moyen $1144 \text{ g} \pm 451 \text{ g}$) ont été révisés. On a observé un taux de fermeture du CAP de 54,2 %. La ligature chirurgicale du CAP a été nécessaire pour 19,3 % des nouveau-nés. Le traitement a été inefficace chez 26,5 % des nouveau-nés qui ont gardé un CAP, mais sans indication chirurgicale, ou qui sont décédés avant la fermeture de leur canal artériel (quatre enfants). Le taux de fermeture du CAP augmente avec l'âge gestationnel: 47,6 % pour les moins de 28 semaines, 60 % pour les enfants nés entre 28 et 31 6/7 semaines, et 81,3 % pour les enfants de 32 semaines et plus. Le taux de fermeture du CAP est comparable chez les enfants traités dans la première semaine de vie (58,6 %) et tardivement (53,8 %). Sept enfants (8,4 %), dont 5 nés à moins de 28 semaines, ont présenté une entérocolite nécrosante pendant le traitement. Le traitement précoce ≤ 7 jours postnatal) semble être associé à moins d'entérocolites nécrosantes (7,1 %) que le traitement tardif (15,4 %).

Conclusion : Le taux d'efficacité de l'indométhacine pour la fermeture du canal artériel chez les prématurés est de 54,2 % dans notre population et augmente avec l'âge gestationnel.

PROGRAMME DE GESTION THÉRAPEUTIQUE DES MÉDICAMENTS (PGTM)

Nathalie Boudreau, Benoît Cossette, Catherine Dehaut, Céline Dupont, Sylvie Desgagné, Gaston Fortier, Nathalie Letarte, Benoît Rouleau, Hélène Roy, Martin Turgeon, pharmaciens
Jean-François Bussières, Van Duong, Patricia Lefebvre, Michel Théberge, Marc Vallée
chefs de département de pharmacie

Résumé : Le programme de gestion thérapeutique des médicaments, ci-après nommé PGTM, est une initiative des 5 centres hospitaliers universitaires (CHUs) du Québec, soit le Centre universitaire de santé McGill (CUSM), le Centre hospitalier de l'université de Montréal (CHUM), le Centre hospitalier universitaire de Québec (CHUQ), le Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine (HSJ) et le Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke (CHUS). Le PGTM a pour mandat de favoriser une utilisation optimale des médicaments dans les établissements de santé, par le biais d'activités de soins, d'enseignement, de recherche et d'évaluation des technologies. Le PGTM est fondé sur 7 principes directeurs et 10 objectifs. La gestion thérapeutique est définie, dans le cadre du PGTM, comme une approche systématique d'évaluation des médicaments, de son évaluation pour addition à la liste locale d'un établissement jusqu'à l'évaluation de son utilisation auprès de groupes de patients. La gestion thérapeutique intègre des approches de revues systématiques de la littérature, de recherche évaluative sur les pratiques entourant l'utilisation des médicaments et sur la mesure de l'impact sur les coûts des soins de santé. La gestion thérapeutique vise également le développement d'outils d'aide à la décision et de méthodes d'intervention auprès des cliniciens afin de favoriser une utilisation optimale du médicament. Les décisions prises par le PGTM n'engagent que le programme et chaque comité de pharmacologie demeure souverain quant aux recommandations qu'il peut faire au sein de son établissement. Au cours de sa première année d'existence, le PGTM a identifié, de façon préliminaire, un programme d'activités, incluant la formation de son comité exécutif et de son comité scientifique. Ces comités sont tous deux composés de pharmaciens et de médecins. La création du PGTM est une initiative sans précédent de collaboration entre les cinq CHUs. Le PGTM a pour objectif de partager, à maturité, les fruits de ses réalisations avec tous les intervenants du réseau de la santé.

REVUE D'UTILISATION DE L'INFLIXIMAB AU CHUL CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS DE POLYARTHRITE RHUMATOÏDE ET DE MALADIE DE CROHN

Marie Christine Boulanger, Thérèse DiPaolo ⁽¹⁾, Kathy Gagné ⁽²⁾

⁽¹⁾ Faculté de pharmacie, Université Laval

⁽²⁾ Centre hospitalier de l'Université Laval (CHUL), CHUQ

L'infliximab est un anticorps monoclonal utilisé dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde (PAR) et la maladie de Crohn (MC). Ce traitement est utilisé lorsque les patients sont réfractaires ou intolérants aux traitements conventionnels. Les précautions reliées à l'utilisation, les contre-indications et le prix élevé nécessitent une utilisation judicieuse de l'infliximab.

L'objectif de cette étude est d'évaluer la qualité de l'utilisation de l'infliximab pour les populations visées en déterminant la proportion de traitements conformes à des critères d'indication, de posologie, de durée de traitement, d'effets indésirables, de monitoring et pour l'ensemble de ces critères.

Les dossiers médicaux des patients du CHUL ayant reçu de l'infliximab pour les deux indications à l'étude ont été revus et analysés en fonction des critères pré-établis.

Trente dossiers de chacune des indications étudiées pour la population adulte ainsi que l'ensemble de la population pédiatrique ont été évalués. Le critère de monitoring est non-conforme pour 100 % de l'ensemble des traitements de PAR et MC. Les traitements pour la MC adulte et pédiatrique ne sont pas conformes à 40 % et 60 % respectivement pour le critère de posologie. Au niveau des critères d'indication pour l'adulte et la pédiatrie, 33 % et 26 % des traitements pour la MC et 23 % et 25 % pour la PAR sont non-conformes.

Donc, selon les critères établis, l'utilisation de l'infliximab au CHUL pour la PAR et la MC est non-conforme pour l'ensemble des critères évalués.

ÉLABORATION D'UN JOURNAL DE BORD AVEC UN PLAN D'ACTION INTÉGRÉ POUR LES PATIENTS SOUS CAPÉCITABINE

Dominique Biron, B. Pharm., résidente hôpital St-Sacrement (CHA)
Anne Dionne, B. Pharm., M.Sc. BCOP, Faculté de pharmacie, U.Laval
Chantal Gagnon, B. Pharm., M.Sc., Hôpital St-Sacrement (CHA)
Isabelle Simard, B. Pharm., M.Sc., Hôpital St-Sacrement (CHA)

La capécitabine est indiquée depuis cinq ans au Canada dans le traitement de première intention du cancer colorectal métastatique et dans le traitement de deuxième ou de troisième intention du cancer du sein métastatique. Cette chimiothérapie est donnée par la voie orale au domicile du patient. Elle peut entraîner certains effets indésirables importants dont le syndrome main-pied. L'objectif de cette étude est de décrire l'utilisation d'un journal de bord avec un plan d'action intégré chez cette population. Nous voulions également évaluer les connaissances du patient sur la gérance des effets indésirables avant et après l'utilisation du plan d'action en leur faisant passer un questionnaire à ces 2 reprises. Sur les onze patients recrutés, 8 ont pu terminer l'étude. Ces patients ont tous complété leur journal de bord durant les 3 semaines qu'a duré l'étude. Les résultats préliminaires de 7 de ces 8 patients nous montrent que 4 d'entre eux ont amélioré leurs connaissances avec le plan d'action, 2 sont restés au même point et 1 autre a obtenu un moins bon résultat après 3 semaines d'utilisation du plan d'action. La présente étude nous permet de constater que l'utilisation d'un journal de bord avec un plan d'action intégré augmente les connaissances de certains patients sur la conduite à adopter lorsqu'un effet secondaire survient avec un traitement de Capécitabine. Par contre, une seconde étude réalisée chez plus de patients nous permettrait de mieux connaître son impact.

DESCRIPTION DES ACTIVITÉS PHARMACEUTIQUES RÉALISÉES PAR UN RÉSIDENT EN PHARMACIE D'HÔPITAL AU DÉPARTEMENT DE TOXICOMANIE DE L'HÔPITAL ST-FRANÇOIS D'ASSISE DU CHUQ

Eric Beaudoin^{1,2}, B. Pharm, résident en pharmacie
Daniel Fortin² M. Sc.
Marc Parent² M. Sc.
Louise Beaulac-Baillargeon¹ Ph. D

⁽¹⁾ Faculté de pharmacie, Université Laval
⁽²⁾ Hôpital St-François d'Assise (CHUQ)

Il est démontré que la présence d'un pharmacien sur une unité de soins permet d'améliorer les soins rendus aux patients, de diminuer la durée d'hospitalisation et de réduire les coûts reliés à l'utilisation des médicaments. À ce jour, aucune étude n'a démontré les activités pharmaceutiques pouvant être réalisées chez une population de toxicomanes. Le but de cette étude est de décrire les activités pharmaceutiques pouvant être réalisées chez ce type de clientèle. Cette étude descriptive de population transversale a été réalisée du 9 février 2004 au 6 mars 2004. Tous les patients admis au département de toxicomanie ont été rencontrés une première fois dans le premier 72 heures après leur arrivée. Chacune des activités pharmaceutiques réalisées auprès des patients et de l'équipe traitante ont été comptabilisées. L'analyse fut réalisée de façon qualitative et quantitative. Les résultats sont présentés sous forme de quantités, de pourcentage, de moyenne arithmétique et d'écart-type. Le département de toxicomanie compte 12 lits. Au total, 36 patients ont été admis au cours de l'étude. L'âge moyen des patients est d'environ 45 ± 11,2 ans. 56 % des patients consommaient de l'alcool alors que 50 % consommaient des drogues. Environ le tiers des patients rencontrés consommaient plus de 7 médicaments. Un total de 167 activités pharmaceutiques ont été réalisées, représentant une moyenne d'environ 14 ± 1,7 heures par semaine. Les patients et l'équipe traitante du département de désintoxication sont donc susceptibles de pouvoir bénéficier des services rendus par un pharmacien hospitalier.

DESCRIPTION DES ACTIVITÉS PHARMACEUTIQUES RÉALISÉES PAR UN RÉSIDENT EN PHARMACIE D'HÔPITAL AU DÉPARTEMENT DE TOXICOMANIE DE L'HÔPITAL ST-FRANÇOIS D'ASSISE DU CHUQ

Eric Beaudoin^{1,2}, B. Pharm, résident en pharmacie
Daniel Fortin² M. Sc.
Marc Parent² M. Sc.
Louise Beaulac-Baillargeon¹ Ph. D

⁽³⁾ Faculté de pharmacie, Université Laval
⁽⁴⁾ Hôpital St-François d'Assise (CHUQ)

Il est démontré que la présence d'un pharmacien sur une unité de soins permet d'améliorer les soins rendus aux patients, de diminuer la durée d'hospitalisation et de réduire les coûts reliés à l'utilisation des médicaments. À ce jour, aucune étude n'a démontré les activités pharmaceutiques pouvant être réalisées chez une population de toxicomanes. Le but de cette étude est de décrire les activités pharmaceutiques pouvant être réalisées chez ce type de clientèle. Cette étude descriptive de population transversale a été réalisée du 9 février 2004 au 6 mars 2004. Tous les patients admis au département de toxicomanie ont été rencontrés une première fois dans le premier 72 heures après leur arrivée. Chacune des activités pharmaceutiques réalisées auprès des patients et de l'équipe traitante ont été comptabilisées. L'analyse fut réalisée de façon qualitative et quantitative. Les résultats sont présentés sous forme de quantités, de pourcentage, de moyenne arithmétique et d'écart-type. Le département de toxicomanie compte 12 lits. Au total, 36 patients ont été admis au cours de l'étude. L'âge moyen des patients est d'environ 45 ± 11,2 ans. 56 % des patients consommaient de l'alcool alors que 50 % consommaient des drogues. Environ le tiers des patients rencontrés consommaient plus de 7 médicaments. Un total de 167 activités pharmaceutiques ont été réalisées, représentant une moyenne d'environ 14 ± 1,7 heures par semaine. Les patients et l'équipe traitante du département de désintoxication sont donc susceptibles de pouvoir bénéficier des services rendus par un pharmacien hospitalier.

UTILISATION DE L'ACIDE FOLIQUE À LA PREMIÈRE VISITE PRÉNATALE À L'HÔPITAL STE-JUSTINE

Ema Ferreira, Suzanne Atkinson, Jean-François Bussièrès, Lise Gauthier, Evelyne Rey, Marc Dumont, Christine Cadrin

Objectif : Une étude a été entreprise pour évaluer le taux de femmes enceintes prenant ou ayant pris une dose adéquate d'acide folique à leur première visite prénatale à la clinique externe du CHU mère-enfant Ste-Justine.

Méthodologie : Les femmes enceintes qui acceptaient de participer à l'étude répondaient à un questionnaire standardisé administré par une pharmacienne. La prise d'acide folique était jugée adéquate si une dose de 0,4 mg ou plus par jour était débutée au moins 1 mois avant la grossesse et poursuivie pendant le premier trimestre.

Résultats : Soixante-quinze patientes ont été enrôlées dans l'étude entre juin et décembre 2002. L'âge moyen des patientes était de 28,4 ans et l'âge gestationnel moyen à l'entrevue était de 11,9 semaines. Trois quarts des patientes avaient planifié cette grossesse. Parmi les 75 femmes, 29 (38,7 %) avaient une prise adéquate d'acide folique. Les facteurs qui influencent la prise d'acide folique identifiés dans notre étude sont : être née au Canada, vivre en couple, avoir fait des études post-secondaires et avoir un revenu brut familial annuel de plus de 40 000\$ (tableau 1).

Tableau 1 – Variables influençant la prise adéquate d'acide folique

Variables	Total (75)	Prise adéquate (n=29)	Prise sous-optimale (n=46)	p
Femmes nées au Canada (%)	42 (56)	22/29 (75,9)	20/46 (43,5)	0,008
Femmes vivant en couple (%)	66 (88)	29/29 (100)	37/46 (80,4)	0,006
Études post-secondaires (%)	46 (61,3)	25/29 (86,2)	21/46 (45,7)	0,001
Revenu annuel > 40 000\$	38 (50,7)	21/29 (72,4)	17/46 (37,0)	0,004

Conclusion : Moins de la moitié des patientes questionnées à la clinique externe du CHU mère-enfant Ste-Justine avait pris une dose d'acide folique adéquate pour prévenir une anomalie du tube neural. Parmi les facteurs influençant la prise d'acide folique nous avons identifié le pays de naissance, le statut civil, la scolarité et le revenu familial annuel brut.

TROIS LIVRES

Gaétan Desmeules, Éditions Ressources

Promotion de trois livres publiés chez Éditions Ressources et pouvant intéresser les pharmaciennes et pharmaciens en établissement de santé. Ces ouvrages ne sont pas disponibles en librairie.

