

**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

## Êtes-vous prêt pour un retrait de catégorie 1 ?

Denis Lebel

Vos patients s'attendent à recevoir des produits efficaces, de qualité et dont l'utilisation comporte des risques raisonnables. Les retraits de lots de médicaments nous placent face à des situations où cette promesse n'est plus remplie et où les patients doivent être informés des conséquences du fait d'avoir reçu une ou des doses provenant d'un lot retiré.

Pensez à un médicament au hasard provenant de la liste de votre établissement. Imaginez maintenant qu'il fait l'objet d'un retrait parce que son utilisation pourrait conduire à des conséquences sérieuses pour le patient qui l'a reçu ou le recevrait. Seriez-vous en mesure de retrouver tous les endroits de votre établissement où le produit se trouve ? Pourriez-vous retrouver tous les patients qui ont été exposés au produit ?

Les retraits de lots de médicaments sont relativement fréquents. Ils sont sources d'inquiétude, car souvent nos patients ont été exposés au produit retiré. Le communiqué du fabricant ou du distributeur nous donne des détails sommaires sur les raisons du retrait et indique la catégorie de retrait selon la classification proposée par Santé-Canada<sup>1</sup>. Dans le cas d'un retrait de lot de catégorie 2 ou 3, il y a généralement peu de risque que le patient ait subi un préjudice à la suite de l'utilisation du médicament. Par contre, lors d'un retrait de catégorie 1, on estime qu'il s'agit d'une situation pour laquelle il existe une probabilité raisonnable que l'utilisation puisse entraîner des conséquences indésirables graves pour la santé, voire la mort. Ces situations peuvent survenir, vous n'avez qu'à consulter la liste des retraits de catégorie 1 sur le site de Santé-Canada pour vous en convaincre.

L'article de Poirier et Besse publié dans ce numéro propose une démarche structurée, tenant compte de tous les éléments à considérer lors de tels événements. Les auteurs illustrent la démarche réalisée dans leur établissement lors du retrait de catégorie 1 d'un lot d'octréotide injectable, dont certaines fioles auraient pu contenir de la fluphénazine<sup>2</sup>. Êtes-vous prêts pour le prochain retrait de médicament ? La lecture de cet article vous permettra d'y réfléchir, de mettre en place des politiques et de développer des outils qui vous permettront de mieux réagir lors de situations similaires.

Il faut toutefois admettre que, même avec une planification exemplaire, il est impossible d'identifier avec certitude les patients qui ont reçu un lot de médicament problématique. Pour déterminer les patients exposés à un lot problématique, nous devons souvent considérer que

tous les patients qui ont reçu le médicament, alors que le lot était dans l'établissement, ont potentiellement été en contact avec le produit. L'analyse des dossiers nous laisse souvent face à un doute quant au rôle que le médicament retiré a joué dans l'apparition d'une complication. Sans traçabilité, nous devons malheureusement transmettre ce doute au patient à cause de l'obligation de divulgation qui nous incombe. Imaginez-vous en train d'annoncer à un patient qu'il a peut-être reçu un lot de médicament dont un certain nombre de fioles était problématique et que si tel était le cas, la substance aurait peut-être pu être à l'origine de la complication médicale dont il souffre. Nos patients méritent mieux. Ils sont en droit de ne pas être importunés davantage s'ils n'ont pas reçu de produit du lot en question et, dans le cas contraire, d'être avisé sans détour du rôle que le médicament pourrait avoir joué.

Plusieurs initiatives visent à améliorer cette situation. Dans un premier temps, certains établissements au Québec utilisent maintenant des caméras numériques pour photographier les différentes étapes de préparations des médicaments. Ces caméras permettent de prendre des photos suffisamment précises pour identifier le numéro de lot des produits utilisés. Il est donc possible d'identifier avec certitude les patients qui ont reçu un médicament provenant d'un lot problématique. Cette façon de faire touche toutefois un nombre limité de produits<sup>3</sup>.

Des hôpitaux américains, quant à eux, ont implanté des systèmes de validation des doses par l'infirmière au chevet du patient à l'aide d'un lecteur de codes-barres. Cette approche est prometteuse, mais elle nécessite d'avoir plus d'informations associées au code-barres, dont le numéro de lot et la date de péremption. Un document de consultation préparé à l'initiative de la section canadienne de l'*Institute for Safe Medication Practice* (ISMP Canada) fait l'inventaire des différentes technologies qui permettent d'ajouter de telles informations<sup>4</sup>. L'organisme de standardisation GS1 propose l'utilisation du standard *GS1 databar*<sup>5</sup>. Il s'agit d'un code-barres traditionnel, comportant un numéro de produit accompagné d'un code-barres complémentaire contenant le numéro de lot et la date de péremption. Malheureusement, pour ajouter de telles

---

*Denis Lebel, B. Pharm. M. Sc, FSCPH, est adjoint aux soins pharmaceutiques au Département de pharmacie du CHU Sainte-Justine*

informations, il faut recourir à des modifications dans les chaînes de production et les équipements produisant les étiquettes. Il faut encourager ces initiatives qui peuvent grandement être utiles.

Il faut aussi penser à colmater les brèches de notre côté. Notre principale source d'information concernant les retraits est le fabricant ou le distributeur. Ce système fonctionne bien lorsque votre approvisionnement provient du distributeur. Mais qu'en est-il du médicament hors formulaire obtenu à la pharmacie d'officine ou dans un autre établissement ? Et ceux que vous avez prêtés ? Seriez-vous en mesure d'en aviser les bénéficiaires ? Et les échantillons ? Pourriez-vous retrouver les patients qui en ont reçu ? Le nombre de scénarios où il serait impossible de contacter un prescripteur et son patient pour les informer d'un retrait de catégorie 1 est impressionnant.

La revue des procédures de gestion des retraits de médicaments proposée dans ce numéro devrait aussi vous donner l'occasion de tenter d'identifier toutes les situations où vous pouvez, dès maintenant, améliorer la description des lots de médicaments utilisés dans les services quotidiens. Vos patients, ceux qui seront exposés à la substance et qui devront en être informés autant que ceux qui n'y seront pas exposés et qui méritent de ne pas être inquiétés davantage, vous le demandent !

## Références

1. Santé Canada. Marche à suivre pour les retraits de produits du marché– [cité le 12 février 2008]; [1 écran] [http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/compl-conform/recall-retrait/recall\\_proc-marche\\_retrait\\_f.html](http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/compl-conform/recall-retrait/recall_proc-marche_retrait_f.html) (site visité le 12 février 2008).
2. Santé Canada. Renseignements importants en matière d'innocuité approuvés par Santé Canada concernant Octreotide Acetate Omega– [cité le 12 février 2008]; [1 écran] [http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/advisories-avis/prof/2006/octreotide\\_acetate\\_omega\\_hpc-cps\\_f.html](http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/advisories-avis/prof/2006/octreotide_acetate_omega_hpc-cps_f.html) (site visité le 12 février 2008).
3. Lebel D, Ponton M, Racine MC, Bussièrès JF. Application pratique de la télépharmacie pour les préparations stériles de médicaments. *Pharmactuel* 2008;41;44-7.
4. ISMP Canada. Pharmaceutical Bar Coding to Improve Patient Safety – A Canadian Perspective. Discussion Paper. Juin 2007.
5. GS1. GS1 DataBar (RSS). [cité le 13 février 2008]; [1 écran] <http://www.gs1.org/productssolutions/barcodes/databar/> (site visité le 13 février 2008).

## Programme d'intervention pharmaceutique auprès de patients asthmatiques en milieu communautaire

Cécile Basselin, Karin Scharr, Jean-François Bussières

**Titre de l'article :** *Pharmacy Asthma Care Program improves outcomes for patients in the community.* Thorax 2007;62:496-502.

**Auteurs :** Armour C, Bosnic-Anticevich S, Brillant M, Burton D, Emmerton L, Krass I, et coll.

**Commanditaires :** Étude financée par l'*Australian Department of Health and Ageing* et approuvée par les comités d'éthique de chaque université.

**Objectifs de l'étude :** L'objectif primaire consiste à évaluer les effets de l'intervention pharmaceutique (PACP) sur la gravité de l'asthme. L'objectif secondaire vise à évaluer l'impact du PACP sur certains critères cliniques (paramètres respiratoires, recours à des médicaments, maîtrise de la technique d'administration des médicaments, observance thérapeutique, qualité de vie et plan d'action).

**Cadre de l'étude :** L'étude est menée sur six mois dans 50 pharmacies communautaires australiennes, en milieu urbain ou rural, dans un rayon de 300 km autour de quatre universités. Le ratio pharmacie urbaine/rurale est représentatif de la distribution de la population en Australie.

**Devis :** Étude prospective, contrôlée, multicentrique à répartition aléatoire des pharmacies avec mesures répétées à 0, 1, 3 et 6 mois. Un calcul de taille échantillonnale approprié a été effectué sur l'objectif principal (195 patients dans chaque groupe, avec un potentiel de recrutement de dix patients par pharmacie).

**Pharmacies et patients :** Des 57 pharmacies retenues, 29 ont été réparties dans le groupe intervention et 28 dans le groupe témoin. Après la période d'abandon allouée, l'étude se déroule dans 26 pharmacies (groupe intervention) et 24 pharmacies (groupe témoin). Les critères d'inclusion comportent : agrément de type *Quality Care Pharmacy Program*, présence d'un dossier pharmacologique informatisé, disponibilité de participer au programme de formation et présence de plus de deux pharmaciens en tout temps. Une somme de 200 \$US est allouée par patient. Les patients recrutés sont âgés de 18 à 75 ans, souffrent d'asthme léger, modéré ou grave et répondent à au moins un des critères du *Revised Jones' Morbidity Index*, soit présence d'un des critères suivants au cours des quatre dernières semaines : prise d'un bêta-2 agoniste courte action au moins trois fois par semaine, réveil avec toux/oppression thoracique au moins une fois par semaine, plus d'une absence au travail ou à l'école, présence de symptômes d'asthme plus d'une fois par semaine, absence

de visite médicale pour l'asthme au cours des six derniers mois.

**Interventions :** Les pharmaciens participants ont suivi un programme de formation de deux jours pour le groupe intervention ou d'une journée pour le groupe témoin. L'équipe de recherche a contacté régulièrement les pharmaciens par téléphone et mensuellement par un bulletin d'information envoyé par courrier et différé pour chacun des groupes. Au début de l'étude et après six mois, le pharmacien évalue la gravité de l'asthme, effectue des tests de spirométrie et recueille les données démographiques, les antécédents, l'histoire de l'asthme et les réponses aux questionnaires auto-administrés (*Brief Medication Questionnaire* (BMQ), *Asthma-related Quality of Life Questionnaire* (AQLQ), *Consumer Asthma Knowledge Questionnaire* (CQ) et *Perceived Control of Asthma Questionnaire* (PCAQ)). Entre ces deux visites (T0 et T6 mois), les patients du groupe témoin ont reçu les soins pharmaceutiques de base alors que les patients du groupe intervention ont fait l'objet d'un suivi pharmaceutique plus élaboré (conseils détaillés sur la maladie, la médication et les habitudes de vie incluant les facteurs déclenchants, revue de la technique d'administration des médicaments, évaluation de l'observance, détection de problèmes liés à la pharmacothérapie, identification et suivi de l'atteinte des objectifs thérapeutiques, référence à un médecin). En plus de la visite initiale et de la visite après six mois, les patients du groupe intervention revoient leur pharmacien un mois après la visite initiale et de façon facultative trois mois après la visite initiale, si l'état clinique le justifie. Le pharmacien conserve une trace écrite de toutes les interventions faites. Les auteurs ne définissent pas précisément ce qu'ils comptent comme une intervention.

---

Cécile Basselin est interne en pharmacie à l'Université Claude Bernard de Lyon et assistante de recherche à l'unité de recherche en pratique pharmaceutique

Karin Scharr est interne en pharmacie à l'Université François Rabelais de Tours et assistante de recherche à l'unité de recherche en pratique pharmaceutique

Jean-François Bussières, B.Pharm, MSc, MBA, FCSHP, est chef du Département de pharmacie du Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine et à l'unité de recherche en pratique pharmaceutique

**Points évalués :** L'analyse de l'objectif primaire repose sur l'évaluation de la gravité pré-post intervention, à partir d'un outil auto-administré (*National Asthma Severity Assessment Table*), qui évalue la fréquence des symptômes de l'asthme, le réveil nocturne, l'oppression thoracique au réveil et la gêne ressentie lors d'activités physiques. Un patient est coté léger s'il n'a aucun épisode, modéré lorsqu'il rapporte de zéro à un épisode d'au moins un symptôme par semaine et grave lorsqu'il rapporte plus d'un épisode par semaine d'au moins un symptôme. L'analyse des objectifs secondaires est effectuée en comparant pour chaque groupe les changements moyens de valeur à T6 mois par rapport au niveau de base (T0) pour les différents paramètres mesurés (c.-à-d. volume expiratoire forcé, dose quotidienne de salbutamol, score des questionnaires). De plus, on a calculé un rapport de cotes afin d'évaluer le recours à une combinaison préventive (c.-à-d. corticostéroïdes, bêta-2 agonistes à longue action). Les modifications de l'ensemble de ces paramètres ont été étudiées pour chaque groupe séparément puis en comparant les deux groupes entre eux.