Guide pratique d'utilisation des psychotropes en gériatrie

Auteurs : Lucie Raymond, B.Pharm., M.Sc., en collaboration avec Pierre Legault, m.d., Louise Sauvé, m.d., et Magdi Habra, m.d.

Résumé : Les personnes âgées consomment souvent plusieurs médicaments en concomitance, dont des psychotropes, particulièrement lorsqu'elles souffrent de maladies multiples. Tous les psychotropes employés au Canada sont répertoriés dans ce guide, ils sont présentés schématiquement. On y passe en revue les effets indésirables, les interactions médicamenteuses, les associations et les précautions à prendre. Ce guide est présenté dans un format de poche et complète les données déjà disponibles sur la psychopharmacologie gériatrique.

Vivre de tout cœur — Programme de prévention secondaire pour les maladies cardiovasculaires

Auteurs : Équipe multidisciplinaire de la Cité de la Santé (Laval) dont : Josée Martineau, B.Pharm., et Isabelle Coutu-Lamontagne, B. Pharm.

Résumé : Cet ouvrage s'adresse aux personnes ayant subi un ACV et qui sont maintenant en convalescence. Tous les volets de la réadaptation y sont traités : alimentation, l'activité physique, le profil psychologique du malade, la médication, etc. M^{mes} Martineau et Coutu-Lamontagne signent le chapitre consacré aux médicaments : elles expliquent, en utilisant des termes compréhensibles par tout le monde, comment agissent les différents médicaments, dans un contexte de réhabilitation et donnent des indications sur la bonne utilisation de ces médicaments. Nomenclature sous formes de tableaux, analyse des différents effets secondaires et recommandations générales.

Vivre avec l'insuffisance cardiaque : programme d'enseignement à l'insuffisant cardiaque

Auteurs : Équipe multidisciplinaire de la Cité de la Santé (Laval), dont Josée Martineau et Isabelle Coutu-Lamontagne, pharmaciennes.

Résumé : Description générale et vulgarisée de l'insuffisance cardiaque. Qu'est-ce qui a provoqué l'insuffisance cardiaque et comment vivre quotidiennement avec cette maladie par la combinaison d'une bonne alimentation, d'un programme d'activité physique et aussi (et surtout) d'une bonne utilisation des médicaments reliés à l'insuffisance cardiaque (diurétiques, inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, etc.). Description des médicaments, interactions et effets secondaires.

DESCRIPTION DE L'UTILISATION DE LA THROMBOPROPHYLAXIE LORS D'UNE CHIRURGIE

Geneviève Ouellet, résidente en pharmacie au CHUQ

Hôpital St-François-d'Assise,

Julie Morais, M.Sc., CHUQ - Hôpital St-François-d'Assise

Sylvie Plante, M. Sc., CHUQ - Hôpital St-François-d'Assise

Carmen Vézina, M.Sc., BCPS, Faculté de pharmacie, Université Laval

Problématique : Les événements thromboemboliques sont des complications importantes des chirurgies. Ils peuvent toutefois être prévenus à l'aide d'une thromboprophylaxie appropriée au niveau de risque thromboembolique présenté par le patient.

Objectif : Décrire l'utilisation de la thromboprophylaxie chez des patients hospitalisés pour une chirurgie à l'hôpital St-François-d'Assise.

Méthodologie : Tous les dossiers médicaux des patients admis pour une chirurgie entre le 9 et le 27 février 2004 ont été examinés afin d'évaluer si les patients recevaient une prophylaxie appropriée et afin d'identifier les éléments de discordance avec les recommandations de la littérature. Les patients devaient être âgés de 18 ans et plus et avoir subi une chirurgie abdominale, urologique, gynécologique, vasculaire ou thoracique. Les patients ayant subi une chirurgie plastique ou orthopédique ont été exclus.

Résultats : Soixante-dix-sept patients ont été retenus pour l'étude. Parmi ceux-ci, quatre patients présentaient une contre-indication à recevoir une thromboprophylaxie, alors que 72 patients étaient éligibles à recevoir une thromboprophylaxie et un patient ne l'était pas. Parmi les 72 patients où il était indiqué de prescrire une thromboprophylaxie, seulement 42 (58,3 %) patients ont reçu un tel traitement et 30 (41,7 %) patients n'ont rien reçu. Parmi les 42 patients ayant reçu une thromboprophylaxie, 37 (88,1 %) patients ont reçu une prophylaxie qui n'était pas conforme aux recommandations de la littérature.

Conclusion : Les résultats obtenus montrent que la thromboprophylaxie chez les patients subissant une chirurgie n'est pas optimale.

DESCRIPTION RÉTROSPECTIVE DE LA MÉDICATION UTILISÉE LORS D'INTUBATION EN SÉQUENCE RAPIDE À L'URGENCE DE L'HÔTEL-DIEU DE LÉVIS

Josée Boily, Suzanne Chayer¹, Marjolaine Tremblay²

⁽¹⁾ Hôtel-Dieu de Lévis ⁽²⁾ Hôtel-Dieu de Québec

L'intubation en séquence rapide est une technique d'intubation qui consiste à entraîner rapidement l'inconscience et la paralysie afin d'intuber la trachée d'un patient de façon sécuritaire et efficace. Jusqu'à maintenant, aucun consensus international n'a été émis quant à l'utilisation des différents agents pouvant être employés lors de cette procédure, donc chaque milieu hospitalier adopte son propre protocole. Le but de cette étude est de décrire la pharmacologie de l'intubation en séquence rapide chez les patients intubés en salle de réanimation du département de l'urgence de l'Hôtel-Dieu de Lévis afin de faire une mise à jour du protocole actuel. Ainsi, 37 dossiers médicaux de patients intubés à l'aide de cette technique ont été revus de façon rétrospective. En pré-traitement, la lidocaïne, le fentanyl et le vécuronium ont été les agents les plus populaires. En effet, 59 % des patients ont reçu la lidocaïne par voie intraveineuse et 3 % en vaporisation, 51 % des patients ont reçu le vécuronium et 54 % le fentanyl. Pour curariser, 87 % des patients ont reçu la succinylcholine, 8 % le rocuronium et 5 % le vécuronium. Au niveau de la sédation, les cliniciens ont choisi en majorité le thiopental et le midazolam. Ainsi, 40 % des patients ont reçu le thiopental, 27 % le midazolam, 3 % le fentanyl, 14 % le diprivan, 3 % la kétamine, 5 % l'étomidate, 3 % une association de midazolam et de diprivan. À la lumière de ces résultats, il est possible de dresser un portrait des habitudes des cliniciens en place afin de mettre à jour le protocole actuel d'intubation en séquence rapide.

ÉTUDE DESCRIPTIVE DU CONTRÔLE GLYCÉMIQUE OBTENU AVEC LE PROTOCOLE DE LOUVAIN MODIFIÉ À L'HÔPITAL LAVAL

Hugues Blain^{1,2}, B.Pharm., résident en pharmacie,

Julie Racicot^{1,2}, M. Sc., Pascal Daleau^{1,2}, Ph. D.

⁽¹⁾ Faculté de pharmacie, Université Laval, ⁽²⁾ Hôpital Laval

Introduction : Lors d'un stress intense, l'organisme induit une hyperglycémie. Une étude récente a démontré que la normalisation de la glycémie (4,5-6,1 mmol/L) diminue la mortalité aux soins intensifs. Une perfusion d'insuline était utilisée sous supervision médicale; 5,6 % des patients ont présenté une hypoglycémie sévère (<2,2 mmol/L). À l'Hôpital Laval, un protocole appliqué par le personnel infirmier standardise l'ajustement de la perfusion. Visant un écart glycémique de 4,5-7,0 mmol/L, ce protocole se veut sécuritaire et efficace.

Objectif : Décrire les glycémies atteintes avec le Protocole de Louvain modifié (PLM) aux soins intensifs respiratoires et cardiaques.

Méthodologie : Les glycémies décrites proviennent des dossiers médicaux de patients traités avec le PLM pour une période minimale de 48 heures.

Résultats : Avec 51 patients inclus, le temps médian à l'atteinte d'une troisième mesure de la glycémie dans l'écart visé est de 26 heures. Une fois la normoglycémie atteinte, la glycémie est dans l'écart visé 66 % du temps. La durée d'utilisation moyenne du PLM est de 6,1 jours par patient. La glycémie moyenne est de 8,0 mmol/L avec une moyenne de 10,9 prises de la glycémie par jour. Vingt-neuf patients (57 %) ont présenté des hypoglycémies (<3,5 mmol/L). Trente minutes après ces épisodes, la glycémie moyenne est de 6,1 mmol/L. Un temps médian de 15,5 heures a été décrit pour re-normaliser la glycémie. Cinq patients (9,8 %) ont présenté une hypoglycémie sévère.

Conclusion : Le PLM démontre un contrôle glycémique efficace, mais non-optimal. Des modifications sont proposées. Cet outil constitue une base solide pour l'élaboration d'un protocole efficace et sécuritaire.

ÉTUDE DESCRIPTIVE DES DOSES REQUISES DE DARBÉPOÉTINE ALFA CHEZ LES PATIENTS DE LA CLINIQUE D'INSUFFISANCE RÉNALE PRÉ-DIALYSE DE L'HÔPITAL LAVAL

Joëlle Desbiens^{1,2}, B.Pharm., résidente en pharmacie

Isabelle Cloutier^{1,2}, M.Sc.

Roxane Pouliot¹, Ph.D.

⁽¹⁾ Faculté de pharmacie, Université Laval ⁽²⁾ Hôpital Laval

Introduction : 60 % des patients atteints d'insuffisance rénale chronique en pré-dialyse souffrent d'anémie. Plusieurs sont traités avec la darbépoétine. Les doses de départ recommandées dans la monographie (0,45 µg/kg/semaine) ont cependant été étudiées chez des patients dialysés et ne correspondent pas toujours aux besoins de la population en pré-dialyse.

Objectif : Calculer la dose moyenne en µg/kg/semaine de darbépoétine permettant de stabiliser l'hémoglobine chez les patients de la clinique d'insuffisance rénale pré-dialyse de l'Hôpital Laval.

Méthodologie : Étude descriptive rétrospective de cohorte longitudinale. Le dossier de 130 patients suivis à la clinique a été révisé. Seuls les patients ayant maintenu une hémoglobine stable entre 110 et 125 g/L pendant au moins trois mois sous darbépoétine sans qu'il n'y ait de changement de dose ont été inclus.

Résultats : Parmi les 130 dossiers révisés, 46 patients ont été inclus dans l'étude. La moyenne d'âge des patients inclus était de 75 ans avec une clairance à la créatinine moyenne de 23 ml/min. En moyenne, la dose de darbépoétine nécessaire pour stabiliser l'hémoglobine des patients était de 0,31 µg/kg/semaine (avec un écart-type de 0,22 et une étendue de 1). 34 patients sur 46 ont nécessité des doses < 0,45 µg/kg/semaine.

Conclusion : Cette étude nous permet d'observer que les patients de la clinique d'insuffisance rénale pré-dialyse de l'Hôpital Laval ont besoin en moyenne d'une dose plus faible de darbépoétine que celle recommandée dans la monographie du produit. Bien que l'étendue des valeurs soit importante, 74 % des patients ont nécessité des doses < 0,45 µg/kg/semaine.

DESCRIPTION DE LA VALIDITÉ DU COAGUCHEK SMD À DOMICILE CHEZ LA CLIENTÈLE PÉDIATRIQUE DU CHUL

James Hill^{1,2}, B. Pharm., résident en pharmacie,
Sébastien Perreault^{1,2}, M. Sc., Michel Dorval¹, Ph. D.

⁽¹⁾ Faculté de pharmacie, Université Laval ⁽²⁾ Centre Hospitalier de l'Université Laval (CHUL) du Centre Hospitalier Universitaire de Québec (CHUQ)

Le Coaguchek S^{MD} est un appareil qui permet d'obtenir le rapport normalisé international (RNI) par ponction capillaire. Bien qu'utilisé en pédiatrie, aucune étude n'a été effectuée pour évaluer sa validité chez cette population. Le but de cette étude est d'évaluer la validité du Coaguchek S^{MD} pour monitorer le RNI à domicile chez les patients de 18 ans et moins suivis par le programme clinique d'anticoagulation du Centre Hospitalier de l'Université Laval. Le devis de l'étude est une étude longitudinale sur la validité de mesures. Entre le 1^{er} mars 2000 et le 19 janvier 2004, toutes les paires de RNI obtenus par laboratoire et Coaguchek S^{MD} dans la même demi-journée ont été retenues. Dix patients ont permis d'obtenir 132 paires de RNI. Le coefficient de corrélation intraclass global est de 0,66 (intervalle de confiance à 95 % = 0,55-0,74). En moyenne, le Coaguchek S^{MD} sous-estime le RNI de 0,04 ± 0,72 unités par rapport au laboratoire. Les RNI de 3,5 et plus obtenus par Coaguchek S^{MD} sont en moyenne 0,91 ± 1,46 unités plus élevés que ceux obtenus en laboratoire. Les résultats obtenus par Coaguchek S^{MD} et par laboratoire ont mené à la même attitude thérapeutique dans 62 % des situations. Le Coaguchek S^{MD} semble donc valide pour le suivi des RNI en externe de la plupart des enfants de 18 ans et moins. Toutefois, il faut être prudent pour les résultats de 3,5 et plus.

UTILISATION DU PROGRAMME D'ACCÈS SPÉCIAL DE SANTÉ CANADA PAR LES DÉPARTEMENTS DE PHARMACIE DU QUÉBEC EN 2001-2002

Bussièrès JF, Atkinson S, Blanc A, Lebel D

Objectifs : Déterminer l'utilisation du programme d'accès spécial de Santé Canada par les départements de pharmacie du Québec en 2001-2002.

Méthode : Sondage de 20 questions expédiés par courrier électronique à 58 chefs de départements de pharmacie d'établissements de santé du Québec ayant au moins 100 lits dont 50 de courte durée, incluant deux rappels. Les variables étudiées portent sur la gestion du programme, les volumes d'activités, le financement et la perception des chefs de département.