**Résultats :** Des 396 patients recrutés (groupe intervention (191) et groupe témoin (205)), 351 ont terminé l'étude (groupe intervention (165) et groupe témoin (186)). En ce qui concerne la comparaison des deux groupes au début de l'étude, on ne note pas de différence entre les caractéristiques des pharmacies et des pharmaciens, ni entre la plupart des caractéristiques démographiques, cliniques et qualitatives des patients recrutés, à l'exception des proportions de fumeurs et de patients présentant une autre pathologie pulmonaire en plus de l'asthme, qui sont plus élevées dans le groupe témoin que dans le groupe intervention ( $p = 0,05$  et  $< 0,001$  respectivement). De plus, on observe un score plus élevé au BMQ, utilisé pour évaluer le risque de non-observance, dans le groupe intervention (1,51) que dans le groupe témoin (1,17) ( $p = 0,01$ ). La proportion de patients présentant un asthme grave est plus élevée dans le groupe intervention ( $p < 0,001$ ). Les pharmaciens ont effectué 4 747 interventions dans le groupe intervention (moyenne de 27 par patient) en rapport avec l'évaluation de la maladie (96 %), l'observance thérapeutique (95 %), les facteurs déclenchants (93 %), le fait de ne pas respecter les objectifs thérapeutiques fixés (89 %) et les techniques d'administration de médicaments (76 %). Quant à la référence à un médecin, les patients ont été réfé-

rés à celui-ci dans 80 % des cas dans le groupe intervention contre 21 % dans le groupe témoin ( $p < 0,001$ ).

En ce qui concerne l'objectif primaire, les auteurs ont observé une réduction significative de la proportion de patients présentant un asthme grave, entre l'évaluation initiale et finale du groupe intervention (de 87,9 % à 52,7 %,  $p < 0,001$ ), contrairement au groupe témoin (71,2 % à 67,9 %,  $p = 0,11$ ). Un patient asthmatique du groupe intervention a 2,7 fois plus de chance d'améliorer sa cote de symptômes d'asthme, de grave à modéré ou à léger, qu'un patient du groupe témoin ; la différence entre les deux groupes est significative (OR 2,68 ; IC 95 % : 1,64 - 4,37 ;  $p < 0,001$ ). Les auteurs ont également analysé ce paramètre en intention de traiter : son résultat demeure significativement différent entre les groupes (OR 2,42 ; IC 95 % : 1,51 - 3,88 ;  $p < 0,001$ ).

En ce qui concerne les objectifs secondaires, on ne note pas de différence significative entre les paramètres spirométriques. On note une différence significative en faveur du groupe intervention pour tous les autres paramètres étudiés. L'intervention pharmaceutique est associée à une augmentation de la proportion de patients observants au traitement préventif (OR 1,89 ; IC 95 % : 1,08 - 3,30), à un recours à une combinaison préventive plutôt qu'uniquement curative (OR 3,80 ; IC 95 % : 1,40 - 10,32), à une diminution du risque de non-observance (réduction de 0,44 du score BMQ - 0,44 ; IC 95 % : - 0,69 à - 0,18 ;  $p = 0,04$ ), à une diminution de la dose moyenne de salbutamol utilisée en traitement curatif (- 149,1 mcg ; 95 % IC : - 284 à - 14 mcg -  $p = 0,03$ ), de même qu'un effet bénéfique sur les scores des questionnaires de qualité de vie (AQLQ) ( $p = 0,05$ ), de connaissance de la maladie (CQ) ( $p < 0,01$ ) et d'estimation de son contrôle (PACQ) ( $p < 0,01$ ). L'intervention pharmaceutique dans le groupe intervention s'est également traduite par une plus grande proportion de patients utilisant correctement leur inhalateur (une amélioration moyenne de 48,6 % en pré-post dans le groupe intervention -  $p < 0,001$ ) et disposant d'objectifs thérapeutiques (une augmentation de 40,4 % en pré-post dans le groupe intervention -  $p < 0,001$ ).

**Conclusion :** Un programme d'intervention pharmaceutique sur l'asthme en milieu communautaire, basé sur les recommandations d'un organisme national, améliore le contrôle de l'asthme sur une période de six mois.

## Grille d'évaluation critique

### Les résultats sont-ils valables ?

Les patients ont-ils été assignés de façon aléatoire par groupes de traitement ?	NON. Les pharmacies et non les patients ont été répartis de façon aléatoire, ce qui peut engendrer un biais de sélection des patients. Toutefois, aucune différence significative n'est notée entre les caractéristiques des pharmacies et des pharmaciens des deux groupes. Dans l'évaluation de l'objectif primaire, l'analyse statistique tient compte des différences potentielles entre les pharmacies participantes. De toute façon, il n'aurait pas été réaliste de répartir aléatoirement des patients.
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 effectué jusqu'au bout ?	NON. Parmi les 396 patients à l'étude, 45 (19 dans le groupe témoin et 26 dans le groupe intervention) n'ont pas suivi l'étude jusqu'à son terme. Dix patients du groupe intervention ne se sont pas présentés aux visites intermédiaires mais sont venus à la visite finale. Les taux de participation dans les groupes intervention et témoin sont respectivement de 86 % et 91 %. Dans la mesure de l'impact du programme sur la gravité de l'asthme, on note que deux patients du groupe témoin échappent à l'analyse (n = 184 vs 186) ; l'étude ne mentionne pas leur devenir.
Les patients ont-ils été évalués dans le groupe auquel ils étaient répartis de façon aléatoire (intention de traiter) ?	OUI. L'évaluation de l'objectif primaire a été effectuée en intention de traiter. Quant aux objectifs secondaires, ce type d'analyse n'a pas pu être réalisé en raison de l'absence des données.
L'intervention a-t-elle été faite à l'insu des patients, des médecins et du personnel concernés ?	OUI. En théorie, les pharmaciens n'ont pas été informés du groupe auquel ils étaient assignés. Cependant, compte tenu de la formation que le groupe intervention a dû suivre (2j c. 1j) et du contenu même du programme (multiples interventions auprès du patient), les participants se sont peut-être doutés du groupe auquel ils appartenaient et ont pu s'investir davantage dans leur mission. Quant aux patients, ils n'étaient pas en mesure de connaître le groupe auquel ils appartenaient.
Les groupes étaient-ils similaires au début de l'étude ?	NON. Selon les résultats présentés par l'article, le groupe témoin comporte une proportion plus importante d'anciens fumeurs et de patients présentant une pathologie pulmonaire supplémentaire. La façon dont cet élément a affecté les résultats est jugée incertaine. D'autre part, le degré de gravité de l'asthme au début de l'étude est significativement plus important dans le groupe intervention (87,9 % des patients) que dans le groupe témoin (71,2 %). L'analyse statistique a été ajustée afin de prendre en compte cette différence.
Les groupes ont-ils été traités également à l'extérieur du cadre de la recherche ?	Les auteurs ne rapportent aucune information à ce sujet. Toutefois, les patients du groupe intervention ont été référés plus fréquemment à leur médecin traitant (80 % vs 21 %), le suivi médical n'a donc pas été équivalent entre les deux groupes.

### Quels sont les résultats ?

Quelle est l'ampleur de l'effet du traitement ?	L'étude montre une réduction significative de la proportion de patients présentant un asthme grave, ayant suivi le PACP (de 87,9 % à 52,7 %, p < 0,001). D'autres différences significatives sont mises en évidence : meilleure observance du traitement préventif, diminution de la dose journalière du salbutamol, changement dans le profil d'utilisation des médicaments en faveur du traitement préventif, meilleure observance thérapeutique ainsi qu'une amélioration de la qualité de vie. Aucune différence significative n'est retrouvée dans les mesures spirométriques.
Quelle est la précision de l'effet évalué ?	Un intervalle de confiance à 95 % a été retenu pour les tests statistiques (p. ex. OR 2,68, IC 95 % 1,64 à 4,37). Un effectif de 195 patients dans chaque groupe avait été établi au préalable pour obtenir une puissance de 90 % au risque de 5 %. Bien que le groupe intervention ne comporte que 191 patients, le taux d'abandon est inférieur aux 25 % calculés initialement, de sorte que le recrutement obtenu confirme la puissance calculée.

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

Les résultats peuvent-ils être appliqués à mes patients ?	Les critères d'inclusion des patients dans cette étude montrent un niveau de contrôle non optimal de l'asthme et les chances d'obtenir des résultats positifs avec un tel programme sont probablement plus importantes. Il est donc légitime de penser que l'application d'un tel programme pourrait conduire à un meilleur contrôle des symptômes des asthmatiques et à une qualité de vie améliorée.
Tous les résultats ou impacts cliniques ont-ils été considérés ?	OUI. Plusieurs paramètres pertinents ont été évalués pour mesurer l'impact de ce programme, tant du point de vue clinique que sur le plan de la qualité de vie des patients.
Les avantages obtenus sont-ils cliniquement significatifs ?	Dans l'ensemble, le programme de soins pharmaceutiques a amélioré le contrôle de la pathologie chez les asthmatiques. Comme le mentionnent les auteurs, certaines limites sont à relever dans cette étude, notamment, le fait que l'évaluation du degré de gravité de l'asthme repose sur une autoévaluation des patients, ce qui peut constituer un biais. Toutefois, cette méthode d'évaluation est généralement celle qui est utilisée en pratique. Les auteurs s'interrogent également sur l'effet à long terme d'un tel programme. Enfin, notons qu'aucune différence des valeurs spirométriques n'a été démontrée.

## Discussion

Il existe plusieurs études évaluant l'impact du pharmacien communautaire sur la prise en charge de l'asthme et son contrôle. Pickard et coll. ont effectué une revue systématique des études sur l'impact de services cliniques en pharmacie sur la qualité de vie des patients. Des 36 études retenues, les auteurs indiquent un impact favorable sur la qualité de vie dans un nombre limité d'affections, dont l'asthme<sup>1</sup>. Plusieurs auteurs ont évalué l'impact d'interventions pharmaceutiques chez des patients souffrant d'asthme, avec des résultats favorables ou neutres<sup>2,7</sup>.

L'étude de Armour et coll. confirme l'impact du pharmacien communautaire sur le contrôle et la gravité de l'asthme sur une période de six mois. L'étude comporte un devis de qualité, une taille échantillonnale suffisante, plusieurs outils de mesures et des analyses statistiques appropriées. De plus, les auteurs reconnaissent les limites de leur démarche. Les patients recrutés ont probablement un mauvais contrôle et une prise en charge limitée de leur asthme, ce qui augmente les chances d'observer un effet positif de l'impact du pharmacien. Cette observation rappelle la pertinence de cibler les patients chez qui une intervention pharmaceutique est susceptible de produire davantage d'effet. Bien que les groupes soient comparables pour la plupart des paramètres, les patients du groupe témoin sont davantage fumeurs, présentent davantage d'autres pathologies pulmonaires, ce qui réduit les chances d'observer une amélioration clinique chez les patients ayant bénéficié de services pharmaceutiques usuels. De même, les patients du groupe intervention sont surreprésentés dans le groupe coté grave. La durée de l'étude n'est que de six mois, une période relativement courte pour l'évaluation d'une maladie chronique. De même, l'étude ne permet pas de vérifier si l'effet de l'intervention pharmaceutique peut durer dans le temps, c.-à-d. plus de six mois. Bien que l'étude soit réalisée à double insu (ni les patients, ni les pharmaciens ne savent dans quel groupe ils sont), nous pensons que le maintien de cet insu est difficile, surtout si les pharmaciens se rencontrent dans le cadre d'activités professionnelles. Enfin, l'étude ne permet pas de calculer la charge de travail inhérente à ce programme. Une quantification des activités est nécessaire pour définir un modèle de rémunération éventuel.

Dans le contexte québécois, il apparaît utile de réfléchir au développement de programmes structurés d'intervention pour maladies chroniques. À notre avis, il faut envisa-

ger des modalités applicables à plusieurs maladies selon un schéma réaliste, efficient et que les tiers payeurs seront susceptibles de rémunérer. En s'inspirant uniquement de la documentation scientifique, on peut, à tort, chercher à implanter des programmes complexes, difficilement applicables et ne pas obtenir les améliorations cliniques démontrées dans les études. Nul doute que les pharmaciens doivent participer à de telles études, se regrouper pour que le nombre de patients ou de pharmaciens évalués soit suffisant pour répondre aux questions de recherche, et que les résultats, positifs, neutres ou négatifs, soient publiés. De même, il est important que les pharmaciens discutent entre eux des résultats de telles recherches évaluatives, au même titre que les études publiées sur les médicaments, pour que la pratique se développe selon les données probantes. L'asthme étant une maladie en progression et influencée par les habitudes de vie, l'état clinique général et l'utilisation optimale de médicaments, nul doute que le pharmacien doive y jouer un rôle clé tant préventif que curatif.

Pour toute correspondance :

Jean-François Bussièrès  
Département de pharmacie  
CHU Sainte-Justine  
3175, chemin Côte Sainte-Catherine  
Montréal (Québec) H3T 1C5  
Téléphone : 514 345-4603  
Courriel : jf.bussieres@ssss.gouv.qc.ca

## Références

1. Pickard AS, Hung SY. An update on evidence of clinical pharmacy services' impact on health-related quality of life. *Ann Pharmacother* 2006;40:1623-34.
2. Mangiapane S, Schulz M, Mühlig S, Ihle P, Schubert I, Waldmann HC. Community pharmacy-based pharmaceutical care for asthma patients. *Ann Pharmacother* 2005;39:1817-22.
3. McLean W, Gillis J, Waller R. The BC Community Pharmacy Asthma Study: A study of clinical, economic and holistic outcomes influenced by an asthma care protocol provided by specially trained community pharmacists in British Columbia. *Can Respir J* 2003;10:195-202.
4. Schulz M, Verheyen F, Mühlig S, Müller JM, Mühlbauer K, Knop-Schneickert E et coll. Pharmaceutical care services for asthma patients: a controlled intervention study. *J Clin Pharmacol* 2001;41:668-76.
5. McLean WM, MacKeigan LD. When does pharmaceutical care impact health outcomes? A comparison of community pharmacy-based studies of pharmaceutical care for patients with asthma. *Ann Pharmacother* 2005;39:625-31.
6. Weinberger M, Murray MD, Marrero DG, Brewer N, Lykens M, Harris LE et coll. Effectiveness of pharmacist care for patients with reactive airways disease: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288:1594-602.
7. Stergachis A, Gardner JS, Anderson MT, Sullivan SD. Improving pediatric asthma outcomes in the community setting: does pharmaceutical care make a difference? *J Am Pharm Assoc (Wash)* 2002;42:743-52.

## Évaluation de la capacité d'extraire des données provenant des progiciels en pharmacie d'établissement

Jean-François Bussières, Lonny Ericksson, Denis Lebel, Karine Touzin, Paul Brassard, James Brophy

### Résumé

**Objectif :** L'enquête avait pour objectif d'évaluer la capacité des chefs de départements de pharmacie et de leur équipe d'identifier et de localiser l'information provenant des systèmes d'information de gestion de pharmacie.

**Méthodologie :** Il s'agit d'une étude descriptive effectuée à l'aide d'une enquête par courrier électronique auprès de tous les chefs de départements de pharmacie des établissements de santé du Québec, comportant au moins 100 lits, dont 50 de courte durée. L'enquête porte sur la situation du 31 mars 2005 ou correspondant à l'exercice financier du 1<sup>er</sup> avril 2004 au 31 mars 2005.

**Résultats :** Nous avons obtenu un taux de réponses de 71 %. Les chefs de département de pharmacie rapportent en moyenne la présence de  $3,3 \pm 2,2$  systèmes d'information de pharmacie dans leur établissement. De façon générale, ils estiment recevoir 55,4 % de toutes les ordonnances pour patients hospitalisés et ambulatoires. Des 25 variables saisies dans les systèmes d'information de pharmacie, seulement six sont colligées par moins de 75 % des personnes interrogées. Il n'existe aucune uniformité quant à l'identité d'un médicament (numéro, nom générique utilisé, classe thérapeutique utilisée) entre les différentes personnes ayant participé au sondage. Toutefois, ces dernières ne sont en mesure de répondre aux dix questions d'extraction de données proposées que dans une proportion variant entre 8,6 % et 74,3 % selon la question.

**Conclusion :** Cette enquête révèle une capacité limitée des chefs de départements de pharmacie et de leur équipe d'identifier et de localiser l'information provenant des systèmes d'information de gestion de pharmacie utilisés au Québec.

**Mots clés :** Systèmes d'information, revue d'utilisation de médicaments, recherche évaluative, pharmacie d'hôpital

### Introduction

Le Conseil du médicament a adopté en 2004 une définition de l'usage optimal des médicaments, soit « un usage qui maximise les bienfaits et minimise les risques pour la santé de la population en tenant compte des diverses options possibles, des coûts et des ressources disponibles,

des valeurs des patients et des valeurs sociales »<sup>1</sup>. La recherche d'une utilisation optimale est motivée notamment par l'augmentation accélérée des dépenses en médicaments par rapport à d'autres dépenses de santé, le vieillissement de la population, l'arrivée constante de nouveaux médicaments sur le marché et l'augmentation du nombre d'incidents/accidents médicamenteux. L'utilisation optimale des médicaments dépend d'une gestion optimale de l'information portant sur le médicament, qui doit permettre aux cliniciens et décideurs d'accéder en temps opportun à de l'information pertinente, complète et adéquatement présentée afin de soutenir les activités de soins, d'enseignement et de recherche.

Le Conseil canadien d'agrément des services de santé (CCASS), l'organisme principal d'agrément des établissements de santé au Canada, a établi cinq catégories se rattachant à la sécurité des patients, soit la culture, la communication, l'utilisation des médicaments, le milieu de travail et la prévention des infections<sup>2</sup>. Pour chacune de ces catégories, le CCASS a identifié 21 pratiques organisationnelles requises (POR). Plusieurs de ces pratiques sont liées à la gestion de l'information en ce qui concerne l'utilisation de médicaments, par exemple la mise en place d'un mécanisme de déclaration des événements indésirables réels et

---

**Jean-François Bussières**, B.Pharm, M.Sc, M.B.A., F.C.S.H.P., est chef du Département de pharmacie et de l'unité de recherche en pratique pharmaceutique au CHU Sainte-Justine et professeur agrégé de clinique à la Faculté de pharmacie de l'Université de Montréal

**Lonny Ericksson**, Ph.D., est chercheur au département d'épidémiologie clinique du Centre universitaire de santé McGill

**Denis Lebel**, B. Pharm, M.Sc., F.C.S.H.P. est adjoint aux soins pharmaceutiques, à l'enseignement et à la recherche et à l'unité de recherche en pratique pharmaceutique au CHU Sainte-Justine

**Karine Touzin**, B.Sc., M.Sc., est assistante de recherche à l'unité de recherche en pratique pharmaceutique (URPP) au CHU Sainte-Justine

**Paul Brassard**, M.D., M.Sc., est chercheur au département d'épidémiologie clinique du Centre universitaire de santé McGill

**James Brophy**, Ph.D., est chercheur au département d'épidémiologie clinique du Centre universitaire de santé McGill

potentiels, l'adoption d'une politique et d'un processus de déclaration des événements indésirables avec analyse prospective annuelle, l'obligation d'informer et de former les clients et les familles au sujet de leur rôle en ce qui concerne la sécurité des patients au moyen de communications écrites et verbales, l'obligation d'avoir recours à des mécanismes efficaces pour transmettre l'information aux moments critiques et d'implanter des processus de vérification et d'autres mécanismes semblables pour les activités liées aux soins et services à risques élevés. De plus, chaque établissement doit établir un bilan comparatif des médicaments du patient à l'admission dans l'organisme, lors de transferts ou de départs, et ce, avec la participation du client.

Afin de relever le défi de la gestion optimale de l'information, le Québec s'est doté en 2004 d'un plan d'informatisation du réseau de la santé et des services sociaux s'étendant de 2005 à 2010. Le ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS) soutient que « cet outil convivial et intuitif facilitera le travail des cliniciens et des autres professionnels de la santé. Au moment voulu, il rendra accessible l'information clinique pertinente pour le traitement des patients qui auront donné leur consentement. Il permettra aussi la circulation sûre des informations cliniques entre les professionnels habilités, ce qui se traduira par des gains en efficacité et en qualité dont les patients seront les premiers à bénéficier »<sup>3</sup>. Un état de la progression des travaux a été publié par le ministre de la santé en mai 2007<sup>4</sup>. Un projet pilote du dossier santé se déroulera dans la région de Québec en 2008-2009. Parmi les projets identifiés, on note le volet « Services québécois d'information sur les médicaments (SQIM) ». Selon le MSSS, ce volet donnera au « médecin un accès rapide au profil pharmacologique à jour de son patient, dont la liste de tous les médicaments obtenus en pharmacie ou administrés en établissement, les dates d'exécution des ordonnances, les posologies ainsi que des indications précisant si la prise des médicaments est en cours ou interrompue. Ces renseignements seront accessibles à tous les médecins consultés par le patient, peu importe l'endroit au Québec »<sup>5</sup>. Toutefois, l'intégration et l'interprétation adéquate par les cliniciens des données provenant de dossiers pharmacologiques informatisés des établissements de santé du Québec représentent un défi de taille, compte tenu du peu d'uniformité et de l'absence de normes de gestion de cette information.

Dans le cadre du Réseau québécois de recherche sur l'usage de médicaments (RQRUM), un groupe de chercheurs cliniciens s'est intéressé à la capacité d'extraire de l'information à partir des systèmes d'information existants.

## Méthodologie

Il s'agit d'une étude descriptive effectuée à l'aide d'une enquête par courrier électronique auprès de tous les chefs de départements de pharmacie des établissements de santé du Québec comportant au moins 100 lits, dont 50 de courte durée. Trois rappels par courriels ont été effectués.

L'enquête porte sur la situation du 31 mars 2005 ou correspondant à l'exercice financier 2004-2005 (du 1<sup>er</sup> avril au 31 mars). L'enquête a été effectuée du 1<sup>er</sup> juin au 30 août 2005 et avait pour objectif d'évaluer la capacité des chefs de départements de pharmacie et de leur équipe d'identifier et de localiser l'information provenant des systèmes d'information de gestion de pharmacie utilisés dans le cadre des opérations de services, de soins, d'enseignement et de recherche. L'équipe de recherche a rédigé 13 questions à choix multiples et à réponses courtes. Le questionnaire a fait l'objet d'un prétest auprès de trois chefs pharmaciens afin de vérifier la compréhension des questions. Les questions développées ciblent des données qui ne sont généralement pas présentes dans tous les systèmes d'information de pharmacie. Les questions portaient sur a) le profil des systèmes, le nombre, l'objet et le nom des systèmes d'information en pharmacie (SIP) implantés et en utilisation ainsi que la proportion des ordonnances saisies en provenance des unités de soins, du bloc opératoire, de l'urgence et des cliniques externes, b) l'identité des médicaments (numéro d'identification et descriptif utilisés dans le système d'information), c) la présence de différentes données relatives aux patients (numéro RAMQ, numéro d'épisode de soins, date/heure d'admission, date/heure de départ, présence d'allergies, présence d'intolérances, poids selon la date), aux ordonnances (dose, unité de dose, voie, posologie, horaire, date ou heure de début de validité, date ou heure de fin de validité, prescripteur réel) et aux services de médicaments dans les SIP (quantité, date/heure de début du service, date/heure de fin du service, gestion des retours, coût/service), et d) la capacité des SIP de répondre à des questions de recherche évaluative (calcul du coût des médicaments servis et en réserve d'étagé, nombre de patients traités par une thérapie médicamenteuse selon différents critères discriminants). Enfin, on a vérifié la quantité et la nature des revues d'utilisation de médicaments menées au sein des différents établissements de santé. Les données ont été saisies à partir d'un chiffrier (Microsoft Excel<sup>MD</sup>, Portland, OR), et des statistiques descriptives ont été calculées (moyenne, médiane, mode, minima, maxima, proportion).

## Résultats

Nous avons obtenu un taux de réponse de 71 % (37 sur 52). Bien que certaines données ne comportent pas de distribution normale, les données sont présentées en utilisant les moyennes, notamment aux fins de comparaison avec les moyennes utilisées dans les rapports américains et canadiens sur la pratique de la pharmacie. Les réponses mentionnent un budget moyen en médicaments pour l'exercice 2004-2005 de 10 100 000 ± 28 500 000 \$CAN. Les personnes interrogées rapportent en moyenne la présence de 3,3 ± 2,2 systèmes d'information en pharmacie distincts (intervalle de 1 à 9) pour la gestion des opérations du département de pharmacie. Ces systèmes sont utilisés pour la tenue du dossier pharmacologique informatisé, pour les interventions pharmaceutiques et pour la gestion de cer-

tains types de production (p. ex. alimentation parentérale, préparation magistrale, ensacheuse, substances contrôlées, charge de travail, courriel, etc.) Parmi les systèmes utilisés pour la gestion du dossier pharmacologique informatisé, les personnes interrogées rapportent par ordre décroissant les systèmes provenant des fournisseurs suivants : Christian Gagnon Systèmes Informatiques (CGSI) (32 %), Médiosolution (32 %), Artefact Informatique (14 %), Logibec (5 %), autres (17 %). Cinquante-sept pour cent indiquent un remplacement ou une mise à niveau planifiés de leur système d'information en pharmacie. Quatre-vingt-onze pour cent des personnes interrogées affirment avoir un archivage des données contenues dans les SIP pour une durée moyenne de  $5,6 \pm 4,7$  ans (intervalle de 0,5 à 20 ans).

En moyenne, les personnes ayant répondu au sondage estiment recevoir et saisir dans les systèmes d'information en pharmacie 90,8 % des ordonnances des patients hospitalisés, 60,7 % des ordonnances des patients à l'urgence, 46,2 % des ordonnances des patients traités en cliniques externes et 24,1 % des ordonnances des patients lors de

leur séjour au bloc opératoire. De façon générale, les personnes interrogées estiment recevoir 55,4 % de toutes les ordonnances des patients hospitalisés et ambulatoires.