Résultats : Cinquante-huit questionnaires ont été retournés et analysés (taux de réponse de 86 %). Le programme est utilisé par la majorité des établissements (96 %). Pour l'exercice financier 2001-2002, on a calculé un nombre moyen de médicaments (13,5 ± 16,2), de patients (48 ± 76) et de demandes (39 ± 7) pour une valeur de 146 816 \$ (intervalle de 500 à 2 100 000 \$ CAD). Les coûts sont assumés par la pharmacie (54 %), le patient (12 %) ou autrement (34 %). Les médicaments sont généralement remis sur place (74 %), par la poste (4 %) ou autrement (22 %). Les répondants ont ajouté des médicaments disponibles via le programme à leur liste locale (48 %), ont une politique écrite pour la gestion de ces médicaments (28 %) et exigent un consentement écrit des patients avant de les délivrer (8 %). On rapporte que des médecins commandent via le programme sans passer par la pharmacie dans 24 % des cas. Seul 26 % des répondants considèrent que la nouvelle politique mise en vigueur par Santé Canada à l'été 2002 est facile à utiliser.

Conclusion : Le recours au programme d'accès spécial est effectué par une majorité d'établissements de santé du Québec.

ÉVALUATION DU NOMOGRAMME D'AJUSTEMENT DE L'HÉPARINE IV DE L'HÔPITAL LAVAL

Julie Pellerin, B.Pharm., résidente en pharmacie à l'Hôpital Laval
Isabelle Taillon, B.Pharm., M. Sc., pharmacienne à l'Hôpital Laval
Julie Méthot, B.Pharm., M. Sc., pharmacienne à l'Hôpital Laval
Pierre Maxime Bélanger, B.Pharm., Ph. D., professeur titulaire à l'Université Laval

Introduction : Depuis la révision du nomogramme d'ajustement de l'héparine non fractionné intraveineuse (HNF IV) de l'Hôpital Laval, aucune validation de son efficacité et de son innocuité n'a été effectuée et des interrogations ont été soulevées.

Objectifs : Évaluer les paramètres de l'anticoagulation reliés à l'utilisation du nomogramme actuel d'ajustement de l'HNF IV de l'Hôpital Laval.

Méthodologie : Cette étude rétrospective inclut 85 patients ayant reçu en 2003 une thérapie selon le nomogramme d'HNF IV de l'Hôpital Laval d'une durée minimale de 48 heures. Différents paramètres de l'anticoagulation à l'HNF IV chez ces patients étaient évalués.

Résultats : 36 patients (42 %) avaient un temps de céphaline activée (TCA) sus-thérapeutique 6 heures après le début du traitement à l'HNF IV, alors que 19 patients (22 %) n'avaient aucune mesure de leur TCA à cette période tel que spécifié par le nomogramme. Cependant, 59 patients (69 %) atteignaient un premier TCA thérapeutique en moins de 24 heures. En moyenne, les patients avaient un TCA thérapeutique durant 65 ± 23 % de la durée totale de traitement à l'HNF IV. Le débit moyen lors du premier TCA thérapeutique dans la classe des 50,1 à 60Kg était 410 U/h moindre que la classe des 90,1 à 100Kg (790 vs 120 U/h, p=0,0007).

Conclusion : Le nomogramme d'ajustement de l'HNF IV de l'Hôpital Laval permet d'accéder à une anticoagulation adéquate dans des délais acceptables. Toutefois, certaines modifications de ce nomogramme comme par exemple, une stratification des doses pour un poids inférieur à 80Kg, pourrait devancer la survenue du premier TCA thérapeutique.

COMPARAISON DE LA PRATIQUE PHARMACEUTIQUE DE DEUX CENTRES HOSPITALIERS UNIVERSITAIRES: L'HÔPITAL ROBERT DEBRÉ ET L'HÔPITAL SAINTE-JUSTINE

Bussièrès JF, Prot S, Brion F, Bourdon O.

Objectif : Comparer la pratique pharmaceutique de deux centres hospitaliers mère-enfant : l'hôpital Robert Debré (RD) en France et l'hôpital Sainte Justine (SJ) au Québec.

Méthodologie : Le profil des établissements, des départements, le circuit du médicament, la pharmacotechnie et les services pharmaceutiques ont été comparés à partir de rapports statistiques, plans et observation directe pour l'année financière 2002-2003.

Résultats : L'activité globale des deux hôpitaux est très comparable. Le personnel en ETP à la pharmacie est beaucoup plus important à SJ : 30 pharmaciens contre 7 à RD et 30 assistants techniques contre 17 à RD. La saisie des prescriptions est réalisée par les pharmaciens à SJ, alors que les médecins prescrivent en ligne à RD. La distribution est nominative journalière dans les deux hôpitaux sauf la fin de semaine pour RD. Elle est toujours validée par un pharmacien à SJ contrairement à RD. Les pharmaciens sont présents dans 12 équipes de soins à SJ pour les soins pharmaceutiques alors qu'aucun pharmacien n'est présent sur les étages à RD. Si le volume des préparations effectuées à SJ est dix fois plus important qu'à RD, les normes entourant la pratique sont beaucoup plus exigeantes en France : contrôle des matières premières, uniformité de masse et de teneur pour les gélules, contrôle d'environnement, échantillonnage. D'autres activités sont sous la responsabilité des pharmaciens en France : stérilisation, gestion des dispositifs médicaux stériles, gaz médicaux, dosages toxico-pharmacologiques et gestion des médicaments dérivés du sang.

Conclusion : Une analyse comparative de la pratique pharmaceutique hospitalière entre différents pays fait ressortir les similitudes et les différences et peut contribuer au développement professionnel.

**INFORMATISATION DES DEMANDES DU PROGRAMME
D'ACCÈS SPÉCIAL DE SANTÉ CANADA DANS UN CENTRE
UNIVERSITAIRE MÈRE-ENFANT**
Bussièrès JF, Lebel D, Cournoyer A.

Objectifs : Décrire le processus de gestion et d'informatisation des demandes du programmes d'accès spécial de Santé Canada dans un centre universitaire mère-enfant.

Méthode : À partir d'une revue de la documentation, d'une rencontre avec l'équipe de Santé Canada et d'un sondage auprès des chefs de départements de pharmacie du Québec, on a revu le fonctionnement d'une demande et de son suivi, et l'identification des principaux problèmes, dans le cadre d'une controverse de gestion du cours PHM6151.

Résultats : L'analyse a permis d'identifier cinq problèmes clés : l'archivage des documents est décentralisé, non systématique et incomplet, il est difficile de savoir à quelle étape du processus est une demande, l'information n'est pas accessible le soir et les fins de semaine, il n'y pas une personne dédiée à la coordination des demandes et les délais sont souvent trop long. La réorganisation a permis d'identifier une personne responsable (technicien en administration), un système d'archivage (une fiche par médicament), une gestion informatisée via l'intranet (avec une section dédiée et tous les outils pertinents, une table sql dédiée comportant toutes les étapes, un affichage complet en temps réel de l'état de la demande et une feuille de travail pour le technicien – la gestion de la commande était déjà informatisée dans le logiciel d'approvisionnement mais ne permettait pas de préciser la progression de la demande compte tenu des champs disponibles), un bulletin d'information, et une formation. Depuis la mise en place du nouveau système de février 2004 à mars 2004, on a traité 30 demandes avec succès.

Conclusion : L'informatisation des demandes de médicaments au programme d'accès spécial de Santé Canada par le biais d'un intranet est possible et peut faciliter la gestion et le suivi de ces demandes.

**Évaluation de l'implantation d'un protocole intensif
d'insulinothérapie intraveineuse à l'unité de soins intensifs
de l'hôpital de l'Enfant-Jésus**

Louis Bergeron, Geneviève Larouche⁽²⁾, Anik Rioux⁽²⁾,
Jocelyne Moisan⁽¹⁾

⁽¹⁾ Faculté de pharmacie, Université Laval

⁽²⁾ Hôpital de l'Enfant-Jésus (CHA)

Suite aux récentes données publiées sur le contrôle des glycémies et l'impact sur la mortalité des patients, l'équipe médicale des soins intensifs de l'hôpital de l'Enfant-Jésus a adopté un protocole d'insuline intraveineuse visant des glycémies de 4,5 à 8,0 mmol/L). Les objectifs de cette étude sont de mesurer le temps moyen nécessaire avant l'atteinte d'une première glycémie dans l'écart visé, la proportion des glycémies se situant dans l'écart visé, la proportion de patients ayant eu une hypoglycémie modérée ou sévère et de décrire les facteurs associés à l'apparition d'une hypoglycémie. Tous les patients ayant eu une prescription du protocole entre le 29 septembre 2003 et le 3 mars 2004 ont été inclus dans l'étude. Les données ont été recueillies rétrospectivement dans les dossiers. Parmi 98 patients, 10 avaient une glycémie dans l'écart visé au début de la perfusion. Le temps moyen avant l'atteinte d'une première glycémie dans cet écart était de 10,7 heures pour les 88 autres. En moyenne, 55,3 % des glycémies étaient dans l'écart visé. Quarante-et-un patients ont eu au moins un épisode d'hypoglycémie. Avoir été admis pour choc, un score APACHE II faible ou une valeur moyenne de glycémies initiales élevée augmentaient l'incidence d'hypoglycémies. Ce protocole permet d'atteindre des valeurs de glycémies visées rapidement et de maintenir une proportion acceptable de glycémies dans l'écart visé. Cependant, plusieurs patients ont eu au moins une hypoglycémie.

**STABILITÉ DE LA SUCCINYLCHOLINE ET DU ROCURONIUM
INJECTABLES EN FIOLE À LA TEMPÉRATURE AMBIANTE**

Roy Julie, pharmacienne Ph. D. ⁽¹⁾

Nguyen Bao, pharmacien MSc., Hôpital Sainte-Justine
Varin France, Ph. D., faculté de pharmacie, Université de Montréal
Forest Jean-Marc, pharmacien, DPH, MSc, hôpital Sainte-Justine
Hildgen Patrice, pharmacien, PhD, faculté de pharmacie,
Université de Montréal

Objectifs : La succinylcholine et le rocuronium injectables sont des médicaments bloqueurs neuromusculaires devant être réfrigérés, ce qui rend difficile leur présence sur un chariot d'urgence. À la température ambiante, les compagnies recommandent 14 jours de conservation pour la succinylcholine et 2 mois pour le rocuronium. Le présent travail vise à vérifier la stabilité à la température de la pièce.

Méthodologie : Chaque mois, deux fioles sont retirées du réfrigérateur et placées à température ambiante. Une analyse des concentrations est effectuée. Un système de spectrométrie de masse est utilisé pour le dosage de la succinylcholine et CLHP (Chromatographie Liquide de Haute Performance) pour le rocuronium. Les résultats de dosages sont interprétés par tests ANOVA avec un seuil de concentration acceptable fixé à 90 % conformément à la pharmacopée.

Résultats : Après 6 mois à température ambiante, la succinylcholine a perdu 11 % de sa valeur initiale alors qu'aucune différence statistiquement significative n'est enregistrée pour le rocuronium après 18 mois de conservation température ambiante. Il a été convenu d'accepter une valeur de 6 mois pour la succinylcholine à la température ambiante, le 1 % de différence par rapport aux recommandations de la pharmacopée ne devrait pas avoir d'impact clinique.

Conclusion : La stabilité de la succinylcholine 20 mg/ml en fiole injectable est fixée à 6 mois et celle du rocuronium 10 mg/ml en fiole injectable est minimalement de 18 mois à température ambiante.

Remerciements : Mme Johanne Couture, technicienne de laboratoire, faculté de pharmacie, Université de Montréal.

⁽¹⁾ Maintenant pharmacienne à l'hôpital Général Juif de Montréal

**DESCRIPTION DU SUIVI EFFECTUÉ LORS DE
L'UTILISATION DE L'ÉRYTHROPOÏÉTINE EN ONCOLOGIE
À L'HÔTEL-DIEU DE QUÉBEC**

Mélanie Simard, B. Pharm., résidente en pharmacie à L'Hôtel-Dieu de Québec du CHUQ, Nadia Drouin, B. Pharm., M. Sc., pharmacienne à L'Hôtel-Dieu de Québec du CHUQ, Mireille Poirier, B. Pharm., M. Sc., pharmacienne à L'Hôtel-Dieu de Québec du CHUQ, Chantal Guillemette, B. Sc., Ph.D., professeure adjointe, Faculté de Pharmacie, Université Laval

En oncologie, l'anémie est une complication fréquente et particulièrement invalidante. L'érythropoïétine est la principale modalité thérapeutique. L'objectif de cette étude est de comparer la qualité du suivi effectué lors de l'utilisation de l'érythropoïétine à la clinique externe d'hémo-oncologie de L'Hôtel-Dieu-de-Québec aux lignes directrices en vigueur. Du point de vue de l'hémoglobine, un suivi adéquat consiste en des dosages de l'hémoglobine sérique avant l'initiation de thérapie ainsi qu'après 4 et 8 semaines de traitement. Les dossiers médicaux de 49 patients ayant débuté l'érythropoïétine dans un contexte d'anémie attribuable au cancer ou à la chimiothérapie ont été revus. Tous ces patients ont subi les dosages prévus du taux d'hémoglobine sérique. À la fin de la 4^{ème} semaine, des ajustements à la hausse de la dose d'érythropoïétine étaient nécessaires chez 47 % (23/49) des patients, mais n'ont été effectués que chez 26 % (6/23) des patients. Une augmentation du taux d'hémoglobine de plus de 20g/L par période de 4 semaines nécessite une diminution de la dose. Sur 43 % (21/49) des patients qui auraient dû avoir cette diminution, elle a été faite pour un seul patient (2 %). L'arrêt de la thérapie pour cause de non-réponse à la fin de la 8^{ème} semaine aurait dû être effectué chez 18 % (9/49) des patients, mais la thérapie a été poursuivie chez ces patients. En résumé, les prélèvements nécessaires au suivi adéquat de la thérapie à l'érythropoïétine sont effectués au bon moment, mais les ajustements de doses subséquents ne s'effectuent pas toujours selon les lignes directrices en vigueur. L'élaboration d'un protocole de suivi permettrait peut-être d'optimiser la qualité de l'utilisation de l'érythropoïétine.

PHARMACIEN DE LIAISON :VERS UN RÉSEAU DE SOINS PHARMACEUTIQUES INTÉGRÉS

Marie-Eve Doucet, B.Pharm, candidate à la maîtrise d'hôpital
Marie-Josée Papillon, B.Pharm., M.Sc.