Afin de comprendre le problème de codification des médicaments dans les systèmes d'information en pharmacie, on a demandé aux personnes interrogées d'indiquer les paramètres affichés par leur système d'informations pour un contenant de 100 et de 500 comprimés d'une combinaison d'acétaminophène 325 mg et de codéine 30 mg. Les résultats obtenus démontrent une grande disparité entre les modalités de codification des médicaments. Plusieurs noms commerciaux sont répertoriés, soit le Triatec-30<sup>MD</sup> (46,2 %), l'Empracet-30<sup>MD</sup> (30,8 %), l'Atasol-30<sup>MD</sup> (7,7 %) et le Tylénol-30<sup>MD</sup> (7,7 %). En ce qui concerne le nom générique codifié dans la base de données, on a obtenu huit réponses différentes. En ce qui concerne la classe thérapeutique applicable à cette combinaison, on a obtenu sept réponses différentes. Les personnes ayant répondu au sondage se réfèrent à trois classifications (*American Hospital Formulary Service*, Santé Canada, Régie de

**Tableau I :** Profil des données relatives aux patients et aux ordonnances disponibles dans les systèmes d'information de gestion en pharmacie au Québec

Domaines	Variables a	Proportion de données disponibles selon les personnes interrogées (%)
Informations relatives aux <b>patients</b> (c.-à-d. saisie et validation des données générales sur les patients)	Présence/absence d'allergie	100,0
	Numéro d'identification du patient à la Régie de l'Assurance-maladie du Québec	91,7
	Date-heure de l'admission	91,7
	Date-heure du départ	91,7
	Numéro d'épisode de soins déterminés par le progiciel d'admission, départ et transfert à l'accueil (n = 35)	71,4
	Présence/absence d'intolérance (n = 35)	74,3
	Poids en fonction de la date (n = 35)	60,0
Informations relatives aux ordonnances (c.-à-d. saisie et validation des <b>ordonnances</b> au dossier pharmacologique)	Unité de la dose	100,0
	Voie d'administration	100,0
	Posologie	100,0
	Date de début de validité	100,0
	Date de fin de validité	100,0
	Horaire	97,2
	Heure de début de validité	97,2
	Heure de fin de validité	97,2
	Dose (nb)	91,7
Prescripteur réel de l'ordonnance (n = 35)	60,0	
Informations relatives aux <b>services de médicaments</b> (c.-à-d. données de dispensation des médicaments selon le système de distribution en place)	Quantité (nb) (n = 35)	94,3
	Date début de chaque service	91,7
	Heure de début de chaque service	88,9
	Date de fin de chaque service (n = 35)	88,6
	Heure de fin de chaque service (n = 35)	88,6
	Capacité d'afficher le coût de chaque service (n = 35)	57,1
	Crédit possible par patient sur les retours de médicaments non utilisés	19,4

a - variables (n = 36 à moins que ce ne soit mentionné autrement)

Nb : nombre

l'Assurance-maladie du Québec). On reconnaît l'utilisation de multiples numéros de produits différents pour identifier cette combinaison.

Le tableau I présente un profil des données relatives aux patients et aux ordonnances disponibles dans les systèmes d'information de gestion en pharmacie au Québec. Des 25 variables saisies dans les systèmes d'information de pharmacie, seulement six sont colligées par moins de 75 % des personnes interrogées, soit par ordre croissant de saisie, le coût d'un service de médicament (57,1 %), le poids du patient avec la mention de la date (60,0 %), le nom du prescripteur réel d'une ordonnance de médicament (60 %) et non celui proposé par défaut lors de l'admission par exemple, le numéro d'épisode de soins pour les patients admis (71,4 %) et la présence/l'absence d'intolérance à des médicaments (74,3 %).

Le tableau II présente un profil de la capacité des systèmes d'information de gestion en pharmacie de répondre à des questions de recherche évaluative. Une proportion de personnes interrogées variant entre 8,6 % et 74,3 % sont en mesure de répondre aux dix questions proposées dans l'enquête. Bien que 57 % des personnes interrogées affirment avoir accès au dictionnaire de données, une majorité d'entre elles est incapable de calculer et de localiser facilement les données relatives à l'utilisation de médicaments.

Enfin, seulement 36,4 % des personnes interrogées affirment avoir réalisé des activités de revue d'utilisation de médicament (p. ex. évaluation de la conformité des ordonnances par rapport à des critères objectifs) et seulement 29,2 % d'entre elles affirment avoir effectué des activités de recherche évaluative portant sur des médicaments en 2004-2005 (p. ex. évaluation descriptive de l'utilisation,

évaluation de l'impact de l'utilisation de médicaments sur des résultats de santé, etc.). Les médicaments ciblés durant cet exercice financier comprenaient la vancomycine, la gentamicine, la ciprofloxacine, l'énoxaparine, l'alimentation parentérale, des antibiotiques utilisés par voie intraveineuse, la cyclophosphamide, le méthotrexate et les anthracyclines. Une majorité de revues d'utilisation de médicaments (78 %) ont été réalisées avec le recours au système d'information de pharmacie.

## Discussion

Notre enquête met en lumière différents problèmes en ce qui concerne la capacité d'extraire des données provenant des progiciels en pharmacie d'établissement. Ces problèmes comprennent notamment la présence de plusieurs systèmes d'information en pharmacie au sein d'un même établissement, une proportion importante des ordonnances de médicaments qui ne sont jamais transmises à la pharmacie, des problèmes de codification des médicaments et de multiples identités pour un même produit, le fait que plusieurs données pertinentes pour l'évaluation de l'utilisation optimale des médicaments ne soient pas disponibles dans les systèmes d'information et qu'une majorité des personnes interrogées soit incapable de calculer et de localiser facilement certaines données relatives à l'utilisation de médicaments.

La plupart des études récentes portant sur les systèmes d'information en pharmacie s'intéressent à l'intégration d'un prescripteur électronique au dossier pharmacologique informatisé, validé par le pharmacien, et à l'outil électronique d'enregistrement des doses de médicaments administrées par l'infirmière<sup>6-10</sup>. Une enquête pivot améri-

**Tableau II : Profil de la capacité des systèmes d'information de gestion en pharmacie de répondre à des questions de recherche évaluative**

Questions de recherche évaluative	Proportion de personnes interrogées capables de fournir l'information demandée à partir des SIG (%)
Capacité de retrouver le nombre de patients traités avec amoxicilline par voie orale	74,3
Capacité de calculer le coût des médicaments d'une ordonnance	66,7
Capacité de retrouver le nombre de patients ayant reçu plus de 900 mg de clindamycine/dose par voie intraveineuse	59,4
Capacité de calculer le coût des médicaments servis depuis les réserves d'étagé	50,0
Capacité de retrouver le nombre de patients de courte durée ayant reçu en même temps des ordonnances de morphine régulière et au besoin	41,9
Capacité de calculer la durée moyenne de traitement avec vancomycine par voie intraveineuse	41,2
Capacité de calculer le nombre de patients ayant subi une chirurgie et reçu une antibioprofylaxie chirurgicale avec céfazoline par voie intraveineuse	29,0
Capacité de retrouver le nombre de patients ayant reçu la thrombolyse et la durée d'administration de celle-ci	15,6
Capacité de retrouver le nombre de patients ayant reçu plus de 5 mg/kg/jour de gentamicine avec au moins une créatinine sérique de moins de 50 µmol/l	8,8
Capacité de confirmer que les doses administrées au patient ont été enregistrées de façon électronique	8,6

SIG : du latin signa qui signifie la posologie

caine menée auprès de 1 178 établissements de santé en 2006 rapporte que seulement 7 % des personnes interrogées ont implanté un prescripteur électronique, que 59,2 % procèdent à un transfert électronique d'informations entre le séjour hospitalier et la pratique ambulatoire et que 71,7 % satisfont aux obligations de bilan comparatif des médicaments établi par la *Joint Commission on Healthcare Accreditation Organisation (JCAHO)*<sup>11</sup>. Selon le rapport canadien de 2005-2006, seulement 5 % des personnes interrogées ont implanté un prescripteur électronique et près de 40 % réalisent des activités de bilan comparatif des médicaments requis par le CCASS. Il est important que les doses précises de médicaments administrées au patient soient prises en compte lors de l'analyse des données sur l'utilisation des médicaments. Toutefois, la lente pénétration du marché par les systèmes intégrés, dont on parle depuis plus d'une décennie, explique l'indisponibilité de ces données.

Selon le rapport canadien sur la pharmacie hospitalière de 2005-2006<sup>12</sup>, tous les établissements de santé canadiens ont recours à au moins un système d'information en pharmacie pour la gestion du dossier pharmacologique, comme le rapportent toutes les personnes interrogées pour notre enquête. Celle-ci révèle sans surprise que 100 % des personnes interrogées ont un système d'information en pharmacie, mais qu'elles utilisent en moyenne  $3,3 \pm 2,2$  systèmes d'information en pharmacie, compte tenu de la complexité du circuit du médicament, du recours à des automates (p. ex. ensacheuse, robot, pompes de remplissage, etc.) et de l'absence d'obligation d'intégration par un cadre normatif. L'intégration de ces différents systèmes représente un défi de taille pour l'évaluation de l'utilisation optimale des médicaments, puisque les informations cliniques et économiques concernant un patient peuvent être distribuées dans plusieurs de ces systèmes (p. ex. un patient d'hémo-oncologie reçoit des médicaments détaillés dans le dossier pharmacologique, mais aussi de l'alimentation parentérale, dont le contenu est saisi dans un logiciel distinct, des préparations magistrales stériles d'agents cytotoxiques avec plusieurs ingrédients, dont le contenu est saisi dans un autre logiciel, etc.). Nous pensons qu'il serait utile de centraliser les informations sur les médicaments dans une seule banque de données selon une structure prévisible. Ainsi, dans le cas de prescripteurs électroniques, il serait nécessaire d'établir une interface bidirectionnelle pour limiter le morcellement des données et éviter les duplications et les ressaisies manuelles.

Bien que plusieurs lignes directrices et lois professionnelles obligent les professionnels de la santé œuvrant au sein de l'établissement à transmettre au pharmacien toutes les ordonnances de médicaments, notre enquête révèle qu'une proportion importante de celles-ci ne sont jamais transmises à la pharmacie<sup>13-15</sup>. À notre avis, cet écart s'explique notamment par les systèmes de distribution en place (p. ex. le recours trop grand aux réserves d'étage plutôt qu'à la distribution nominale), les lacunes des systèmes

d'information (p. ex. l'incapacité de saisir certains types d'ordonnances complexes), les limites des outils de travail (p. ex. la feuille d'anesthésie comporte des ordonnances de médicaments, des enregistrements de doses, des paramètres hémodynamiques et la grande majorité des doses sont préparées sur-le-champ et administrées sans validation par le pharmacien), les délais de traitement de l'information et la pénurie de ressources professionnelles en pharmacie. *L'American Society of Health-System Pharmacists* a publié récemment une prise de position sur le rôle clé du pharmacien dans la gestion des systèmes d'information en établissement de santé<sup>16</sup>.

L'enquête confirme un obstacle très important à l'intégration des différents systèmes d'information et au partage des données : dans le réseau québécois de santé, un même médicament peut avoir plusieurs identités (c.-à-d. des numéros et des descriptifs différents pour un même produit). L'enquête révèle qu'il existe presque autant de numéros de produits que de personnes interrogées, au moins huit appellations génériques et sept classes thérapeutiques pour un même médicament ! En effet, il n'existe pas de numéro d'identification et de description uniques, partagés entre tous les utilisateurs, pour la gestion des médicaments en établissements de santé au Québec. Le numéro et la description du médicament varient selon l'organisme responsable de l'information (p. ex. numéro d'identification de drogue (DIN) émis par Santé Canada, numéro de catalogue par regroupement d'achats, numéro de produit attribué par les différents distributeurs de médicaments, numéro de produit attribué par produit par chaque fabricant, numéro de médicaments attribué au sein d'un établissement, numéro attribué par un fournisseur de banques de données expertes, etc.). De plus, au sein de chaque établissement, le pharmacien doit souvent créer plusieurs identités pour un même médicament afin de répondre à des besoins administratifs (p. ex. approvisionnement, ensachage, préparations stériles, etc.) et à des besoins cliniques particuliers (p. ex. fiches d'information différentes selon la voie d'administration, selon la clientèle ciblée, selon l'inclusion ou non dans un protocole de soins, etc.). À notre avis, plusieurs raisons contribuent à l'absence d'identité unique des médicaments en établissements de santé, particulièrement le décalage décisionnel entre les différents organismes. Par exemple, un médicament qui obtient un avis de conformité et un DIN de Santé Canada est acheté dans les établissements de santé plusieurs mois, voire des années avant son ajout à la liste médicaments-établissements de la RAMQ et à son ajout au catalogue d'un regroupement d'achats régional. Ainsi, une fois l'identité du médicament créée dans différents systèmes d'information de l'établissement (la numérotation et la description choisies étant effectuées à partir de sources américaines, canadiennes ou autres), l'objectif d'une identité unique devient plus difficilement réalisable par la suite.

Notre enquête révèle que plusieurs données pertinentes pour l'évaluation de l'utilisation optimale des médicaments ne sont pas disponibles dans les systèmes d'information en pharmacie, notamment le coût (afin d'établir des portraits comparatifs de différentes approches thérapeutiques), le prescripteur réel (la saisie du médecin à l'admission est une donnée statique inutile; depuis l'adoption du *Règlement sur les ordonnances faites par un médecin* en mars 2005, le médecin est tenu d'inscrire son numéro de permis de pratique également en établissements de santé) et le numéro d'épisode de soins (on peut plus difficilement évaluer la thérapie médicamenteuse si l'ensemble des données archivées ne sont pas regroupées par épisodes de soins). La mise en place du dossier de santé du Québec va sans doute contribuer à établir la nature et le format des données minimales requises pour le partage de ces données. Il est souhaitable que cet exercice tienne compte des besoins d'évaluation de l'utilisation et pas seulement des besoins pour la prescription de médicaments, afin d'éviter l'omission de variables importantes.

Les pharmaciens d'établissements sont familiers avec le principe de la revue d'utilisation des médicaments, de façon rétrospective ou concomitante. Dans l'enquête pivot américaine menée cette fois en 2004, on rapporte le recours à différentes stratégies d'utilisation optimale du médicament, notamment la surveillance des tendances d'effets indésirables (98,3%), les revues d'utilisation rétrospective (88,6%) et l'évaluation de la conformité à des lignes directrices de pratique (70,8%)<sup>17</sup>. Dans le rapport canadien sur la pharmacie hospitalière de 2005-2006, l'évaluation de l'utilisation de médicaments par des revues d'utilisation constitue la 17<sup>e</sup> priorité parmi les 22 activités cliniques proposées, et seulement le tiers des personnes canadiennes interrogées ont consacré des heures de ressources pharmaciens à cette activité<sup>18</sup>. Ainsi, la revue d'utilisation a perdu de sa popularité au Canada au cours de la dernière décennie, notamment en raison de la pénurie de ressources en pharmacie, de l'émergence du modèle de soins pharmaceutiques axés sur les soins directs aux patients et à cause de l'impact limité de plusieurs de ces études<sup>19,20,21</sup>. De plus, l'impact limité de la revue d'utilisation du médicament n'est pas étranger au délai important observé entre le début de l'étude et la publication des résultats, variant souvent de 12 à 24 mois. Comme nous le mentionnions plus tôt, la formation clinique des pharmaciens les amène d'abord à prodiguer des soins plutôt qu'à réaliser des activités de recherche évaluative. Notre enquête indique que le tiers des personnes interrogées ont réalisé des activités de revue d'utilisation de médicaments en 2004-2005, en recourant la plupart du temps aux systèmes d'information de gestion. Toutefois, le nombre de ces revues demeure limité, le plus souvent à raison d'une revue par personne interrogée par année. Il est sans doute opportun d'encourager davantage les pharmaciens en formation à réaliser des activités d'évaluation et à exploiter des bases de données portant sur les médicaments<sup>22,23</sup>. Des outils plus performants et faciles à

utiliser combinés à une meilleure qualité des données pourraient faciliter l'atteinte de cet objectif.

Notre enquête révèle que la majorité des personnes interrogées est incapable de calculer et de localiser facilement certaines données relatives à l'utilisation de médicaments. Comme l'illustre le tableau II, moins de la moitié de ces personnes sont en mesure de répondre à une question comportant plus d'un élément (p. ex. médicaments concomitants, durée réelle de traitement d'un médicament, utilisation d'un médicament selon une condition clinique ou un résultat de laboratoire, etc.). Bien qu'une majorité de ces personnes dise avoir accès au dictionnaire de données (c.-à-d. la description des tables et des champs, la nature des données contenues ainsi que la structure relationnelle des tables du système d'information), la nature de certaines réponses obtenues permet de croire à une compréhension limitée de cet outil et de son utilisation. L'évaluation de l'utilisation optimale ne peut se faire sans la prise en compte du contexte clinique, et l'isolement actuel des données sur les médicaments du reste du dossier clinique oblige la collecte manuelle de données et explique sans doute le nombre très limité de revues d'utilisation menées en établissements.

En somme, cette enquête confirme la présence de plusieurs systèmes d'information en pharmacie, de l'absence d'uniformité en ce qui concerne l'identité des médicaments dans ces systèmes d'information et d'une capacité limitée des établissements de santé à extraire certaines informations sur l'utilisation des médicaments à partir des systèmes d'information existants. À notre avis, ces données constituent une mise en garde utile dans le cadre de la planification du dossier de santé électronique au Québec. Dans l'optique d'assurer une utilisation optimale des médicaments en établissements de santé, le MSSS doit établir non seulement les objectifs cliniques mais aussi les objectifs de recherche évaluative afin d'identifier la nature et la forme des données minimales à partager. Nul doute que la participation active des pharmaciens d'établissements à cette démarche est importante, compte tenu que ces systèmes sont alimentés quotidiennement par leur expertise et leur travail professionnel. Cette démarche doit aussi inclure d'autres professionnels, comme les archivistes qui ont un rôle important à jouer dans les bases de données cliniques. Enfin, soulignons que la mise en place d'un dossier de santé électronique doit se faire en tenant compte de la mise à niveau du circuit du médicament amorcée en 2006 à l'échelle du Québec. Cette démarche comportait un exercice d'évaluation de la conformité des pratiques au sein de chaque établissement, qui tienne compte des 54 étapes du circuit du médicament et de près d'une centaine de critères de conformité. Certains de ces critères avaient pour objet la gestion de l'information.

Cette étude comporte des limites. Le taux de réponse est de 71 %, ce qui est acceptable pour un sondage de nature administrative. Toutefois, ceux qui n'ont pas répondu pourraient avoir des réponses différentes de celles du groupe étudié. Par ailleurs, l'éventail des questions posées

demeure limité, par exemple, la question portant sur l'identité d'un médicament ne ciblait qu'un seul produit et il est possible que le problème d'uniformité ne soit pas généralisable à toutes les molécules.

## Conclusion

Cette enquête révèle une capacité limitée des chefs de départements de pharmacie et de leur équipe à identifier et à localiser l'information provenant des systèmes d'information de gestion de pharmacie utilisés dans le cadre des opérations de services, de soins, d'enseignement et de recherche au Québec.

Pour toute correspondance :

Jean-François Bussièrès

Département de pharmacie

CHU Sainte-Justine

3175, chemin de la Côte-Sainte-Catherine

Montréal (Québec) H3T 1C5

Téléphone : 514 345-4603

Télécopieur : 514 345-4820

Courriel : jf.bussieres@ssss.gouv.qc.ca

## Abstract

**Objective:** A survey was done with the purpose of evaluating the capability of Pharmacists-in-Chief and their teams in identifying and localizing information originating from pharmacy management information systems.

**Methods:** A descriptive study was done through the use of a survey that was sent by email to all Pharmacists-in-Chief of Quebec health care establishments having at least 100 beds, 50 of which were short-term beds. The survey deals with the situation on march 31, 2005 or corresponding to the fiscal year April 1, 2004–March 31, 2005.

**Results:** A response rate of 71% (37 responses/52) was obtained. On average, the use of  $3.3 \pm 2.2$  pharmacy information systems was reported by Pharmacists-in-Chief in their health care establishments. Generally, they estimated receiving 55.4% of all prescriptions for both ambulatory and hospitalized patients. Of the 25 variables entered in pharmacy information systems, only six are colligated by less than 75% of people interviewed. No uniformity exists between the various individuals who took the survey with respect to the identity of a drug (number, generic name, therapeutic class). The latter, however, were able to answer the 10 questions regarding data extraction only in a proportion varying from 8.6% to 74.3%, depending on the question.

**Conclusion:** This survey reveals that Pharmacists-in-Chief and their teams are limited in their capacity to identify and to localize information originating from the pharmacy management information systems used in Quebec.

**Key words:** information systems, drug use evaluation, evaluative research, hospital pharmacy

## Références

1. Conseil du médicament – Définition de l'usage optimale des médicaments – Symposium sur l'utilisation optimale des médicaments. Entérrinée par le conseil le 23 avril 2004. [cité le 23 avril 2004]; <http://www.cdm.gouv.qc.ca/site/download.php?d37faab2dcecb57728ad5f72fbab91f> (site visité le 26 juin 2007).
2. Conseil canadien d'agrément des services de santé – Buts en matière de sécurité des patients et pratiques organisationnelles requises – [cité le 28 juin 2007]; <http://www.cchs.ca/default.aspx?page=113&cat=30> (site visité le 28 juin 2007).
3. Ministère de la Santé et des Services sociaux – Dossier de santé – [cité le 1<sup>er</sup> juin 2007]; <http://msssa4.msss.gouv.qc.ca/fr/reseau/dossante.nsf/64497ed9faf5e7b852569650051fb70/e47eec7f50a69328852571fb0067e140?OpenDocument> (site visité le 28 juin 2007).
4. Ministère de la Santé et des Services sociaux – Dossier de santé – État de la situation – [cité le 28 mai 2007]; <http://msssa4.msss.gouv.qc.ca/fr/document/dossierpresse.nsf/9990d07f20130db985256dce00553853/a8bc2e6d12df9c718525715b0066fd85?OpenDocument> (site visité le 28 juin 2007).
5. Ministère de la Santé et des Services sociaux – Dossier de santé – Services québécois d'information sur les médicaments – [cité le 28 juin 2007]; [http://msssa4.msss.gouv.qc.ca/fr/reseau/dossante.nsf/0/9d3237445075289f852571fb006c7485/\\$FILE/SQIM.pdf](http://msssa4.msss.gouv.qc.ca/fr/reseau/dossante.nsf/0/9d3237445075289f852571fb006c7485/$FILE/SQIM.pdf) (site visité le 28 juin 2007).
6. Jacobs B. Electronic medical record, error detection, and error reduction: a pediatric critical care perspective. *Pediatr Crit Care Med* 2007;8 (2 Suppl):S17-20.
7. Lehmann CU, Kim GR. Computerized provider order entry and patient safety. *Pediatr Clin North Am* 2006;53:1169-84.
8. Greenberg A, Kramer S, Welch V, O'Sullivan E, Hall S. Cancer Care Ontario's computerized physician order entry system: a province-wide patient safety innovation. *Healthc Q* 2006;9 Spec No:108-13.
9. Kuperman GJ, Bobb A, Payne TH, Avery AJ, Gandhi TK, Burns G et coll. Medication-related clinical decision support in computerized provider order entry systems: a review. *J Am Med Inform Assoc* 2007;14:29-40.
10. Menachemi N, Brooks RG. Reviewing the benefits and costs of electronic health records and associated patient safety technologies. *J Med Syst* 2006;30:159-68.
11. Pedersen CA, Schneider PJ, Scheckelhoff DJ. ASHP national survey of pharmacy practice in hospital settings: monitoring and patient education–2006. *Am J Health Syst Pharm* 2007;64:507-20.
12. Mcgregor P. Technologie. Dans : Johnson N, Hall K, Bussièrès JF, Lefebvre P, Harding J et coll. Rapport canadien sur la pharmacie hospitalière– [cité le 20 avril 2007]; [http://www.lillyhospitalsurvey.ca/hpc2/content/2006\\_report/2005\\_06\\_full2F.pdf](http://www.lillyhospitalsurvey.ca/hpc2/content/2006_report/2005_06_full2F.pdf) (site visité le 22 juin 2007).
13. American Society of Health-System Pharmacists. ASHP guidelines : minimum standard for pharmacies in hospital. *Am J Health Syst Pharm* 1995;52:2711-7. [http://www.ashp.org/s\\_ashp/bin.asp?CID=6&DID=5457&DOC=FILE.PDF](http://www.ashp.org/s_ashp/bin.asp?CID=6&DID=5457&DOC=FILE.PDF) (site visité le 22 juin 2007).
14. American Society of Health-System Pharmacists – Policy positions – Electronic information services; computerized prescriber order entry – [cité le 31 décembre 2003]; [http://www.ashp.org/s\\_ashp/bin.asp?CID=1102&DID=3979&DOC=FILE.PDF](http://www.ashp.org/s_ashp/bin.asp?CID=1102&DID=3979&DOC=FILE.PDF) (site visité le 28 juin 2007).
15. Ordre des pharmaciens du Québec – Norme de pratique vs lois professionnelles
16. American Society of Health-System Pharmacists - Statement on the pharmacist's role in informatics – [cité le 1<sup>er</sup> janvier 2007]; [http://www.ashp.org/s\\_ashp/docs/files/BP\\_Pharm\\_Role\\_Info\\_AJHP.pdf](http://www.ashp.org/s_ashp/docs/files/BP_Pharm_Role_Info_AJHP.pdf) (site visité le 22 juin 2007).
17. Pedersen CA, Schneider PJ, Scheckelhoff DJ. ASHP national survey of pharmacy practice in hospital settings: prescribing and transcribing–2004. *Am J Health Syst Pharm* 2005;62:378-90.
18. Mcgregor P. Information pharmacothérapeutique et évaluation de l'utilisation des médicaments. Dans : Johnson N, Hall K, Bussièrès JF, Lefebvre P, Harding J et coll. Rapport canadien sur la pharmacie hospitalière– [cité le 20 avril 2007]; [http://www.lillyhospitalsurvey.ca/hpc2/content/2006\\_report/2005\\_06\\_full2F.pdf](http://www.lillyhospitalsurvey.ca/hpc2/content/2006_report/2005_06_full2F.pdf) (site visité le 22 juin 2007).
19. Gregoire JP, Moisan J, Potvin L, Chabot I, Verreault R, Milot A. Effect of drug utilization reviews on the quality of in-hospital prescribing: a quasi-experimental study. *BMC Health Serv Res* 2006;6:33.
20. Fulda TR, Lyles A, Pugh MC, Christensen DB. Current status of prospective drug utilization review. *J Manag Care Pharm* 2004;10:433-41.
21. Hennessy S, Bilker WB, Zhou L, Weber AL, Brensinger C, Wang Y et coll. Retrospective drug utilization review, prescribing errors, and clinical outcomes. *JAMA* 2003;290:1494-9.
22. Hallas J. Drug utilization statistics for individual-level pharmacy dispensing data. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2005;14:455-63.
23. Sax MJ. Essential steps and practical applications for database studies. *J Manag Care Pharm* 2005;11(Suppl A):S5-8.