Le projet d'expérimentation avait pour but d'optimiser l'utilisation des médicaments en améliorant la qualité et la continuité des soins pharmaceutiques entre l'hôpital et la communauté. Un rôle de liaison a donc été assumé par une pharmacienne oeuvrant au département de l'urgence et son rôle se partageait en deux temps : le moment de l'admission et du congé. À l'admission, elle se chargeait de compléter l'histoire médicamenteuse du patient admis en communiquant avec le pharmacien d'officine, de détecter les PRP et de proposer des solutions à l'équipe médicale le cas échéant. Au moment du congé, l'étude des PRP permettait d'éviter les erreurs reliées à la pharmacothérapie et de transmettre les informations utiles au médecin traitant et au pharmacien communautaire. À la suite de l'histoire médicamenteuse et de l'étude du dossier patient, la pharmacienne de liaison a identifié une moyenne de 2,5 PRP chez 87,5 % des patients. Par ailleurs, chez 72 % des patients rencontrés, l'histoire médicamenteuse de la pharmacienne différait de celle du triage infirmier. Au moment du congé hospitalier, la pharmacienne a été en mesure de détecter une moyenne de 2,2 PRP chez 38 % de ses patients. Ainsi, la présence d'un pharmacien de liaison à l'urgence permet de préciser l'histoire médicamenteuse dès l'arrivée du patient, de prévenir et de diminuer le risque d'erreurs médicamenteuses pouvant survenir en cours d'hospitalisation et à la sortie. Elle contribue, de par son implication avec les professionnels de la santé oeuvrant au sein de ce département, à l'amélioration de la qualité et de la continuité des soins offerts aux usagers.

DESCRIPTION DE L'ÉVOLUTION DE L'AGITATION ET DE L'AGRESSIVITÉ SUITE À UN TRAITEMENT AVEC UN NEUROLEPTIQUE EN COMBINAISON OU NON AVEC LE LORAZÉPAM.

Stéphane Lévesque¹ Résident Ph, Élisabeth Gagné¹ Ph,
Pierre Gagnon² MD, Yvan Gauthier¹ MD, Édith Labonté¹ MD, Jacinthe Saindon¹ MD

⁽¹⁾ Hôpital de l'Enfant-Jésus (CHA), ⁽²⁾ Faculté de Pharmacie, Université Laval

L'agitation aiguë était jusqu'à tout récemment traitée avec les neuroleptiques classiques ainsi qu'avec le lorazépam en monothérapie ou en combinaison. L'avènement des neuroleptiques atypiques est venu modifier la pratique des intervenants confrontés à cette situation. À l'heure actuelle, peu de données concernant l'efficacité et l'innocuité de cette pratique sont disponibles. Le but principal de cette étude prospective et non-randomisée est de décrire l'évolution de l'agitation suite au traitement avec un neuroleptique, en combinaison ou non avec le lorazépam, chez les patients admis à l'urgence psychiatrique de l'Hôpital de l'Enfant-Jésus. L'innocuité et les caractéristiques de la population traitée sont également décrites. Quarante-cinq traitements ont été évalués au cours de l'étude. Une diminution moyenne d'environ 9 points sur l'échelle de la PANSS-EC (maximum de 35 points) a été notée du temps initial au temps 60 minutes. Les molécules les plus utilisées ont été l'olanzapine à dissolution rapide seul (19) ou avec le lorazépam (10) ainsi que l'halopéridol PO/IM avec le lorazépam PO/IM(12). Au temps 60 minutes, 19 patients ont obtenu une diminution de 50 % de leurs symptômes et 32 patients ont obtenu un total inférieur à 14 points, le minimum requis pour l'inclusion à l'étude. Douze patients ont ressentis un effet indésirable suite au traitement, celui le plus souvent rencontré étant la somnolence(7). Donc, les différents traitements administrés au cours de l'étude se sont avérés efficaces et sécuritaires.

PROJET-PILOTE D'UNE ÉTUDE-MÈRE VISANT À ÉVALUER LA VALEUR CHEZ UNE POPULATION CLINIQUE DE DIFFÉRENTES ÉQUATIONS DE PRÉDICTION DE LA FONCTION RÉNALE

Nathalie Chenel, résidente en pharmacie, CHA, pavillon St-Sacrement
Collaborateurs : Jean Lefebvre, B.Pharm, M.Sc, Faculté de pharmacie, Université Laval
Louise Boisvert, B. Pharm, M. Sc, CHA, pavillon St-Sacrement
François Brouillette, B. Pharm, M. Sc, CHA pavillon St-Sacrement

Problématique : Plusieurs équations de prédiction de la fonction rénale ont été élaborées dans les dernières années. Malheureusement, peu d'entre elles sont spécifiques à la population âgée retrouvée dans nos centres hospitaliers.

Objectifs : L'objectif primaire de ce projet-pilote est d'évaluer la faisabilité d'une étude-mère à l'Hôpital du St-Sacrement. Elle consistera à calculer, chez les patients âgés de 60 ans et plus avec une créatinine sérique inférieure à 200 µmol/L, la corrélation existant entre, d'une part, la clairance de la créatinine mesurée par la collecte urinaire de 24 heures et, d'autre part, la clairance de la créatinine calculée à l'aide de l'équation de Cockcroft et Gault, l'équation de Sanaka et le taux de filtration glomérulaire estimé par l'équation de Levey.

Méthodologie : Les patients éligibles à l'étude ont été rencontrés et un formulaire de consentement a été signé.

Résultats : 77 % des sujets éligibles ont accepté de participer à l'étude. L'étude-mère nécessiterait l'inclusion d'au moins 341 patients analysables. Le recrutement d'un patient nécessite environ 30 minutes au pharmacien. Les coûts sont estimés à 9,00\$ par patient. L'équation de Cockcroft-Gault a le meilleur coefficient de corrélation intraclass suivi de l'équation MDRD #6.

Conclusion : À la lumière des résultats de ce projet-pilote, l'étude-mère est réalisable avec la méthodologie proposée.

REVUE DE L'UTILISATION DU FILGRASTIM POST GREFFE AUTOLOGUE DE CELLULES SOUCHES

C. Burnett, RN, CONC
G. Gagné, B. Pharm, DPH
B. Morin, RT
L. O'Hagan, RN, CONC
Y. Rousseau, B. Pharm, MSc, BCOP
Centre Universitaire de Santé McGill

En 2003, une équipe interdisciplinaire a effectué une analyse de la récupération des neutrophiles post greffe de cellules souches dans notre centre hospitalier universitaire. Les résultats de cette analyse ont démontrés une différence significative sur la période de récupération des neutrophiles pour le groupe de patients recevant du filgrastim (moyenne de 10 jours) comparativement au groupe de patients ne recevant pas de filgrastim (moyenne de 14,5 jours). Les deux groupes ont été comparés sur les points suivants : durée d'hospitalisation, utilisation des antibiotiques/antifongiques, utilisation des produits sanguins et utilisation des autres thérapies de support comme l'alimentation parentérale totale. Une analyse rétrospective du bien-être des patients, de leur humeur et de la qualité de vie associée à une récupération plus lente a été effectuée. Suite aux résultats de cette analyse, nous avons décidé d'entreprendre une nouvelle étude visant à optimiser l'utilisation du filgrastim après une greffe de cellules souches. Cette présentation rapporte les résultats obtenus pour les deux groupes, évalue les risques et les bénéfices potentiels de notre pratique actuelle et définit les bases pour une étude future.

Perspective sur les préparations magistrales en pharmacie au Québec

Jean-François Bussières, Sonia Prot

Introduction

Au Canada, la pratique de la pharmacie est de juridiction provinciale et comporte notamment les activités de préparation des médicaments. L'entrée en vigueur en janvier 2004 de nouvelles normes sur les préparations de médicaments par la United States Pharmacopeia (USP) fournit une bonne occasion de réfléchir aux pratiques entourant les préparations de médicaments. L'objectif du présent article est d'exposer les préoccupations cliniques et administratives des pharmaciens concernant les préparations de médicaments. L'article présente brièvement un cas, une mise en contexte, le cadre normatif, les principaux enjeux et des recommandations afin d'assurer une pratique pharmaceutique optimale en matière de préparation de médicaments.

Le cas

Dans le cadre d'une tournée médicale, on vous questionne sur la stérilité des préparations faites par la pharmacie. Le patron vous demande quelles sont les meilleures données probantes justifiant la centralisation de la préparation des médicaments à la pharmacie. Est-il raisonnable de préparer et de congeler à l'avance des seringues de céfazoline? Est-il plus sécuritaire de confier la préparation d'une dose à l'infirmière, juste avant l'administration au patient, ou à la pharmacie, en sachant qu'elle conditionne parfois en lot et qu'elle réutilise certaines doses non administrées? La discussion fait ressortir plusieurs autres questions. Le résident vous demande s'il est vrai que certains médicaments sont préparés à l'extérieur par des pharmaciens d'autres établissements de santé ou même en officine privée. À qui revient la responsabilité lorsqu'un patient est contaminé par une seringue préparée par la pharmacie? Par un tiers externe? Le comité de pharmacologie ne doit-il pas approuver les modalités de telles pratiques? Le patron vous demande de préciser la nature des mesures de contrôle appliquées au produit fini. Dose-t-on la teneur, la stérilité? Vérifie-t-on l'apyrogénicité? Tient-on un registre de laboratoire permettant de retracer les préparateurs, les ingrédients, les lots, les péremptions? Comment procède-t-on à la validation microbiologique? Quelle est la méthode d'échantillonnage? Toutes ces questions sont pertinentes mais vous étonnent dans le cadre d'une tournée médicale, non? En poursuivant l'échange, vous comprenez qu'elles émanent de la lecture d'un article publié en juillet 2003 dans l'*American Journal of Health-System Pharmacy* et portant sur les liens potentiels entre des infections à *Enterobacter Cloacæ* et des préparations de ranitidine par la pharmacie chez des enfants¹. La principale cause de contamination identifiée par l'enquête des Centers for Disease Control (mais sans preuve microbiologique le confirmant) était le branchement au système automatisé de remplissage du flacon multidose de ranitidine durant une période de 48 h à température ambiante alors que le fabricant conseillait de jeter le flacon après 24 h. D'autres déficiences ont également été identifiées : pas de protocole standard de lavage des mains, pas de port de jaquette, de gants, de couvre-chaussures ou de chapeau pour des

préparations de niveau de risque 2, pas de contact entre la pharmacie et le service de contrôle des infections, pas de procédure écrite sur le lavage et la désinfection des salles, surfaces et murs, sur le contrôle de l'environnement... Convaincu de la pertinence de la centralisation des additifs aux solutés, vous retournez à vos livres afin de poursuivre la discussion à la prochaine tournée.

Une mise en contexte

Une revue de la documentation nous permet de constater que notre problématique est au premier plan de l'actualité nord-américaine. Deux éditoriaux successifs de l'*American Journal of Health-System Pharmacy* (AJHP) en décembre 2003 en témoignent. D'abord, Young rapporte les faits saillants d'une commission parlementaire du Sénat américain tenue en octobre 2003 (*Federal and state role in pharmacy compounding and reconstitution: exploring the right mix to protect patients*). On peut y lire : « we believe that the vast majority of pharmacies engaging in pharmacy compounding provide a valuable medical service that is an integral part of our modern health care system; however we have become aware of instances involving compounding in which the risks of obtaining a product of substandard quality may outweigh the benefits of obtaining the compounded drug; in addition, we have seen abuses such as large-scale drug manufacturing under the guise of pharmacy compounding ». Le comité sénatorial s'est demandé s'il était pertinent de légiférer au niveau fédéral, c'est-à-dire au niveau de la Food and Drug Administration (FDA) afin d'encadrer la pratique en matière de préparations magistrales bien qu'elle soit de la juridiction des États². Parmi les mémoires déposés devant ce comité, Young mentionne celui du vérificateur général, qui a identifié 200 événements indésirables reliés à 71 préparations magistrales rapportés à la FDA depuis 1990. L'éditorialiste insiste sur le fait qu'on dispose de peu de données sur l'importance et la nature des activités de préparations magistrales aux États-Unis, particulièrement dans le milieu privé, qu'il n'existe aucun mécanisme obligeant la déclaration d'effets indésirables reliés aux préparations magistrales et que la formation de base des pharmaciens dans ce domaine n'est peut-être plus suffisante pour assurer une pratique adéquate par l'ensemble des pharmaciens. Young rapporte des discussions entre l'American Society of Health-System Pharmacists (ASHP) et la USP visant à développer un nouvel organisme chargé d'inspecter et de certifier, sur une base volontaire, les pharmaciens intéressés par cette pratique. On y rapporte aussi les propos de Sellers, une pharmacienne membre du défunt comité sur les préparations magistrales de la FDA : « current state compounding regulations are, in some cases, inadequate to protect public health and safety and to prevent individual patient exposures to unacceptable risks ». Talley rédige le second éditorial et s'insurge contre les nombreux retards observés en matière de conformité quant aux préparations stériles en établissements de santé, se basant sur un sondage national sur le sujet³. Enfin, Thomas Kaye de Blue Cross et Blue Shield of Oklahoma, représentant le point de vue des assureurs,

se questionne sur la sécurité et l'efficacité de préparations magistrales réalisées en pratique privée en présentant des cas de poursuites judiciaires sur le marché américain et en remettant en question les économies réalisées en utilisant des préparations magistrales à partir de matières premières moins coûteuses plutôt qu'en recourant systématiquement à des préparations commerciales⁴.

Chaque année, la FDA mène une analyse aléatoire de médicaments commercialisés, notamment au regard de la teneur et de la stérilité. Depuis 1996, plus de 3 000 médicaments distincts possédant l'équivalent d'un avis de conformité ont fait l'objet d'une analyse et moins de 2 % ont échoué à l'un des tests. Une analyse similaire a été menée sur des préparations magistrales de médicaments (c'est-à-dire préparation sans avis de conformité faite par des pharmaciens) et plus de 34 % ont échoué à l'un des tests. Bien que l'analyse menée par la FDA comporte des limites quant à la taille de l'échantillon et à la gamme des tests effectués, ces résultats sont préoccupants⁵.

Une revue de la documentation nous a permis de recenser les principales situations juridiques impliquant les préparations stériles sur le marché américain diffusées dans les médias. Le tableau I présente le profil de cas d'erreurs reliés aux préparations magistrales survenus aux États-Unis au cours de la dernière décennie. On retient de ces cas que la contamination microbienne est possible et particulièrement risquée lorsqu'il s'agit de préparations en lot.