## Le monitoring thérapeutique de la clozapine : une nécessité clinique

*Benoît Rouleau, Philippe Vincent, Josée Martel*

### Résumé

**Objectif :** Discuter de l'état des connaissances concernant la corrélation entre les concentrations plasmatiques et la réponse clinique de la clozapine, et traiter de la pertinence d'effectuer des dosages plasmatiques de clozapine en clinique.

**Sources des données :** Une recherche dans les bases de données Pubmed et EmBase entre janvier 1980 et janvier 2007 a été effectuée avec les mots clés suivants : clozapine, *schizophrenia*, *dose-response relationship*, *drug monitoring*, *pharmacokinetics*, *metabolism*.

**Analyse des données :** Pour les patients atteints de schizophrénie, la clozapine constitue souvent le traitement de dernier recours. La littérature scientifique démontre que le monitoring thérapeutique des médicaments avec ce psychotrope permet d'améliorer les taux de réponse, de minimiser les effets indésirables et de diminuer le risque de rechute. Il existe une grande variabilité inter-individuelle quant au niveau du métabolisme de cet antipsychotique. À titre d'exemple, on a observé des concentrations variant de 122 à 5 847 nmol/L chez des patients recevant une dose de 400 mg par jour. Il existe une corrélation entre la réponse clinique et la concentration plasmatique de clozapine dans le traitement de la schizophrénie. La plupart des études soutiennent qu'une concentration plasmatique cible > 1 071 nmol/L est associée à un taux de réponse de 52 à 64 %, contre seulement 22 % lorsque la concentration plasmatique < 1 071 nmol/L.

**Conclusion :** Afin d'améliorer la qualité de vie de nos patients schizophrènes, tout traitement de clozapine devrait être accompagné d'un dosage plasmatique lorsque la dose atteint 200 mg par jour. La concentration cible minimale devrait être de 1 071 nmol/L 12 heures post-dose. Considérant le coût négligeable d'une clozapinémie (20 \$), cette approche permettra d'optimiser l'efficacité et l'innocuité de cette molécule.

**Mots clés :** clozapine, schizophrénie, relation dose réponse, monitoring thérapeutique des médicaments, pharmacocinétique, métabolisme.

### Introduction

La schizophrénie est une pathologie neuro-psychiatrique très invalidante. Elle se manifeste par des symptômes positifs (hallucinations, délires, désorganisation de la pensée

ou du comportement), négatifs (perte de volonté, de désir, de plaisir et d'énergie, pauvreté du langage et retrait social) et cognitifs (altération de la mémoire, de la concentration, et des fonctions exécutives)<sup>1</sup>. La comorbidité est omniprésente chez les patients souffrant de schizophrénie : leur vie est teintée de troubles anxieux, de troubles de l'humeur, d'abus de substances et de troubles de la personnalité. Ces diverses atteintes ont un effet délétère sur le niveau du fonctionnement global de l'individu. Notons, entre autres, que la qualité de vie des patients souffrants de schizophrénie diminue de manière importante. Pour soulager leur souffrance mentale intolérable, 50 % des schizophrènes feront une tentative de suicide au cours de leur vie, et 10 % y réussiront<sup>2</sup>.

La schizophrénie demeure une affection chronique pour laquelle il n'existe aucun traitement curatif en dépit d'un arsenal thérapeutique considérable. Le médicament le plus efficace pour traiter ces patients demeure la clozapine, malgré la mise en marché récente de nouveaux antipsychotiques, tels que la rispéridone, l'olanzapine et la quétiapine<sup>3</sup>. Malheureusement, à cause d'un risque de dyscrasie sanguine potentiellement fatale, cette molécule est généralement réservée au traitement de la schizophrénie résistante. Toutefois, avec les résultats de l'étude CATIE 2E et CUTLASS 2, une augmentation de l'utilisation de la clozapine est à prévoir et à encadrer soigneusement<sup>4,5</sup>.

Ainsi, pour les patients souffrant de cette pathologie grave et persistante, la clozapine constitue souvent une option de dernier recours. La littérature scientifique est par ailleurs très pauvre au regard des options de traite-

---

*Benoît Rouleau, B.Pharm, M.Sc., est pharmacien à l'Hôpital Louis-H. Lafontaine, clinicien associé à la Faculté de pharmacie de l'Université de Montréal et président du Regroupement des pharmaciens en établissement de santé ayant un intérêt en psychiatrie de l'A.P.E.S.*

*Philippe Vincent, B.Pharm, M.Sc., est pharmacien à l'Hôpital Louis-H. Lafontaine, clinicien associé à la Faculté de pharmacie de l'Université de Montréal et membre du Regroupement des pharmaciens en établissement de santé ayant un intérêt en psychiatrie de l'A.P.E.S.*

*Josée Martel, B.Pharm, Certificat en pharmacie d'hôpital, est pharmacienne à l'Institut universitaire en santé mentale du Centre hospitalier Robert-Giffard, professeure de clinique à la Faculté de pharmacie de l'Université Laval et membre du Regroupement des pharmaciens en établissement de santé ayant un intérêt en psychiatrie de l'A.P.E.S.*

ment chez les patients résistants à la clozapine<sup>6,7</sup>. L'optimisation de l'utilisation de la clozapine revêt donc toute son importance face à la pauvreté d'options thérapeutiques valables dans le cas de réponses partielles ou de résistance à ce traitement.

Le monitoring thérapeutique des médicaments (TDM) (c.-à-d. le suivi des concentrations plasmatiques ( $C_p$ ) pour aider à la prescription) peut être employé pour optimiser l'utilisation de plusieurs médicaments, tels que les aminoglycosides, les inhibiteurs de la protéase, la digoxine, le lithium, les anticonvulsivants et la cyclosporine. Le TDM est un outil clinique important. La littérature médicale démontre que l'utilisation du TDM associée à la clozapine permet d'améliorer les taux de réponse, de minimiser les effets indésirables et de diminuer le risque de rechute<sup>8</sup>.

### Variations inter-individuelles pharmacocinétiques et pharmacodynamiques

La clozapine est presque complètement absorbée par le tractus gastro-intestinal. Par contre, sa biodisponibilité absolue varie de 27 à 50 %. Il s'agit d'un médicament à extraction hépatique modérée à élevée. Le volume de distribution se situe entre 1,6 et 7,3 L/kg, et la liaison plasmatique de la substance mère et des métabolites est de 90 à 95 %. Le temps de demi-vie de la clozapine est de 9 à 17 heures, mais la littérature médicale laisse entendre que la pharmacocinétique de la clozapine devient non linéaire à haute dose. Cette substance est surtout métabolisée par le cytochrome P450 1A2 (CYP1A2), le CYP3A4, la flavine monooxygénase-3, et, de façon mineure, par les CYP2D6, 2C19 et 2C9<sup>9</sup>. Elle ne semble pas être un substrat de la glycoprotéine-P. Elle possède deux métabolites principaux, soit la norclozapine (desmethylclozapine) et la clozapine N-oxide. Les uridines 5'-diphosphates glucuronotransférases (UGT) 1A3 et 1A4 conjuguent la norclozapine. Celle-ci est présente à raison de 50 à 90 % de la concentration plasmatique de la clozapine. Elle possède des propriétés antipsychotiques plus faibles que celles de la substance mère et un profil d'effets indésirables différent. La norclozapine a un temps de demi-vie de 11 à 105 heures. L'excrétion rénale de la clozapine représente 50 % de la dose, alors que l'excrétion fécale en représente 38 %, et seulement 2 à 5 % de la dose sont excrétés inchangé.

Il existe une grande variabilité interindividuelle sur le plan du métabolisme de cet antipsychotique. L'âge, le sexe, le poids, la race, certaines conditions cliniques, plusieurs médicaments et la fumée de cigarette ou de marijuana sont tous des facteurs pouvant influencer de façon importante la pharmacocinétique de la clozapine<sup>10,11</sup>. En effet, pour une dose fixe de clozapine, la  $C_p$  augmente proportionnellement avec l'âge, soit environ 1 % par an, et les femmes atteignent en moyenne une  $C_p$  43 % plus élevée que les hommes<sup>12</sup>. Cette différence entre les genres s'explique par une activité du CYP1A2 et un débit sanguin hépatique plus faibles chez les femmes. De plus, les patients asiatiques

atteignent en moyenne une  $C_p$  deux fois plus élevée que les caucasiens, car on retrouve dans la population asiatique une prévalence plus élevée du polymorphisme CYP1A2 \*F (164C-A), codant pour une protéine non inducible par la fumée de cigarette<sup>13</sup>. En outre, la  $C_p$  diminue proportionnellement à la masse corporelle, soit en moyenne de 5 % par 10 kg<sup>14</sup>. Finalement, certains processus inflammatoires et infectieux diminuent l'élimination de la clozapine, probablement par l'inhibition de l'activité et de la synthèse du CYP1A2 causée par les cytokines<sup>15</sup>.

La voie métabolique principale de la clozapine (CYP1A2) peut être induite par les hydrocarbures polycycliques aromatiques issus de la combustion du tabac et de la marijuana (et non par la nicotine ou le delta-9 tetrahydrocannabinol). Un fumeur nécessite en moyenne une dose de clozapine beaucoup plus élevée qu'un non-fumeur. Selon la littérature médicale, un minimum de sept cigarettes par jour est nécessaire pour entraîner une induction significative du CYP1A2. Toutefois, il ne semble pas exister de corrélation entre le nombre de cigarettes fumées et l'ampleur de l'induction. Haslemo et coll., dans une étude prospective réalisée sur 73 patients schizophrènes, n'ont noté aucune différence quant au rapport concentration plasmatique/dose entre trois groupes fumant de 7 à 12, de 13 à 19, ou plus de 20 cigarettes par jour ( $p > 0,15$ )<sup>16</sup>. Dans une étude rétrospective des 9 894 échantillons de clozapinémies fournis à l'unité médicale de toxicologie au Royaume-Uni, Rostami-Hodjegan et coll. ont proposé de multiplier par 1,5 (écart donné dans la littérature scientifique de 1,2 à 2,4) la dose moyenne de clozapine chez les fumeurs<sup>14</sup>. L'interdiction stricte de fumer dans les unités de soins psychiatriques du Québec peut avoir un impact clinique majeur chez les patients prenant de la clozapine si aucun ajustement de dose n'est effectué<sup>17</sup>. D'une part, le nombre de fumeurs parmi les schizophrènes est extrêmement important, soit de deux à trois fois celui retrouvé dans la population générale<sup>18</sup>. D'autre part, le fait de cesser abruptement l'usage du tabac peut entraîner une augmentation brusque de la  $C_p$  de la clozapine, laquelle peut entraîner des conséquences potentiellement graves. Skogh et coll. décrivent le cas d'un homme de 35 ans traité avec succès pendant sept ans avec une dose fixe de clozapine (700-725 mg/jour), qui a développé des convulsions tonico-cloniques suivies d'un coma deux semaines après la cessation abrupte de sa consommation de tabac et a nécessité des soins critiques pendant deux jours. Une dose de 425 mg/jour (40 % plus faible) a été ensuite instaurée avec succès<sup>19</sup>. La littérature médicale décrit d'autres cas de convulsions, ainsi que des pneumonies d'aspiration après la cessation de la consommation de tabac<sup>20</sup>. Faber et coll. suggèrent de diminuer la dose de clozapine de 40 % en quatre jours chez les usagers qui arrêtent de fumer vingt cigarettes ou plus par jour<sup>21</sup>. Pour les usagers qui fument de sept à vingt cigarettes quotidiennement, il n'existe pas de données probantes pour guider l'ajustement posologique de clozapine. On suggère une diminution de 25 à 33 % guidée par des dosages plasmatiques de clozapine avant, pendant et après l'arrêt tabagique. Cette approche

devrait être proposée aux médecins sans égard à la thérapie de remplacement de la nicotine.

La clozapine fait l'objet de certaines interactions médicamenteuses importantes (Tableau I). Par exemple, les quinolones (sauf la levofloxacine, la gémifloxacine et la moxifloxacine) et la fluvoxamine, en inhibant fortement le

CYP1A2 lors du premier passage hépatique, peuvent augmenter jusqu'à cinq fois la  $C_p$  de la clozapine en 48 h<sup>22</sup>. Ces combinaisons devraient faire l'objet d'une intervention pharmaceutique et être refusées par le pharmacien qui valide un tel dossier pharmacologique. L'oméprazole, en induisant ce même cytochrome chez les non-fumeurs, peut faire chuter d'environ 50 % la  $C_p$  de clozapine en dix à quatorze

**Tableau I : Interactions médicamenteuses avec la clozapine<sup>24, 25</sup>**

Médicament	Mécanisme/Effet prévu	Commentaires/Recommandations
Caféine	Inhibition compétitive du métabolisme de la clozapine (au niveau du CYP1A2) ↑ $C_p$ clozapine	Un changement dans la consommation <b>de plus d'une tasse</b> de café/jour <i>chez les non fumeurs</i> ou un changement dans la consommation <b>de plus de 3 tasses</b> de café/jour <i>chez les fumeurs</i> peut avoir un impact clinique important.  Un essai a rapporté une diminution moyenne des clozapinémies de 47 % chez des patients ayant cessé la consommation de caféine.
Ciprofloxacine	Inhibition CYP1A2 ↑ $C_p$ clozapine de 30 à 500 %	Utiliser levofloxacine, moxifloxacine ou gemifloxacine. Risque d'interaction aussi possible avec la norfloxacine et l'ofloxacine.
Clarithromycine	Inhibition CYP3A4 ↑ $C_p$ clozapine <i>possible</i>	Données contradictoires quant à l'effet de la clarithromycine sur la pharmacocinétique de la clozapine. Probablement peu pertinent d'un point de vue clinique.
Érythromycine	Inhibition CYP3A4 ↑ $C_p$ clozapine <i>possible</i>	Données contradictoires quant à l'effet de l'érythromycine sur la pharmacocinétique de la clozapine. Probablement peu pertinent d'un point de vue clinique.
Fluoxétine	Inhibition CYP2D6, CYP2C19 et CYP3A4 ↑ $C_p$ clozapine de 40 à 70 %	Un ajustement à la baisse de la dose de clozapine pourrait être nécessaire. Utiliser TDM pour guider la conduite clinique.
Fluvoxamine	Inhibition CYP1A2 ↑ $C_p$ clozapine (5-10 fois par rapport aux valeurs de base)	Un ajustement à la baisse de la dose de clozapine sera nécessaire. Utiliser TDM pour guider la conduite clinique. Monitorer le développement d'effets indésirables qui dépendent de la concentration.
Oméprazole	Induction CYP1A2 ↓ $C_p$ clozapine de 50 %	Éviter chez les non-fumeurs. Suggérer un autre inhibiteur de la pompe à protons, tels l'esoméprazole, le pantoprazole ou le rabéprazole.
Paroxétine	Inhibition CYP2D6 ↑ $C_p$ clozapine de 20 à 40 %	Données contradictoires quant à l'effet de la paroxétine sur la pharmacocinétique de la clozapine. Probablement non significatif cliniquement.
Phénobarbital	Induction CYP1A2, CYP3A4 et UGT ↓ $C_p$ clozapine de 30 à 40 %	Un ajustement à la hausse de la dose de clozapine pourrait être nécessaire. Utiliser TDM pour guider la conduite clinique.
Phénytoïne	Induction CYP1A2, CYP3A4 et UGT ↓ $C_p$ clozapine de 65 à 85 %	Un ajustement à la hausse de la dose de clozapine pourrait être nécessaire. Utiliser TDM pour guider la conduite clinique.
Rifampicine	Induction CYP1A2, CYP3A4 et UGT ↓ $C_p$ clozapine de 80 %	Un ajustement à la hausse de la dose de clozapine pourrait être nécessaire. Utiliser TDM pour guider la conduite clinique.
Tabac (Fumée du tabac/marijuana)	Induction CYP1A2, UGT ↓ $C_p$ clozapine de 33 à 75 % ↑ $C_p$ clozapine de 57 à 72 % à la cessation	Diminuer la dose de 25 à 40 % dès les 4 premiers jours de cessation tabagique ou d'usage abusif de marijuana.
Valproate	↓ ou ↑ $C_p$ clozapine possible	Données contradictoires quant à l'effet du valproate sur la pharmacocinétique de la clozapine. Probablement non significatif cliniquement.

**Légende:**  $C_p$  : concentration plasmatique ; ↓ : diminution ; ↑ : augmentation ; UGT : uridine 5'-diphosphate glucuronotransférases

**Note:** Le lecteur doit se rappeler que l'impact clinique d'une interaction médicamenteuse peut varier d'un sujet à un autre (âge, sexe, pathologies concomitantes, etc.). Certains polymorphismes génétiques peuvent aussi influencer l'effet qu'aura un inducteur ou un inhibiteur enzymatique.

jours, ce qui peut causer une recrudescence des symptômes. Si la prise d'oméprazole est interrompue, il faudra sept jours pour que l'activité du CYP1A2 revienne à son niveau de base<sup>23</sup>. Les autres inhibiteurs de la pompe à protons sont les solutions de remplacement à favoriser pour ces patients.

La clozapine est un médicament fortement antihistaminique, anticholinergique (surtout au niveau périphérique) et antiadrénergique ( $\alpha_1$  et  $\alpha_2$ ), qui doit être titré très lentement afin d'éviter les effets indésirables, tels que la somnolence, l'hypotension, la tachycardie, la constipation, l'hypersalivation et l'incontinence urinaire. Des effets toxiques graves, tels que les convulsions, le délirium, l'arythmie, et l'iléus paralytique peuvent aussi se produire lorsqu'il y a surdose, lors de titration trop rapide ou lors d'interaction médicamenteuse pharmacocinétique.

La pharmacologie de la clozapine est également très complexe<sup>26</sup>. Celle-ci agit sur une multitude de récepteurs, de neurotransmetteurs et de neuropeptides, dont la dopamine, la sérotonine, la substance P, la pompe de recapture de la noradrénaline et le glutamate. Il semble que cet anti-psychothotique affecte la plupart des circuits neuronaux. Pour rajouter à la complexité du phénomène, des polymorphismes génétiques ont été décrits pour la plupart de ces systèmes neurobiologiques<sup>27</sup>. Ceci implique que certaines personnes souffrant de maladie mentale peuvent avoir des allèles codants pour des protéines de transport des neurotransmetteurs inefficaces ou des récepteurs hypersensibles ou insensibles aux médicaments.

Cliniquement, les variations pharmacocinétiques, pharmacodynamiques et pharmacogénétiques décrites ci-dessus entraîneront l'utilisation de doses différentes afin d'atteindre une réponse équivalente chez les patients atteints d'une même maladie. À titre d'exemple, Potkin a observé des concentrations variant de 122 à 5 847 nmol/L chez des patients recevant la même dose de 400 mg par jour<sup>28</sup>. La détermination de la dose adéquate de clozapine pour un patient en particulier peut donc devenir très complexe<sup>9</sup>. En réponse à ce problème clinique est né le concept de concentration référence individuelle (CRI ou *individual reference concentration*). Selon ce principe, il existe une valeur de  $C_p$  optimale pour chaque patient : chaque individu devient ainsi son propre témoin<sup>29</sup>. La clozapine étant l'option de dernier recours pour l'une des populations les plus fortement handicapées de notre société, la détermination de la CRI est cruciale. À titre d'exemple, Ulrich et ses collègues décrivent l'histoire d'une patiente suivie pendant trois ans chez qui, en effectuant des clozapinémies de façon périodique, ils ont réussi à déterminer la  $C_p$  associée au ratio efficacité/innocuité le plus favorable pour elle<sup>30</sup>. La patiente était dans un état stable lorsque la  $C_p$  se situait entre 664 et 2 001 nmol/L ( $n = 23$  prélèvements), mais souffrait de sédation importante lorsque, pour une raison inexpliquée, la  $C_p$  s'élevait à 3 543 nmol/L. Elle a souffert de recrudescence des

symptômes trois fois lorsque la  $C_p$  descendait sous le seuil de 422 nmol/L. Ce rapport de cas illustre bien que, d'un point de vue pratique, il est pertinent d'utiliser la clozapinémie comme indice étiologique pour les patients souffrant de schizophrénie lorsqu'ils sont stables, qu'ils présentent des effets indésirables et lorsqu'ils rechutent.

### **Données sur l'intervalle thérapeutique de concentrations plasmatiques en schizophrénie**

Selon plusieurs auteurs, il existe une corrélation entre la réponse clinique et la  $C_p$  de clozapine lorsque celle-ci est utilisée dans le traitement de la schizophrénie<sup>31-34</sup>. La plupart des études mentionnent qu'une concentration thérapeutique cible  $> 1\,071$  nmol/L est associée à un taux de réponse de 52 à 64 %, contre seulement 22 % lorsque la  $C_p < 1\,071$  nmol/L (Tableau II)<sup>28,35-38</sup>. Il appert toutefois qu'une  $C_p > 1\,542,2$  nmol/L est associée à un taux de réponse plus important, soit de 80 %, mais que la fréquence d'apparition d'effets indésirables s'accroît en parallèle<sup>39,40</sup>. Ainsi, plusieurs effets indésirables de la clozapine sont concentration-dépendants, tels que la sédation, la fatigue, la sialorrhée, la constipation, l'hypotension, la tachycardie, les myoclonies et la confusion<sup>41</sup>. Bien que certains patients puissent démontrer une réponse adéquate à une  $C_p$  inférieure à cette valeur cible de 1 071 nmol/L (tel que l'explique le concept de CRI), le TDM s'avère essentiel pour fixer clairement cette concentration cible individuelle<sup>26,34</sup>. Même si aucune limite supérieure de l'intervalle n'a pu être déterminée à ce jour, il semble qu'une  $C_p > 2\,248$  nmol/L pourrait favoriser le développement d'effets indésirables graves (délirium, convulsions, iléus paralytique, etc)<sup>42,43</sup>. Notons que ces études n'ont jamais inclus le nombre de prises quotidiennes dans leurs analyses.

### **Le TDM avec la clozapine**

Puisque les patients sous clozapine représentent une population très sensible aux recrudescences des symptômes et effets indésirables et qu'ils souffrent d'une pathologie chronique réfractaire à la pharmacothérapie de première ligne, le TDM devient un outil clinique essentiel. Sans l'utilisation du TDM, un essai thérapeutique valable doit durer de trois à six mois au minimum selon le fabricant. En utilisant le TDM, on pourra atteindre la concentration cible plus rapidement que si la clozapine était prescrite de façon empirique. La littérature médicale suggère que le délai nécessaire pour obtenir une réponse clinique peut être réduit de façon très considérable avec l'utilisation du TDM, ce qui pourrait diminuer la durée d'hospitalisation. Nous ne disposons toutefois pas de données prospectives à ce sujet<sup>10,44,45</sup>.

De toute évidence, si l'on se réfère au profil pharmacocinétique et pharmacodynamique décrit précédemment, la clozapine est un médicament dont la prescription optimale peut s'avérer difficile. Une complexité supplémentaire réside dans le fait que la clozapine et son métabolite

**Tableau II : Description des études de TDM avec la clozapine en schizophrénie**

Étude (liste non exhaustive)	Nombre de patients schizophrènes	Durée (semaines)	Concentration de la substance mère (nmol/L) 12 h post-dose	Taux de réponse clinique
Perry <sup>37</sup>	29	6	> 1071	64 %
Perry (données révisées) <sup>37a</sup>	29	6	> 1530	80 %
Hasegawa <sup>35</sup>	59	24	> 1132	52 %
Potkin <sup>28</sup>	58	4	> 1285	60 %
Kronig <sup>36</sup>	45	6	> 1071	55 %
Spina <sup>38</sup>	45	12	> 1071	62 %

a. Données révisées : Utilisation des échelles SAPS (*Scale for the Assessment of Positive Symptoms*) et SANS (*Scale for the Assessment of Negative Symptoms*) au lieu de l'échelle BPRS (*Brief Psychiatric Rating Scale*).

principal, la norclozapine, possèdent des effets pharmacologiques distincts. À titre d'exemple, la norclozapine serait plus sédatrice et entraînerait plus d'effets métaboliques que la substance mère<sup>46</sup>.

Ces dichotomies pharmacologiques entre la substance mère et son métabolite peuvent être utilisées cliniquement pour le bien-être du patient. Par exemple, en combinant la clozapine avec la fluvoxamine, un puissant inhibiteur du CYP1A2, on observera une augmentation (de 5 à 10 fois) de la Cp de la clozapine et une diminution de la Cp de la norclozapine. En bloquant ainsi la voie métabolique principale de la clozapine avec la fluvoxamine, on pourrait théoriquement réduire les effets indésirables métaboliques, tels que le gain de poids, l'hyperglycémie et l'hypertriglycéridémie. Le TDM est un outil clinique essentiel pour bien expliciter cette interaction médicamenteuse afin qu'elle ne cause pas d'effets indésirables.

En termes pratiques, les prises de sang doivent être effectuées dans deux tubes rouges sans gel ni agent de conservation à 12 heures post-dose. Ils doivent être conservés au réfrigérateur et acheminés au laboratoire de manière à ne pas interrompre la chaîne de réfrigération. Il y aura des variations de 20 à 25 % dans la clozapinémie si la dose est donnée entièrement au coucher ou divisée en plusieurs prises par jours.

### Les avantages du TDM avec la clozapine

Le TDM se veut un complément à l'évaluation par le médecin de la réponse clinique et de la présence d'effets indésirables<sup>45</sup>. Pour le pharmacien, le TDM de la clozapine lui permettra de :

- Vérifier l'observance d'un patient présentant des signes de décompensation, car l'inobservance du traitement pharmacologique chez les schizophrènes constitue un problème clinique sérieux<sup>47</sup>;
- Comprendre pourquoi un patient ne répond pas ou développe des effets indésirables à une dose usuellement recommandée par la monographie;

- Déterminer la Cp la plus appropriée pour chaque patient (c.-à-d. le concept de CRI) lorsque le patient a atteint une stabilité optimale;
- Monitorer la clozapinémie lors d'interactions médicamenteuses, au début ou à l'arrêt de la consommation des produits du tabac ou de la marijuana, ainsi que lors des variations dans la consommation de caféine<sup>48,49</sup>;
- Assurer que le changement d'une marque commerciale à une autre n'entraîne pas de variations pharmacocinétiques importantes lorsque de grandes populations sont affectées ou dans un cadre de recherche<sup>50,51</sup>.

### Conclusion

La schizophrénie est une affection neuro-psychiatrique des plus invalidantes. Décrite par certains comme le cancer de l'âme, on estime qu'elle est associée à des coûts sociaux directs et indirects énormes. Pour les patients atteints de cette maladie, la clozapine constitue un traitement de dernier recours, qui peut s'avérer miraculeux.