En décembre 2003, Morris et coll. ont publié un sondage national sur l'assurance de la qualité en matière de préparations de médicaments en établissement de santé²⁰. Ce sondage concernait le respect des recommandations pour les préparations stériles publiées par l'ASHP en juillet 2002²¹. Le questionnaire a été envoyé à 600 chefs de pharmacies hospitalières randomisées stratifiées selon le nombre de lits de l'hôpital, et les résultats ont été analysés et comparés à ceux des précédentes enquêtes menées en 1991 et 1995. Le questionnaire comportait 27 questions. Le taux de réponse a été de 30 %. L'auteur note qu'il n'y a pas de différence statistiquement significative entre les établissements répondants et non répondants relativement à la taille des hôpitaux, la région et la proximité de villes. On note que 98 % des établissements réalisent des préparations stériles et que 59 % des établissements réalisent des préparations par lot. Les taux ont été arrondis à l'unité pour les fins du présent article. Les principaux résultats sont résumés dans le tableau II.

Parmi les tendances observées entre les enquêtes menées en 1991, 1995 et 2003, on note une augmentation des ateliers de formation supervisés (29 %, 40 % et 49 %), une augmentation de l'observation directe (71 %, 63 % et 92 %), une augmentation des prélèvements d'air (30 %, 35 % et 42 %), une progression des exercices écrits (29 %, 42 % et 34 %) et une diminution inexplicite de 10 % des systèmes automatisés depuis 1995. Parmi les points positifs décrits, on note l'importance accordée à l'utilisation des recommandations de l'ASHP pour les politiques et procédures (89 %), l'utilisation d'automates de remplissage (32 %) et les validations régulières auprès du personnel et des préparateurs (72 %). On peut toutefois

Tableau I : Profil de cas d'erreurs reliés aux préparations magistrales aux États-Unis

Date Lieu	Description de l'événement	Conséquence
Mars 2003 É.U. Missouri Med 4 Home Pharmacy ^{6,8}	Préparation par pharmaciens/techniciens d'une pharmacie postale spécialisée dans les préparations (n = 250 employés) de solutions aérosol d'albutérol/ipratropium et budésonide. Inspection de routine a révélé la présence de <i>Burkholderia cepacia</i> .	2 500 patients seraient concernés. La pharmacie a été obligée d'interrompre toute fabrication après avoir interdit l'accès à ses locaux à un inspecteur. La pharmacie n'aurait pas convenablement prévenu les patients du risque potentiel encouru, n'avertissant qu'un nombre restreint de patients et oubliant les prescripteurs.
Septembre 2002 É.-U. Caroline du Sud et du Nord Urgent Care Pharmacy of Spartansburg, S.C. ^{9,10}	Préparation de méthylprednisolone contaminée par <i>Exophiala</i> à la suite d'une rupture d'approvisionnement du fournisseur habituel (Depo Medrol®, Pharmacia Corp., Peapack, New Jersey). L'inspection de la santé a identifié plusieurs manquements au respect des procédures de préparation stérile : mauvais fonctionnement de l'autoclave et aucune procédure écrite, aucun indicateur de qualité testé, mauvais nettoyage selon les lignes directrices ASHP <i>Guidance for pharmacy-prepared sterile products</i> . Cultures microbiologiques ont identifié <i>E. dermatitis</i> sur des flacons non ouverts de trois lots différents de méthylprednisolone.	Un décès et trois cas souffrant de complications de méningite par <i>Exophiala</i> . Le 27 septembre 2002, il a été ordonné à cette pharmacie de cesser toute vente de médicament mais sa production avait déjà été expédiée dans les pharmacies, les hôpitaux et les cliniques de plus de 11 États (Connecticut, Illinois, Indiana, Kentucky, Louisiane, Massachusetts, Mississippi, New Hampshire, Caroline du Nord, Caroline du Sud et Virginie). Le 15 novembre 2002, la FDA a lancé une alerte concernant tous les médicaments injectables préparés par cette pharmacie.
Septembre 2002 É.-U. Californie Med-Mart Pulmonary Services of Novato ¹¹	Notification à la société par la FDA qu'elle devait obéir aux normes des fabricants industriels et pas comme une pharmacie de ville étant donné sa production massive de solutions d'inhalation. La FDA a menacé la société de mainmise si aucune mesure n'était prise pour corriger certaines déficiences dans le processus de préparation.	
Juin 2002 É.-U. Michigan Portage Pharmacy ¹²	Rappel de 791 flacons de méthylprednisolone en raison d'une contamination.	

Tableau I (suite) : Profil de cas d'erreurs reliés aux préparations magistrales aux États-Unis

Avril 2002 É.-U. 3 pharmacies ¹³	Avertissement par la FDA concernant la préparation de sucettes et baume pour les lèvres avec nicotine. Ces préparations n'ont pas encore reçu l'agrément de la FDA; actuellement, les produits préparés sont étiquetés inadéquatement, sont fabriqués à partir du salicylate de nicotine, ce qui n'est pas recommandé pour la préparation, et sont dispensés sans ordonnance de médecin.	La FDA réclame une réponse écrite dans les 15 jours après la réception de la lettre d'alerte assurant l'arrêt de la fabrication, sinon des poursuites pourraient être entamées.
Juillet 2001 É.-U. Pharmaceutical Compounding Centers of America (PCCA) ¹¹	Violation des bonnes pratiques de fabrication notamment à cause d'une contamination croisée entre des céphalosporines et des pénicillines préparées et conditionnées sur le même appareil.	
Mai 2001 É.-U. Californie Doc's Pharmacy, Walnut Creek ¹⁴⁻¹⁵	Préparation de bétaméthasone par pharmacien/technicien et contamination par <i>Serratia</i> de préparations réalisées à la suite d'une rupture de stock de Schering Plough. L'inspection de la santé a constaté ce qui suit : les techniciens portaient des pulls à manches longues et des bijoux, lavage des mains insuffisant, pas de port de gants, pas de séparation de la zone de préparation des autres zones de la pharmacie, ouverture de boîtes de nourriture pour chats près de la zone de préparation et aquarium pour poisson tropical dans la zone de préparation, procédures de stérilisation non appliquées. Des prélèvements ont montré la présence de <i>Serratia</i> dans la zone de préparation et sur l'équipement de fabrication.	38 patients ont reçu des injections contaminées; on rapporte 13 hospitalisations dont 5 méningites et 3 décès. Après la visite de l'inspecteur le 5 juin 2001, on note un arrêt des préparations en juillet 2001 et une perte de licence en novembre 2001. Suspension du personnel de la pharmacie pour 90 jours et 5 ans de mise à l'essai en janvier 2002. Licence du pharmacien suspendue pour un an. Suicide du cogérant pharmacien en mars 2002.
1992-2000 É.-U. Kansas City Missouri ¹⁶⁻¹⁷	Réalisation par un pharmacien de préparations d'oncologie moins concentrées par rapport aux prescriptions. Uniquement pour des médicaments injectables.	Enquête du FBI – potentiellement 4 200 patients, 400 médecins et 98 000 prescriptions concernés.
É.-U. Michigan ¹⁸	Contamination à <i>Chryseomonas</i> de préparations de méthylprednisolone pour injection intrathécale.	
1993-1997 É.-U. Miami, Floride Beach Pharmacy, LaModerna Pharmacy, and/or CDC of South Florida Inc. ¹⁹	Deux médecins, trois pharmaciens d'officine et trois pharmaciens possédant les sociétés de fabrication. Fraude de millions de dollars pour la préparation d'aérosols (albutérol, métoprotérénol, isoetharine et acétylcystéine) ne contenant pas ou très peu de principe actif. Les patients étaient payés pour fournir leur carte Medicare (50 \$/visite) et signaient leur reçu pour bonne livraison de médicament alors qu'ils n'en recevaient aucun, les médecins établissaient de fausses prescriptions (100 \$ par patient) sans voir les patients et les sociétés de fabrication étaient remboursées à tort par Medicare.	Fraude prouvée contre Medicare.

déplore la faible conformité quant à l'habillement (2 % à 5 % selon le niveau de risque) et à l'utilisation limitée de couvre-chaussures (6 %), de masques (7 %) et de chapeaux (11 %). On note une conformité de 88 % quant à la tenue des registres des préparations de niveau de risque 1, mais seulement de 29 % et 5 % pour les préparations de niveaux de risque 2 et 3.

Certes, il est facile de décrier la pratique en matière de préparations aux États-Unis, tant dans le secteur privé compte tenu de ces erreurs importantes que dans le milieu hospitalier où le respect des lignes directrices demeure insuffisant. Mais qu'en est-il au Canada? Le rapport canadien sur les pharmacies hospitalières 2001-2002 nous renseigne peu. Toutefois, on constate la progression constante des services de distribution d'additifs pour soluté, rapportée par 81 % des répondants pour une production annuelle moyenne de plus de 100 000 doses pour patients hospitalisés/établissement type

contre plus de 6 000 doses pour patients externes/établissement type. Les répondants rapportent presque tous une production de chimiothérapie et d'alimentation parentérale. Le sondage ne vérifie pas le respect en matière de lignes directrices canadiennes ou américaines²². À Sainte-Justine, nous avons mené au cours des dernières années deux études de validation microbiologique afin de décrire le niveau de contamination des enceintes de préparation. Landry et coll. ont démontré en 1998 un taux moyen de croissance microbienne de 5 % parmi l'ensemble des prélèvements faits à l'intérieur des enceintes²³. Une seconde étude menée en 2000 et qui sera soumise pour publication a révélé une croissance comparable en dépit de mesures correctrices. À notre connaissance, peu (ou pas) de départements de pharmacie d'établissements de santé ou de pharmacies privées au Québec vérifient la contamination microbienne de leurs salles, de leurs enceintes et des produits finis.

Tableau II : Conformité de la pratique en matière de préparations magistrales stériles aux États-Unis

Thèmes	Points positifs	Points négatifs
Politiques et procédures	89 % des pharmacies utilisent les lignes directrices de l'ASHP pour rédiger leurs procédures.	39 % des hôpitaux ont un système d'assurance de la qualité formalisé pour les préparations stériles.
Formation du personnel et entraînement	96 % des pharmaciens et 81 % des techniciens formés spécifiquement.	63 % sont globalement conformes quant à l'entraînement et à la formation du personnel.
Équipements	82 % sont conformes aux lignes directrices de l'ASHP pour les préparations de niveau de risque 1; 32 % des répondants disposent d'un système de remplissage automatisé.	19 % des répondants disposent d'une hotte à flux d'air laminaire située dans la zone de délivrance générale; 1 % n'ont pas de hotte à flux d'air laminaire. Seuls 9 % sont conformes aux lignes directrices de l'ASHP pour les préparations de niveaux de risque 2 ou 3.
Habillement	77 % sont conformes pour ce qui est des restrictions concernant les bijoux.	5 % sont conformes concernant les normes d'habillement pour les préparations de niveau risque 1, 3 % pour le niveau de risque 2 et 2 % pour le niveau de risque 3; seulement 6 % utilisent des couvre-chaussures, 7 % des masques et 11 % des chapeaux.
Techniques de préparation aseptique	42 % effectuent périodiquement un décompte des particules dans l'air à l'intérieur de la hotte et 15 % à l'extérieur; 90 % filtrent les solutions issues d'ampoules.	26 % testent leur surface sur le plan microbiologique dans la hotte.
Processus de validation	92 % effectuent de l'observation directe pour la formation et 90 % de l'évaluation continue de la qualité des préparations; 72 % réalisent des validations à intervalles réguliers.	Seulement 26 % utilisent des milieux de culture particuliers (<i>mediafills</i>) pour la formation et 30 % pour l'évaluation continue de la qualité des préparations.
Date de péremption	96 % sont conformes quant à la détermination des dates de péremption.	Seulement 3 % font des tests maison pour la stabilité des préparations.
Étiquetage	61 % sont conformes concernant l'étiquetage; 97 % ont des procédures spécifiques.	42 % ajoutent des conseils d'utilisation au besoin sur l'étiquette.
Validation du produit fini	99 % procèdent à l'inspection visuelle pour les préparations de niveau de risque 1.	37 % procèdent à des tests de validation microbiologiques sur des échantillons et 9 % recherchent des endotoxines pour les préparations de niveau de risque 1.
Préparations des médicaments à l'extérieur de la pharmacie	78 % ont des procédures; 28 % des pharmacies ont constaté une diminution de ces préparations depuis le sondage de 1995.	Concerne 14 % des préparations.
Registres et contrôles	96 % sont conformes quant à la certification des hottes; 88 % sont conformes quant à la tenue des registres pour la formation du personnel.	Seulement 5 % sont conformes quant à la tenue des registres pour les préparations de niveau de risque 3.

En somme, la mise en contexte nous indique que l'agence fédérale américaine se préoccupe de la problématique des préparations magistrales, particulièrement en pharmacie privée. Une revue de la documentation démontre qu'il existe des erreurs avec conséquences sévères pour le patient à partir de préparations magistrales. Un sondage récent publié en décembre 2003 aux États-Unis démontre qu'on doit envisager une amélioration significative des pratiques en matière de préparations en établissements de santé. Une comparaison de notre pratique par rapport à ce sondage constitue un point de départ intéressant. Une compréhension du cadre normatif applicable à la pratique québécoise s'impose afin de mieux discuter des enjeux et des pistes de solutions.

Le cadre formatif

Pour une définition de fabrication et de préparation

Au Canada, la **fabrication** des médicaments est de compétence fédérale et est encadrée par la *Loi sur les aliments et drogues* et ses règlements²⁴. Cette loi stipule

notamment qu'un fabricant de médicaments (ou un importateur lorsque les médicaments sont fabriqués à l'étranger) doit obtenir un avis de conformité de Santé Canada afin de vendre un médicament au pays. Pour obtenir une licence d'établissement, le fabricant doit respecter les normes des bonnes pratiques de fabrication du médicament (BPF – en anglais *GMP – good manufacturing practices*)²⁵ publiées par l'Office des normes canadiennes et dont l'application est confiée à la Direction générale des produits de santé et des aliments (DGPSA) de Santé Canada. Ces normes balisent les inspections menées concernant les installations, les matières premières, les procédés de fabrication et les produits finis.

Au Canada, la **préparation** des médicaments est de compétence provinciale et est encadrée par la loi sur la pharmacie de chaque province. Selon la *Loi sur la pharmacie* du Québec, « l'exercice de la pharmacie consiste à évaluer et à assurer l'usage approprié des médicaments afin notamment de détecter et de prévenir les problèmes pharmacothérapeutiques, à préparer, à conserver et à remettre des médicaments dans le but de maintenir ou de rétablir la santé » (art. 17). « Dans le cadre de l'exercice de la pharmacie,

les activités réservées au pharmacien sont les suivantes : [...] 2° préparer des médicaments » (art. 18). Rien dans cette loi n'interdit l'achat, la préparation, la vente ou la fourniture de médicaments par une personne habilitée à le faire en vertu d'une loi²⁶.

Compte tenu que les lois et règlements ne précisent pas la pratique en matière de préparation, l'Ordre des pharmaciens du Québec a traduit et adapté les lignes directrices de la Société canadienne des pharmaciens d'hôpitaux. Cette norme québécoise s'intitule *La préparation des produits stériles en pharmacie* (95.01). Le tableau III recense les principaux documents pertinents pour la préparation de médicaments susceptibles d'influencer la pratique au Canada. Nous suggérons le site d'Aeromech, qui compare de façon succincte les différentes normes applicables²⁷.

La fabrication et la préparation en pharmacie de produits pharmaceutiques au Canada

Santé Canada a publié en juin 2000 un guide sur la préparation en pharmacie de produits pharmaceutiques afin d'aider notamment à mieux cerner les différences entre la préparation et la fabrication de médicaments au Canada. Le document examine entre autres les lignes directrices, les compétences et les rôles en matière de réglementation et de gestion des risques en ce qui concerne les préparations, les procédés et les pratiques professionnelles, en plus de présenter un cadre stratégique³². Le tableau IV expose les principes directeurs du document et quelques commentaires des auteurs du présent article.

« Selon le Cadre stratégique, le rôle de l'Inspectorat de la Direction générale des produits de santé et des aliments

Tableau III : Principaux documents pertinents pour la préparation de médicaments susceptibles d'influencer la pratique au Canada

Organismes	Éléments normatifs	Dernière mise à jour
Canada		
Parlement canadien	Loi sur les aliments et drogues et ses règlements	Périodique
Inspectorat de la DGPSA Santé Canada	Page de l'Inspectorat de la Direction générale des produits de santé et des aliments http://www.hc-sc.gc.ca/hpfb-dgpsa/inspectorate/index_f.html	Périodique
Inspectorat de la DGPSA – Santé Canada	Lignes directrices sur les bonnes pratiques de fabrication – édition 2002 ²⁸	Décembre 2002
Inspectorat de la DGPSA Santé Canada	Guide La fabrication et la préparation en pharmacie de produits pharmaceutiques au Canada ²⁹	Juin 2000
Ordre des pharmaciens du Québec	La préparation des produits stériles en pharmacie – norme 95.01	Juin 1995
Société canadienne des pharmaciens d'hôpitaux (SCPH) ³⁰	Guidelines for the handling and disposal of hazardous pharmaceuticals (including cytotoxic drugs)	Juin 1998
SCPH	Guidelines for bulk compounding of products in hospitals	1992
SCPH	Guidelines for preparing medications for natural rubber latex sensitive/allergic patients	2001
SCPH	Guidelines for repackaging products in health care facilities	2001
SCPH	Guidelines for preparation of sterile products in pharmacies	1996
SCPH	Guidelines for hospital pharmacy technician program	1994
États-Unis		
United States Pharmacopeia	Pharmaceutical Compounding – sterile preparations – chapter 797 ³¹	Janvier 2004
FDA modernization Act	Section 127, Application of Federal Law to Practice of Pharmacy Compounding http://www.fda.gov/cder/guidance/105-115.htm#SEC.%20127 Guidance for FDA Staff and Industry, Compliance Policy Guides Manual, Sec 460.200, Pharmacy Compounding. http://www.fda.gov/ora/compliance_ref/cpg/cpgdrg/cpg460-200.html Page d'hyperliens sur les préparations de médicaments http://www.fda.gov/cder/pharmcomp/default.htm WAC 246-878 / Section 503A of the FDC Act – pharmacy compounding - 21CFR215 Pharmacy compounding	Variable
American Society of Health-System Pharmacists (ASHP)	Guidelines on the safe use of automated compounding devices for the preparation of parenteral nutrition admixtures	Avril 2000
ASHP	Technical assistance bulletin on pharmacy-prepared ophthalmic products	1998
ASHP	Guidelines on quality assurance for pharmacy-prepared sterile products	Avril 2000
ASHP	Technical assistance bulletin on handling cytotoxic and hazardous drugs	Juin 1996

(IDGPSA) de Santé Canada consiste à évaluer et à garantir l'innocuité, l'efficacité et la qualité des drogues et des instruments médicaux. [...] L'infrastructure de licence d'établissements et les exigences en matière de bonnes pratiques de fabrication (BPF) visant toutes les drogues ont été mises en place par l'Inspectorat de la Direction générale des produits de santé et des aliments en 1997. Cette réglementation prévoit un processus complet de gestion des risques en vertu duquel les fabricants, emballeurs, étiqueteurs, grossistes,

distributeurs, importateurs, analystes doivent obtenir une licence annuelle. Les intervenants suivants ne sont pas tenus de posséder une licence d'établissement : toute personne mentionnée ci-dessous qui, conformément à une prescription, importe ou prépare un médicament non disponible au Canada, à savoir : (i) un pharmacien, (ii) un praticien ou (iii) une personne qui prépare un médicament sous la supervision d'un praticien. Le *Règlement sur le prix à payer pour les licences d'établissement* ne s'applique pas à un hôpital

Tableau IV : Principes directeurs du document de Santé Canada sur la fabrication et la préparation de médicaments au Canada

Principes directeurs du guide de Santé Canada	Réflexions
Il ne faut pas recourir à la pratique professionnelle de la préparation pour échapper au système d'examen et d'autorisation des médicaments.	Les ententes des groupes d'achats doivent prévoir des clauses concernant les préparations afin d'éviter toute confusion (par exemple, un centre de préparation stérile peut-il soumissionner ou seuls les fabricants sont admissibles? un médicament préparé constitue-t-il un nouveau médicament compte tenu de la préparation?, etc.). À l'heure actuelle, il est possible qu'un médicament soumis à titre de préparation soit considéré par des groupes et vienne prendre une part de marché d'un produit déjà octroyé à un autre attributaire.
Il faut que les patients puissent continuer à bénéficier d'une pharmacothérapie personnalisée, ce qui nécessite parfois l'utilisation de médicaments préparés sur mesure.	La pratique en pédiatrie est un bel exemple compte tenu de l'absence de préparations commerciales liquides pour de nombreux médicaments.
Les fournisseurs (pharmaciens, prescripteurs et hôpitaux) doivent démontrer qu'il existe des processus de gestion des risques.	Les normes pharmaceutiques actuelles ne précisent pas avec suffisamment de clarté certains aspects normatifs, notamment la nature et la fréquence des contrôles microbiologiques et environnementaux.
Il incombe aux hôpitaux de soigner leurs patients et les risques associés à ces soins.	Le recours à la sous-traitance, laquelle peut impliquer un bris de la chaîne thermique, un étiquetage non conforme et une certification externe inconnue, est préoccupant pour les établissements de santé, considérant l'état de santé des patients traités.
Les pharmaciens qui offrent des services et des produits aux patients doivent le faire dans le cadre d'une relation professionnelle établie avec ces patients et, s'il y a lieu, avec le prescripteur ou l'établissement de santé.	Compte tenu des outils et du matériel requis pour exécuter adéquatement une préparation magistrale, particulièrement si elle doit être stérile, il peut être nécessaire de recourir à un collègue. À notre avis, la relation professionnelle établie avec les patients, évoquée par Santé Canada, implique une préparation à la carte et proscrit les préparations en lot destinées à de nombreux patients. On comprend que le risque de contamination n'est pas le même quand la préparation risque d'être utilisée beaucoup plus tard et pour des lots de patients.
Les politiques en vigueur devraient imposer une réglementation minimale tout en assurant la sécurité maximale des patients.	La plupart des établissements qui achètent des produits à un tiers public ou privé n'ont pas forcément de telles ententes actuellement. Une mise à jour des politiques et procédures écrites de nos pratiques stériles est essentielle.
Il faut établir clairement les voies hiérarchiques et les paliers de communication et de responsabilité entre organismes fédéraux et provinciaux de réglementation.	Puisqu'il existe une confusion quant à la définition de préparations magistrales c. fabrication, il existe une confusion quant au rôle de suivi exercé par les ordres professionnels et Santé Canada. Une définition plus claire des préparations magistrales incluant un seuil maximal quant au nombre de patients (> 1?) s'impose.
Les organismes fédéraux et provinciaux de réglementation doivent être en mesure de surveiller et d'assurer le respect de la réglementation et des normes liées à la préparation et à la fabrication.	Par exemple, le centre de préparation de Baxter (Baxter CIVA Centre) situé à Toronto ne détient pas de licence d'établissement (à titre de fabricant de médicaments) et n'est pas admissible à une inspection de l'Ontario College of Pharmacists (la loi sur la pharmacie ne s'appliquant pas en établissement de santé). Autrement dit, ni Santé Canada ni l'Ontario College of Pharmacists n'assurent l'inspection de cette pharmacie. Cet exemple illustre la confusion qui existe à ce jour.
Les médicaments disponibles au Canada doivent être sûrs, efficaces et de qualité supérieure.	Compte tenu qu'il n'existe généralement pas de tests sur les préparations de produits finis, peu ou pas de certification structurée des personnes sur une base périodique, peu ou pas de contrôles microbiologiques sur une base périodique, il est difficile d'assurer la préparation de médicaments en lot dans le respect des normes.

public ou à un établissement de santé publique en ce qui concerne la vente de drogues : (a) à ses patients ou à ceux d'un autre hôpital public ou d'un établissement de santé publique; (b) à un autre hôpital public ou à un établissement de santé publique. Néanmoins, ces hôpitaux publics et établissements de santé publique doivent, s'il y a lieu, se conformer à la *Loi sur les aliments et drogues* d'application en ce qui concerne les licences et les bonnes pratiques de fabrication. [...] Les organismes provinciaux de réglementation (OPR) réglementent la pratique de la pharmacie, qui inclut, entre autres activités, tout ce qui a trait à la préparation, à savoir : la préparation, le réemballage et la délivrance conformément aux prescriptions reçues, et la préparation et le réemballage en prévision d'une délivrance conforme aux prescriptions reçues. »³²

Selon une résolution du Bureau de l'Ordre des pharmaciens du Québec publiée en 1995, « il est résolu de considérer comme partie de l'exercice de la pharmacie, la préparation de médicaments en exécutif d'une ordonnance magistrale par un pharmacien, pour une ordonnance reçue par un collègue d'une autre officine ou d'un hôpital. [...] Dans un tel contexte, la responsabilité est partagée entre les pharmaciens impliqués. Celui qui a reçu initialement l'ordonnance demeure responsable, comme il est normal, de tout le processus relié à son exécution sauf la préparation; il doit aussi conserver l'original de l'ordonnance. Celui qui a préparé la magistrale est évidemment responsable de la qualité de son produit et il doit conserver une copie de l'ordonnance. Il n'est pas tenu d'ouvrir un dossier pour ce patient. »³³

Le guide de Santé Canada précise ce qui suit : « Les hôpitaux cherchent à établir avec plusieurs autres établissements des ententes de prestation de services et des relations dans le cadre desquelles un hôpital pourra offrir des services pharmaceutiques à un autre hôpital géré par un conseil tout à fait distinct. [...] Les pharmaciens qui offrent des services de préparation et de délivrance doivent respecter les règlements provinciaux et répondre aux normes et au mode de pratique figurant dans les lignes directrices décrites dans le présent document. Toutefois, ils ne sont pas tenus de se plier aux bonnes pratiques de fabrication ou de répondre aux exigences de l'infrastructure de licence d'établissements, pourvu qu'ils se limitent à la préparation et ne procèdent à aucune fabrication. [...] Dans certains cas, les fournisseurs de services (hôpitaux, autres établissements de soins et/ou pharmacies) peuvent souhaiter acheter des services de préparation auprès d'une pharmacie licenciée. Il est proposé qu'un fournisseur de services peut donner en sous-traitance à une pharmacie licenciée de l'extérieur la fourniture de services de préparation, mais doit limiter ces services aux prescriptions reçues ou prévues pour les patients avec lesquels il existe une relation suivie pharmacien-patient-prescripteur. » Le guide fait la distinction entre la préparation par lot (« la préparation ou le réemballage de multiples unités, qui ne serviront pas à des fins immédiates, en un seul procédé, par le même opérateur conformément à une procédure de préparation par lot uniformisé ») et la préparation magistrale (« préparation de produits qui ne sont pas disponibles dans le commerce, en prévision d'une ordonnance d'un prescripteur »). Le guide ajoute : « Les pharmacies ont le droit de préparer les produits suivants en quantités limitées avant de recevoir une prescription valide, à condition qu'elles puissent prouver qu'elles ont déjà reçu par le passé ce type de prescription produite uniquement dans le cadre d'une relation suivie entre le pharmacien, le patient et le prescripteur, et à condition qu'elles

conserver la prescription dans un dossier, comme l'exige la loi de la province : formes posologiques spéciales qui ne sont pas commercialisées et de drogues nouvelles de recherche, tel que le décrit [sic] dans les modalités d'une soumission à Santé Canada sur les DNR. Par contre, la Loi sur les aliments et drogues s'appliquera à toutes pharmacies qui : font la promotion ou la publicité qu'elles préparent certaines drogues ou classes de drogues; préparent des produits à des fins de distribution ou de vente hors de la relation entre le pharmacien, le patient et le prescripteur; préparent, en attendant de recevoir une prescription, des quantités excessives de médicaments. »³²

« Les pharmacies peuvent préparer des produits stériles en vue de les délivrer directement aux patients ou afin qu'ils soient administrés à ceux-ci, à condition que la pharmacie responsable de la préparation ait établi une relation suivie entre le pharmacien, le patient et le prescripteur. Les pharmacies doivent respecter les normes et lignes directrices qui garantissent la qualité et l'innocuité des produits pharmaceutiques qu'ils préparent. Cette règle s'applique à la manipulation aseptique de produits pharmaceutiques stériles commercialisés, ainsi qu'à la production par lot de produits stériles non commercialisés. [...] Les pharmaciens d'hôpitaux peuvent offrir des services pharmaceutiques à d'autres hôpitaux dans la même province, régis par des conseils d'administration tout à fait distincts, lorsqu'il existe une entente formelle entre les conseils d'administration/les chefs de la direction/les pharmacies. Également, les pharmacies communautaires peuvent conclure des ententes formelles équivalentes afin de profiter de services de préparation spéciaux offerts par une pharmacie communautaire donnée. Ces ententes seront jugées acceptables entre des hôpitaux ou des pharmacies communautaires dans la même province lorsqu'il s'agira d'ententes formelles entre les conseils d'administration/les chefs de la direction/les pharmacies, qui énoncent : la nécessité de respecter les normes de pratique; les populations de patients qui seront visées par ces services. »³²

Le contexte français³⁴

Il est intéressant de jeter un coup d'œil à la pratique en matière de préparations sur le marché européen. Par exemple, en France, le cadre législatif et normatif de la pharmacie est établi par le Code de la santé publique, les bonnes pratiques officinales (BPO) et les bonnes pratiques de pharmacie hospitalière (BPPH). Ces dernières sont en cours d'élaboration. Elles ont commencé par la stérilisation et se poursuivent par le guide des bonnes pratiques de préparations hospitalières (BPPrH). Les BPPrH ont été rédigées et font l'objet d'une enquête publique avant d'être adoptées. Leur application est cependant en cours puisque tous les pharmaciens hospitaliers en ont connaissance. Elles imposent notamment les tests d'uniformité de masse et de teneur pour les gélules préparées en accord avec la pharmacopée européenne. Le test d'uniformité de teneur des gélules est exigé si le principe actif représente moins de 2 % ou moins de 2 mg de la gélule préparée. Les tests d'uniformité de masse et de teneur obligent la destruction d'une partie des gélules préparées pour comparer le poids d'une gélule pleine à celui réellement mesuré d'une gélule vide. Enfin, le décret des pharmacies à usage intérieur (PUI) publié en 2000 a pour objectif de distinguer notamment les pharmacies hospitalières des officines de ville et de leur donner un cadre juridique concernant leur organisation et leur fonctionnement. Il distingue les missions obligatoires (gestion, approvisionnement et délivrance des produits pharmaceutiques et dispositifs médicaux stériles, préparations magistrales³⁵ et

division des produits pharmaceutiques) des missions soumises à autorisation (préparations hospitalières³⁶, préparations pour expérimentation, produits de diététique à des fins médicales spéciales, stérilisation des dispositifs médicaux, radiopharmacie). L'autorisation nécessaire doit être demandée aux services de l'État par les directeurs des hôpitaux aidés par les pharmaciens.

Pour les préparations hospitalières, une autorisation de la Direction régionale des affaires sanitaires et sociales (DRASS) et du conseil de l'Ordre des pharmaciens et une déclaration à l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS) est nécessaire³⁷. Cette autorisation est basée sur une adéquation des locaux, des équipements et du personnel à l'activité. Les établissements avaient jusqu'au 30 juin 2001 pour déposer leur demande d'autorisation et trois ans à compter de la publication du décret pour se conformer aux exigences du décret. Le décret des PUI impose l'application des BPPH.

Bien qu'elles ne soient pas adoptées officiellement, il peut être intéressant de s'inspirer de ces bonnes pratiques de préparations hospitalières françaises qui s'intéressent aux procédés de fabrication, aux niveaux de risque, aux locaux et équipements, aux critères de choix de la zone d'atmosphère contrôlée, à l'équipement, au personnel, aux préparations et au contrôle de la qualité. À l'instar des normes américaines et canadiennes des associations pharmaceutiques, ces bonnes pratiques de préparations hospitalières proposent de façon plus précise des recommandations pour la surveillance particulière et microbiologique, tel que le présentent les tableaux V et VI. On peut raisonnablement se demander si les coûts inhérents à l'atteinte de ces normes sont acceptables, sachant que ces dernières sont semblables à celles des bonnes pratiques de fabrication. Aucune donnée publiée à ce jour ne nous permet de confirmer que ces normes sont atteignables ou non avec les infrastructures généralement disponibles au Québec. Toutefois, une réflexion s'impose avant de rejeter ces normes de pratique, compte tenu de notre objectif de prestation sécuritaire de soins aux patients.

La mission de la USP est la suivante : « to promote the public health and benefits practitioners and patients by disseminating authoritative standards and information developed by its volunteers for medicines, other healthcare technologies, and related practices used to maintain and improve health and promote optimal healthcare delivery ». Depuis le 1^{er} janvier 2004, la USP diffuse son nouveau chapitre sur les préparations stériles (General Tests and Assays – Chapter 797 – Pharmaceutical Compounding – Sterile Preparations), lequel remplace le General Information Chapter 1206 – Sterile Drug Products for Home Use. On doit savoir que les chapitres ayant une numération inférieure à 1000 dans la USP ont un poids équivalent à une réglementation fédérale et peuvent être exigés par des organismes fédéraux (p. ex. FDA), d'agrément (p. ex. Joint Commission on the Accreditation of Healthcare Organisations) ou par des ordres professionnels.

L'entrée en vigueur de ce nouveau chapitre a fait l'objet de nombreuses discussions et présentations au dernier Mid Year Clinical Meeting de l'ASHP en décembre 2003. On peut accéder à ce chapitre par l'entremise du site Web de la USP (www.uspnf.com). La consultation en ligne du chapitre est inhabituelle, en ce sens qu'elle présente à la suite les éléments éliminés (Delete the following) ou ajoutés (Add the following) et les changements apportés (Change to read).

Bien qu'il soit difficile de présenter une synthèse de documents n'ayant pas la même structure ni le même degré de précision, nous présentons au tableau VII la définition du niveau de risque et de péremption selon la USP et l'ASHP ainsi que les mesures de contrôle proposées par la norme USP. De façon générale, les salles stériles de préparations en établissement de santé et en officine sont de niveau de risque modéré, notamment à cause des préparations en réservoirs multi-jours. Ce tableau fait réfléchir quant aux contrôles de la qualité à mettre en place, particulièrement au chapitre du décompte de particules et du contrôle microbiologique.

De plus, le tableau VIII présente une analyse comparée globale des normes USP, ASHP et OPQ (SCPH). La nomenclature du tableau s'inspire des 14 thèmes proposés par la USP. Les sections de l'ASHP ou de l'OPQ ont été indiquées à titre de référence. À noter que l'ASHP utilise une nomenclature regroupée selon l'un des trois niveaux de risque (p. ex. la section 3.4 fait référence au risque 3 – la mention x.4 dans le tableau indique qu'elle s'applique aux trois niveaux de risque). Rappelons que la norme de l'OPQ s'inspire très largement de la norme de la SCPH, bien que le Québec soit la seule des provinces n'ayant pas siégé au CSHP Task Force to Develop Guidelines for Sterile Product Compounding.

Des recommandations

À la lumière de notre mise en contexte et du cadre normatif, nous proposons des recommandations en matière de préparations magistrales applicables au contexte québécois et canadien.

- (1) Considérant le développement d'une pratique spécialisée en matière de préparations magistrales à l'échelle nord-américaine et les erreurs sérieuses documentées, Santé Canada devrait établir un seuil objectif d'interprétation permettant de distinguer la fabrication de la préparation et doit intervenir lorsqu'un pharmacien fabrique des médicaments sans détenir de licence appropriée. Une mise à jour du guide *La fabrication et la préparation en pharmacie de produits pharmaceutiques au Canada* est souhaitée.
- (2) Dans l'éventualité où Santé Canada envisageait de permettre explicitement la préparation en lot par des tiers autres que l'établissement lui-même (c'est-à-dire des ordonnances qui ne sont pas prévues pour des patients avec lesquels il existe une relation suivie pharmacien-patient-prescripteur) pour des ordonnances potentielles, que des normes canadiennes soient suggérées aux ordres professionnels, en se fondant sur les bonnes pratiques de fabrication applicables aux établissements de santé, afin d'assurer un haut niveau de conformité aux pharmacies spécialisées en préparations stériles. À notre avis, certains éléments de la norme 95.01 s'appliquant aux pharmacies (établissements et officines) effectuant des préparations en lot doivent être précisés afin de garantir la sécurité des patients.
- (3) Considérant que la préparation de médicaments est de juridiction provinciale, l'Ordre des pharmaciens du Québec devrait revoir sa définition des préparations magistrales afin de distinguer une préparation magistrale extemporanée destinée à un patient d'une préparation en lot destinée à plusieurs patients durant plusieurs jours.

- (4) Compte tenu de l'état de pénurie et des besoins exprimés par certains départements de pharmacie, et présumant que Santé Canada considère légale la préparation en lot effectuée par des centres de préparations magistrales (p.ex. le centre de préparations Baxter situé à Toronto dans un établissement de santé), que l'Ordre des pharmaciens du Québec envisage d'inspecter ce centre de préparation hors Québec si des achats continuent de s'y faire par des établissements de santé québécois. Préférentiellement, que ce centre de préparations magistrales envisage d'établir au Québec un centre de préparations magistrales compte tenu du volume potentiel et de la taille du marché.
- (5) Compte tenu de l'esprit de la *Loi sur la santé et les services sociaux sur la prestation sécuritaire de soins de santé*, l'Ordre des pharmaciens du Québec pourrait établir un mécanisme connu et permanent de notification des problématiques inhérentes aux préparations magistrales, à l'exemple des obligations de déclarations pour un fabricant de médicaments impliquant l'une de ses molécules.
- (6) Compte tenu des risques associés aux préparations magistrales, que soit mis en place un processus d'auto-certification notamment à l'intention des établissements de santé; à partir d'une grille de conformité, que chaque pharmacien soit tenu de déposer une évaluation annuelle de l'état de la situation et des correctifs envisagés, dans le cas des écarts constatés. Cette auto-certification pourrait assurer l'OPQ d'un mécanisme de contrôle récurrent.
- (7) Compte tenu de l'existence du processus d'achats groupés et des ententes en vigueur, que les groupes d'achats réfléchissent à la pertinence de créer une entente de service concernant la sous-traitance à des fins de préparations magistrales.

- (8) Compte tenu de la publication de la nouvelle norme USP, que soit mis à niveau la norme 95.01, particulièrement (et notre recommandation ne se veut pas exhaustive) en ce qui a trait aux éléments suivants : ajout de la notion de *niveau de risque*, précisions concernant les exigences de l'environnement physique, la nature et la fréquence des mécanismes de contrôle (air, contamination, équipements), la nature et la fréquence des mécanismes de formation et de certification, l'habillement, etc., en s'inspirant de la norme USP et de la mise à jour prochaine de la norme ASHP.
- (9) Compte tenu de la pénurie, de la charge de travail et des besoins de la clientèle, l'A.P.E.S. devrait prendre une position au regard de la sous-traitance de préparations magistrales en établissement de santé. Dans l'affirmative, nous pensons qu'elle devrait proposer une entente type à ses membres afin d'encadrer pleinement les activités et de protéger les patients et professionnels impliqués. Comme il a été déjà discuté précédemment, que les établissements de santé réfléchissent à la pertinence de se regrouper pour partager une infrastructure optimale en matière de préparations magistrales, notamment stériles. De plus, nous suggérons que l'A.P.E.S. développe des outils nous permettant à court terme de former et de certifier notre personnel.
- (10) Compte tenu de l'évolution des connaissances sur le sujet, que l'A.P.E.S. organise une activité de formation continue permettant aux pharmaciens de se former et d'échanger sur le sujet.

Retour sur le cas

À la lumière de cette réflexion, vous tenez une réunion de département sur les préparations stériles afin de vous assurer que la norme de l'OPQ est bien respectée, mais plus encore que l'application pratique faite dans votre établissement, compte

Tableau V : Recommandations pour la surveillance particulière des différentes zones d'atmosphère contrôlée

	Au repos		En activité	
Classe	Nombre maximal autorisé de particules par mètre cube de taille égale ou supérieure à			
	0,5 um	5 um	0,5 um	5 um
A	3 500	0	3 500	0
B	3 500	0	350 000	2 000
C	350 000	2 000	3 500 000	20 000
D	3 500 000	20 000	Non défini	Non défini

Tableau VI : Recommandations pour la surveillance microbiologique des zones contrôlées en activité

Grade	ISO 14644-1	Federal Standard 209D (209 E)	Limites recommandées de contamination microbiologique (valeurs moyennes) BPPrH ⁸⁸			
			Échantillon d'air ufc/m3	Boîte de Pétri (90 mm diamètre) ufc/4 h	Géloses de contact (55 mm diamètre) ufc/plaque	Empreintes de gant (5 doigts) ufc/gant
A	Classe 5	100 (M3.5)	< 1	< 1	< 1	< 1
B	Classe 5	100 (M3.5)	10	5	5	5
C	Classe 7	10 000 (M5.5)	100	50	25	-
D	Classe 8	100 000 (M6.5)	200	100	50	-

United States Pharmacopeia (USP)

tenu des limites de votre infrastructure, de la formation de votre personnel ou de toute autre contrainte propre à votre situation, tient aussi compte des nouvelles normes USP, qui

constituent la mise à jour normative la plus récente sur ce sujet. Dans une perspective de pharmacie totale, où la préoccupation du pharmacien clinicien n'est pas seulement à l'étage mais

Tableau VII : Définition du niveau de risque et de péremption selon USP et ASHP ainsi que les mesures de contrôles proposées par la norme USP

Niveau de risque et péremption proposés par la USP et l'ASHP			
Niveaux de risque	Faible	Modéré	Élevé
USP Définition du risque	<i>Low-risk Level</i> Manipulations stériles en circuit fermé avec mélanges d'ingrédients stériles. Ex. Transfert du flacon original à une seringue (incluant filtration si particules de verre); mélange d'au plus trois produits à une solution de nutrition.	<i>Medium-risk Level</i> Niveau précédent incluant manipulations stériles nombreuses pour une/ plusieurs doses pour un/plusieurs patients avec mélanges et dilution d'ingrédients; sans agent de conservation. Ex. Alimentation parentérale avec automatisé, mélange de plusieurs ingrédients, réservoirs.	<i>High-risk Level</i> Niveau précédent incluant le recours à des ingrédients non stériles et la nécessité de stériliser le produit final.
USP Péremption maximale suggérée sans tests de stérilité	Température ambiante 2-8 °C ≤ 48 h ≤ - 20 °C ≤ 14 j ≤ 45 j	≤ 30 h ≤ 7 j ≤ 45 j	≤ 24 h ≤ 3 j ≤ 45 j
ASHP Définition du risque	<i>Risk Level 1</i> Le risque est défini en fonction de la péremption recherchée; peut inclure des préparations en lot sans agents de conservation. Ex. Antibiotiques en sacs/seringues à partir du flacon original, alimentation parentérale.	<i>Risk Level 2</i> Le risque est défini en fonction de la péremption recherchée. Ex. Antibiothérapie à domicile en réservoirs, antibiotiques en sacs/seringues à partir d'un vial multidose sans agent de conservation, alimentation parentérale avec pompes automatisées.	<i>Risk Level 3</i> Recours à des ingrédients non stériles.
ASHP Péremption limite applicable; l'ASHP ne statue pas sur la limite	Température ambiante 2-8 °C ≤ - 10 °C	≤ 28 h ≤ 7 j ≤ 30 j	≥ 28 h ≤ 7 j ≤ 30 j
Normes de contrôle proposées par la nouvelle norme USP			
Programme de contrôle de la qualité	Politiques et procédures écrites, précisant le monitoring, l'évaluation et la documentation des résultats incluant documentation stricte des erreurs/incidents/contamination.	Idem.	Idem.
Contrôle de la qualité du processus	Désinfection quotidienne. Supervision des manipulations et du respect des procédures (p. ex. habillement). Revue des ordonnances, des ingrédients et du processus. Inspection visuelle des préparations. <i>Media-Fill test procedure</i> 1 fois par année/individu. Respect de la zone critique de manipulation (<i>Direct compounding Common area [DCCA]</i>).	<i>Media-fill test procedure</i> plus exigeante une fois par année/individu.	<i>Media-fill test procedure</i> aux six mois incluant des préparations typiques du niveau de risque.
Contrôle sur l'environnement	Certification des hottes et enceintes aux six mois, certification des salles et anté-salles aux six mois. Contrôle microbiologique chaque mois.	Idem niveau faible.	Idem niveau faible.
Contrôle de la stérilité sur les produits finis	Non requis.	Non requis.	Recommandé.
Contrôle du personnel	Examen théorique et pratique incluant <i>media-fill</i> annuellement.		

Tableau VIII : Analyse comparée des normes USP, ASHP, SCPH (et OPQ)

USP chap. 797	ASHP	OPQ (SCPH)
Introduction « the content of this chapter applies to health care institutions, pharmacies, physicians practice facilities and other facilities in which compounded sterile preparations are prepared, stored and dispensed »	Dans le préambule « To help pharmacists and pharmacy technicians prepare sterile products of high quality »	La présente norme reproduit intégralement un document intitulé Lignes directrices sur la préparation des produits stériles dans les pharmacies approuvé par la SCPH.
Responsibilities of compounding personnel 14 critères définissent les responsabilités de la personne en charge des préparations stériles (formation, gestion des ingrédients, entreposage, eau stérile, stérilisation, entretien, évaluation de la teneur, emballage, environnement, étiquetage, péremption, procédures, notification des écarts, etc.). La documentation écrite est requise. On ne définit pas la formation de la personne responsable.	Dans le préambule Le superviseur est le pharmacien, responsable de tous les aspects de la fabrication énoncés dans les documents.	Personnel - sections 4.1 et 4.2 Chaque établissement doit avoir un pharmacien désigné, connu de l'OPQ. Ce pharmacien doit notamment former et évaluer le personnel.
Compounded sterile preparations (CSPs) microbial risk levels (low, medium, high) en fonction du nombre de manipulations.	Risk-Level classification (1, 2 ou 3) en fonction de la péremption recherchée et des manipulations effectuées.	Défini implicitement par sections 13.1.2, 13.1.3 et 13.1.4; la section 13 précise toutefois l'examen et la mise en circulation du produit final.
Verification of compounding accuracy and sterilization Réfère à plusieurs autres chapitres si vous envisagez de la stérilisation par chaleur humide ou par filtration (p. ex. filtre 0,22 µm).	Section 3.6 Applicable principalement au niveau de risque 3. Aborde aussi stérilisation chimique et irradiation.	Sections 9.5 et 12
Personnel training and evaluation in aseptic manipulation skills Formation adéquate requise et évaluation théorique et pratique (observation directe, <i>media-fill</i>) annuelle des préparateurs requise. Description de la technique du <i>media-fill</i> présentée.	Section x.2 (personnel education, training and evaluation) et section x.7 (process validation)	Section 4.3 (formation et évaluation) Section 12 (validation du procédé) Techniques non décrites.
Environmental quality and control Décrit l'anté-salle (sas), la salle (de type ISO classe 8), les équipements (hottes ou isolateurs) et l'habillement (chapeau, couvre-chaussures, jaquette, gants obligatoires et masques lorsque travail dans l'enceinte sauf si fenêtre). On décrit une procédure standard de travail en 21 points. Validation des enceintes aux six mois. Validation du décompte particulaire de la salle aux six mois. Validation microbiologique dans les enceintes chaque mois. Aucun seuil minimal décrit; on suggère action immédiate si augmentation de 50 % par rapport à son niveau de base.	Sections x.3, x.4, x.5, x.6	Sections 7, 8, 9.1 à 4, 12.2.1, 12.2.3, 12.4 Techniques non décrites.
Processing Discute les techniques aseptiques et les ingrédients; vérification des matières premières selon leur origine et qualité. Équipements appropriés.	Section x.4	Sections 5, 6.1 à 6.2, 12.2.5
Verification of automated compounding devices for parenteral nutrition compounding Modalités de calibration selon volume à préparer.	Sections x.4, x.6 Mesure du poids final suggérée.	Section 12.2.2 Étalonnage si possible.
Finished preparation release checks and tests Inspection physique requise; tests pour endotoxiques requis pour niveau de risque élevé.	Sections x.6, x.10	Sections 9.6 et 13
Storage beyond-use dating (voir tableau VIII)	Sections x.3, x.8	Section 10
Maintaining product quality and control after CSPs leave the compounding facility	Sections x.9, x.11	Sections 6.3 et 11
Patient or caregiver training Nécessité d'avoir un processus formel d'évaluation et de formation du personnel, particulièrement pour l'administration à domicile.	Participation de la pharmacie dans tout le circuit du médicament.	Non décrit.
Patient monitoring and adverse events reporting Déclaration à la FDA encouragée.	Non défini.	Non décrit.
The quality assurance program	Sections x.1, x.12	Sections 3, 12.1, 12.5, 14

touche l'ensemble du circuit du médicament, vous serez désormais davantage préoccupé de la qualité des préparations magistrales faites dans votre département de pharmacie, mais plus encore de la qualité de celles faites par un tiers externe.

CONCLUSION

La pratique de la pharmacie comporte notamment la réalisation de préparations magistrales qui répondent à des besoins de notre clientèle. Compte tenu des préoccupations cliniques et administratives des pharmaciens, une revue du contexte et du cadre normatif nous permet d'identifier des pistes de réflexion et des recommandations afin d'améliorer le niveau de pratique en matière de préparations magistrales au Québec.

Pour toute correspondance :
Jean-François Bussières
Chef du département de pharmacie
Hôpital Sainte-Justine
3175, chemin de la côte Sainte-Catherine
Montréal (Québec) H3T 1C5
Téléphone : (514) 345-4603
Courriel : bussi re@aei.ca

Abstract

Special report

In Canada, pharmaceutical compounding is under provincial jurisdiction. In January 2004, new standards in drug compounding, issued by the United States Pharmacopeia (USP), gave an opportunity to look at the practices of drug compounding. The objective of this article is to describe the pharmacists' clinical and administrative preoccupations about drug compounding. The article briefly introduces a case presentation, and then describes the background, the normative framework, the main stakes, as well as recommendations that will allow an optimal pharmaceutical practice when it comes to drug formulation.

Références

1. Selenic D, Dodson DR, Jensen B, Arduino MJ, Panlilio A, Archibald LK. Enterobacter cloacae bloodstream infections in pediatric patients traced to a hospital pharmacy. *Am J Health Syst Pharm* 2003 Jul 15;60(14):1440-6.
2. Young D. Senate mulls oversight of pharmacy compounding. *Am J Health-Syst Pharm* 2003 Dec 1;60:2402-6.
3. Talley CR. Sterile compounding in hospital pharmacies. *Am J Health-Syst Pharm* 2003;60:2563.
4. Kaye T. The quandary of compounding for MCOs: administrative costs, risks and waste. *Manage Care* 2003;42-48.
5. Site de la FDA. <http://www.fda.gov/cder/pharmcomp/survey.htm> (site visité le 18 janvier 2004).
6. <http://www.munipalaw.com/FSL5CS/Custom/TOCCConsumerTips.asp> (site visité le 16 janvier 2004).
7. <http://www.ded.mo.gov/regulatorylicensing/professionalregistration/pharmacy/pdfs/pharmacy31003pressrelease.pdf> (site visité le 16 janvier 2004).
8. <http://www.druginjurylaw.com/Med4Home-contaminated-inhalants.html> (site visité le 16 janvier 2004).
9. <http://cisat.isciii.es/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5149a1.htm> (site visité le 16 janvier 2004).

10. Centers for Disease Control and Prevention. Exophiala infection from contaminated injectable steroids prepared by a compounding pharmacy - United States, July-November 2002. *JAMA* 2003;289:291-3.
11. Ukens C. Cover Story: Compounding Under Siege. *Drug Topics* 2003;1:44. http://www.drugtopics.com/be_core/content/journals/d/data/2003/0106/dxu01a.html (site visité le 16 janvier 2004).
12. http://www.injurync.com/methylprednisolone_mi.htm (site visité le 16 janvier 2004).
13. <http://www.fda.gov/bbs/topics/ANSWERS/2002/ANS01144.html> (site visité le 16 janvier 2004).
14. Ukens C. Cover Story: Compounding Under Siege. *Drug Topics* 2003;1:45. http://www.drugtopics.com/be_core/content/journals/d/data/2003/0106/dxu01a.html (site visité le 16 janvier 2004).
15. <http://www.iipc.com/pdf/quality.pdf> (site visité le 15 janvier 2004).
16. <http://kansascity.fbi.gov/kcmstate042202.htm> (site visité le 15 janvier 2004).
17. <http://www.iipc.com/pdf/quality.pdf> (site visité le 15 janvier 2004).
18. <http://cisat.isciii.es/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5149a1.htm> (site visité le 16 janvier 2004).
19. <http://miami.fbi.gov/pressrel/2002/mm072602a.htm> (site visité le 16 janvier 2004).
20. Morris AM, Schneider PH, Pedersen CA, Mirtallo JM. National Survey of quality assurance activities for pharmacy-compounded sterile preparations. *Am J Health-Syst Pharm* 2003; 60: 2567-76.
21. ASHP. ASHP guidelines on quality assurance for pharmacy-prepared sterile products. American Society of Health System Pharmacists. *Am J Health Syst Pharm* 2000;57:1150-69.
22. Rapport canadien sur les pharmacies hospitalières 2001-2002. http://www.lillyhospitalsurvey.ca/hpc2/content/rep_2002_DistribF.asp (site visité le 27 janvier 2004).
23. Landry C, Bussières JF, Lebel P, Forest JM, Hildgen P, Laferrière C. Factors affecting the sterility of work areas in barrier isolators and a biological safety cabinets. *Am J Health-Syst Pharm* 2001;58:1009-14.
24. Gouvernement du Canada. Loi sur les aliments et drogues, L.R. 1985, ch. F-27, et Règlement sur les aliments et drogues, C.R.C., ch. 870.
25. Gouvernement du Canada. Lignes directrices sur les bonnes pratiques de fabrication - édition 2002. www.hc-sc.gc.ca/hpfb-dgpsa/inspectorate/gmp_guidelines_2002_entire_f.html (site visité le 14 janvier 2004).
26. Gouvernement du Québec. Loi sur la pharmacie. http://publicationsduquebec.gouv.qc.ca/dynamicSearch/telecharge.php?type=2&file=P_10/P10.html (site visité le 22 janvier 2004).
27. Aeromech. Frequently asked questions. www.aeromechindia.com/faq/faq.htm (site visité le 1 r février 2004).
28. Santé Canada. Lignes directrices sur les bonnes pratiques de fabrication - édition 2002. http://www.hc-sc.gc.ca/hpfb-dgpsa/inspectorate/gmp_guidelines_2002_tc_f.html (site visité le 1 r février 2004).
29. Santé Canada - Inspectorat de la direction générale des produits de santé et des aliments. La fabrication et la préparation en pharmacie de produits pharmaceutiques au Canada. 2001. www.hc-sc.gc.ca/hpfb-dgpsa/inspectorate/pol_fram_man_comp_drug_prod_can_e.htm (site visité le 6 janvier 2004).
30. Société canadienne des pharmaciens d'hôpitaux. www.cshp.ca (site visité le 4 janvier 2003).
31. Pharmaceutical compounding - sterile preparations (general information - chapter 797). Dans : USP, 27  rev. et The National Formulary 22 . Rockville, MD: The United States Pharmacopeia Convention, 2003.
32. Santé Canada - Direction générale des produits et des aliments. La fabrication et la préparation en pharmacie de produits pharmaceutiques au Canada. 15 juin 2000. http://www.hc-sc.gc.ca/hpfb-dgpsa/inspectorate/pol_fram_man_comp_drug_prod_can_entire_f.html (site visité le 19 décembre 2003).
33. Ordre des pharmaciens du Québec. Informations professionnelles n  75. Juillet 1995.
34. Pages d'intérêt retracées sur le moteur du CHUROUEN. <http://www.chu-roquen.fr/ssf/envir/surveillanceenvironnement.html> (site visité le 1 r février 2004).
35. Selon l'article L. 5121-1 du Code de la Santé Publique, une préparation magistrale s'entend de « tout médicament préparé extemporanément en pharmacie selon une prescription destinée à un malade déterminé ».
36. Selon l'article L. 5121-1 du Code de la Santé Publique, une préparation hospitalière s'entend de « tout médicament, [...] en raison de l'absence de spécialité pharmaceutique disponible ou adaptée [...] ». Les préparations hospitalières sont dispensées sur prescription médicale à un ou plusieurs patients par une pharmacie à usage intérieur dudit établissement ».
37. Arrêté du 29 décembre 2003 fixant le contenu du dossier de déclaration des préparations hospitalières prévues à l'article L. 5121-1 (2 ) du Code de la Santé Publique.
38. Bonnes pratiques de préparations hospitalières françaises. <http://afssaps.sante.fr/htm/5/rbp/hosmag.pdf> (site visité le 21 janvier 2004).