La clozapine remplit les critères de Preskorn, lesquels décrivent les caractéristiques qu'un médicament doit avoir pour justifier l'utilisation de TDM : variabilité interindividuelle importante sur le plan du métabolisme, mécanisme d'action complexe, index thérapeutique étroit, latence dans le début d'action et présence d'effets indésirables importants<sup>41</sup>.

En 2008, le suivi systématique des clozapinémies est une recommandation clinique essentielle ayant un niveau de preuve très élevé selon les lignes directrices du groupe d'experts mondiaux *Arbeitsgemeinschaft für Neuropsychopharmakologie und Pharmakopsychiatrie* (AGNP-TDM)<sup>52</sup>.

Afin d'améliorer la qualité de vie de nos patients schizophrènes, tout traitement de clozapine devrait être accompagné d'un dosage plasmatique lorsque la dose atteint 200 mg par jour. La concentration cible minimale devrait être de 1071 nmol/L 12 heures post-dose. Nous encourageons la titration lente de cette molécule afin d'éviter les effets indésirables. Étant donné le coût négligeable d'une

clozapinémie (20 \$ à l'Hôpital Louis-H. Lafontaine), cette approche permettra d'optimiser l'efficacité et l'innocuité de cette molécule<sup>28,31-33,37</sup>. Nous pressons les chefs de départements de pharmacie du Québec d'œuvrer de concert avec leur directeur des services diagnostics afin de bâtir des couloirs de services entre les centres ultra-spécialisés et les hôpitaux régionaux qui offriront des résultats d'analyses en 72 heures. Toutefois, l'interprétation de ces analyses requiert une connaissance appropriée et judicieuse de leurs applications et de leurs limites. Les pharmaciens du Québec devront intégrer leur expertise en monitoring thérapeutique des médicaments dans le suivi des patients prenant de la clozapine. Les pharmaciens œuvrant en centres hospitaliers ultra-spécialisés seront des joueurs clés dans l'amarrage de ce projet d'envergure et dans la transmission du savoir.

Pour toute correspondance :  
Benoît Rouleau  
Département de pharmacie  
Hôpital Louis-H. Lafontaine  
7401, rue Hochelaga  
Montréal (Québec) H1N 3M5  
Téléphone : 514 251-4000, poste 3094  
Télécopieur : 514 251-4077  
Courriel : rouleauben@yahoo.com

## Abstract

**Objective:** To discuss current knowledge with respect to the correlation between plasma concentrations and clinical response of clozapine and to discuss the relevance of taking plasma levels of clozapine in a clinical context.

**Data source:** A literature search spanning the period January 1980–January 2007 was done with the Pubmed and EmBase databases, using the following key words: clozapine, schizophrenia, dose-response relationship, drug monitoring, pharmacokinetics, metabolism.

**Data Analysis:** For patients with schizophrenia, clozapine is often used as a last resort treatment. The scientific literature shows that therapeutic drug monitoring of this psychotrope results in an improved response rate, that it minimizes side effects, and that it decreases the risk of relapse. There is large inter-individual variability with respect to the metabolism of this antipsychotic. For example, in patients receiving a daily dose of 400 mg, concentrations varying from 122 to 5847 nmole/L have been observed. There exists a correlation between clinical response and the plasma concentration of clozapine for the treatment of schizophrenia. Most studies state that a target plasma concentration of > 1071 nmole/L is associated with a response rate ranging from 52 to 64%, as opposed to only 22% when the plasma concentration is < 1071 nmole/L.

**Conclusion:** In order to improve the quality of life of patients with schizophrenia, any treatment with clozapine should be accompanied with a plasma level when the dose reaches 200 mg daily. The minimal target concentration should be 1071 nmol/L 12 hours post-dose. Considering the negligible cost of a clozapine level (\$20), this approach allows the optimization of safety and efficacy of this molecule.

**Key Words:** clozapine, schizophrenia, dose-response relationship, therapeutic drug monitoring, pharmacokinetics, metabolism.

## Références

1. Keefe RS, Bilder RM, Harvey PD, Davis SM, Palmer BW, Gold JM et coll. Baseline neurocognitive deficits in the CATIE schizophrenia trial. *Neuropsychopharmacology* 2006;31:2033-46.
2. Meltzer HY, Alphas L, Green AI, Altamura AC, Anand R, Bertoldi A et coll. Clozapine treatment for suicidality in schizophrenia: International Suicide Prevention Trial (InterSePT). *Arch Gen Psychiatry* 2003;60:82-91.
3. Kane J, Honigfeld G, Singer J, Meltzer H Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic. A double-blind comparison with chlorpromazine. *Arch Gen Psychiatry* 1988;45:789-96.
4. Lewis SW, Barnes TR, Davies L, Murray RM, Dunn G, Hayhurst KP et coll. Randomized controlled trial of effect of prescription of clozapine versus other second-generation antipsychotic drugs in resistant schizophrenia. *Schizophr Bull* 2006;32:715-23.
5. McEvoy JP, Lieberman JA, Stroup TS, Davis SM, Meltzer HY, Rosenheck RA et coll. Effectiveness of clozapine versus olanzapine, quetiapine, and risperidone in patients with chronic schizophrenia who did not respond to prior atypical antipsychotic treatment. *Am J Psychiatry* 2006;163:600-10.
6. Buckley P, Miller A, Olsen J, Garver D, Miller DD, Csernansky J When symptoms persist: clozapine augmentation strategies. *Schizophr Bull* 2001;27:615-28.
7. Miller AL, Crismon ML, Rush AJ, Chiles J, Kashner TM, Toprac M et coll. The Texas medication algorithm project: clinical results for schizophrenia. *Schizophr Bull* 2004;30:627-47.
8. Hiemke C, Dragicevic A, Grunder G, Hatter S, Sachse J, Vemalaken I et coll. Therapeutic monitoring of new antipsychotic drugs. *Ther Drug Monit* 2004;26:156-60.
9. Khan AY, Preskorn SH Examining concentration-dependent toxicity of clozapine: role of therapeutic drug monitoring. *J Psychiatr Pract* 2005;11:289-301.
10. Perry PJ, Bever KA, Arndt S, Combs MD Relationship between patient variables and plasma clozapine concentrations: a dosing nomogram. *Biol Psychiatry* 1998;44:733-8.
11. de Leon J: Atypical antipsychotic dosing the effect of smoking and caffeine. *Psychiatr Serv* 2004;55:491-3.
12. Aichhorn W, Whitworth AB, Weiss EM, Marksteiner J Second-generation antipsychotics: is there evidence for sex differences in pharmacokinetic and adverse effect profiles? *Drug Saf* 2006;29:587-98.
13. Ng CH, Chong SA, Lambert T, Fan A, Hackett LP, Mahendran R et coll. An inter-ethnic comparison study of clozapine dosage, clinical response and plasma levels. *Int Clin Psychopharmacol* 2005;20:163-8.
14. Rostami-Hodjegan A, Amin AM, Spencer EP, Lennard MS, Tucker GT, Flanagan RJ Influence of dose, cigarette smoking, age, sex, and metabolic activity on plasma clozapine concentrations: a predictive model and nomograms to aid clozapine dose adjustment and to assess compliance in individual patients. *J Clin Psychopharmacol* 2004;24:70-8.
15. Haack MJ, Bak ML, Beurskens R, Maes M, Stolk LM, Delespaul PA Toxic rise of clozapine plasma concentrations in relation to inflammation. *Eur Neuropsychopharmacol* 2003;13:381-5.
16. Haslemo T, Eikeseth PH, Tanum L, Molden E, Refsum H The effect of variable cigarette consumption on the interaction with clozapine and olanzapine. *Eur J Clin Pharmacol* 2006;62:1049-53.
17. Bozikas VP, Papakosta M, Niopas I, Karavatos A, Mirtsou-Fidani V Smoking impact on CYP1A2 activity in a group of patients with schizophrenia. *Eur Neuropsychopharmacol* 2004;14:39-44.
18. el-Guebaly N, Hodgins DC Schizophrenia and substance abuse: prevalence issues. *Can J Psychiatry* 1992;37:704-10.
19. Skogh E, Bengtsson F, Nordin C Could discontinuing smoking be hazardous for patients administered clozapine medication? A case report. *Ther Drug Monit* 1999;21:580-2.
20. McCarthy RH Seizures following smoking cessation in a clozapine responder. *Pharmacopsychiatry* 1994;27:210-1.
21. Faber MS, Fuhr U Time response of cytochrome P450 1A2 activity on cessation of heavy smoking. *Clin Pharmacol Ther* 2004;76:178-84.
22. Sambhi RS, Puri R, Jones G Interaction of clozapine and ciprofloxacin: a case report. *Eur J Clin Pharmacol* 2007;63:895-6.
23. Cozza KL, Armstrong SC, Oesterheld JR: Psychiatry. in *Drug interaction principles for medical practice. Concise guide to*. Washington DC American Psychiatric Publishing Inc 2003, 362-4.
24. de Leon J, Armstrong SC, Cozza KL The dosing of atypical antipsychotics. *Psychosomatics* 2005;46:262-73.
25. Spina E, de Leon J Metabolic drug interactions with newer antipsychotics: a comparative review. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2007;100:4-22.
26. Nordstrom AL, Farde L, Nyberg S, Karlsson P, Halldin C, Sedvall G D1, D2, and 5-HT2 receptor occupancy in relation to clozapine serum concentration: a PET study of schizophrenic patients. *Am J Psychiatry* 1995;152:1444-9.
27. Mancama D, Arranz MJ, Kerwin RW Genetic predictors of therapeutic response to clozapine: current status of research. *CNS Drugs* 2002;16:317-24.
28. Potkin SG, Bera R, Gulasekaram B, Costa J, Hayes S, Jin Y et coll. Plasma clozapine concentrations predict clinical response in treatment-resistant schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 1994;55 Suppl B:133-6.
29. Bengtsson F Therapeutic drug monitoring of psychotropic drugs. TDM "nouveau". *Ther Drug Monit* 2004;26:145-51.
30. Ulrich S, Wolf R, Staedt J Serum level of clozapine and relapse. *Ther Drug Monit* 2003;25:252-5.
31. Bell R, McLaren A, Galanos J, Copolov D The clinical use of plasma clozapine levels. *Aust N Z J Psychiatry* 1998;32:567-74.
32. Liu HC, Chang WH, Wei FC, Lin SK, Lin SK, Jann MW Monitoring of plasma clozapine levels and its metabolites in refractory schizophrenic patients. *Ther Drug Monit* 1996;18:200-7.
33. Miller DD The clinical use of clozapine plasma concentrations in the management of treatment-refractory schizophrenia. *Ann Clin Psychiatry* 1996;8:99-109.
34. VanderZwaag C, McGee M, McEvoy JP, Freudenreich O, Wilson WH, Cooper TB Response of patients with treatment-refractory schizophrenia to clozapine within three serum level ranges. *Am J Psychiatry* 1996;153:1579-84.
35. Hasegawa M, Gutierrez-Esteinou R, Way L, Meltzer HY Relationship between clinical efficacy and clozapine concentrations in plasma in schizophrenia: effect of smoking. *J Clin Psychopharmacol* 1993;13:383-90.
36. Kronig MH, Munne RA, Szymanski S, Safferman AZ, Pollack S, Cooper T et coll. Plasma clozapine levels and clinical response for treatment-refractory schizophrenic patients. *Am J Psychiatry* 1995;152:179-82.
37. Perry PJ, Miller DD, Arndt SV, Cadoret RJ Clozapine and nortclozapine plasma concentrations and clinical response of treatment-refractory schizophrenic patients. *Am J Psychiatry* 1991;148:231-5.
38. Spina E, Avenoso A, Facciola G, Scordo MG, Ancione M, Madia AG et coll. Relationship between plasma concentrations of clozapine and nortclozapine and therapeutic response in patients with schizophrenia resistant to conventional neuroleptics. *Psychopharmacology (Berl)* 2000;148:83-9.
39. Perry PJ The clinical utility of clozapine plasma concentrations. in Marder S, Davis J (eds): *The clinical use of neuroleptic plasma levels*. Washington DC: American Psychiatric Association Press 1993.
40. Perry PJ Neuroleptic plasma concentrations: An estimate of their sensitivity and specificity as predictors of response. in Marder S, Davis J (eds): *The clinical use of neuroleptic plasma levels*. Washington DC: American Psychiatric Association Press 1993.
41. Preskorn SH Comments on the role of therapeutic drug monitoring for clozapine. *J Psychiatr Pract* 2005;11:340-3.
42. Olesen OV, Thomsen K, Jensen PN, Wulff CH, Rasmussen NA, Refshammer C et coll. Clozapine serum levels and side effects during steady state treatment of schizophrenic patients: a cross-sectional study. *Psychopharmacology (Berl)* 1995;117:371-8.
43. Ulrich S, Baumann B, Wolf R, Lehmann D, Peters B, Bogerts B et coll. Therapeutic drug monitoring of clozapine and relapse—a retrospective study of routine clinical data. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2003;41:3-13.
44. Olesen OV: Therapeutic drug monitoring of clozapine treatment. Therapeutic threshold value for serum clozapine concentrations. *Clin Pharmacokinet*. 1998;34:497-502.
45. Perry PJ: Therapeutic drug monitoring of atypical antipsychotics. Is it of potential clinical value. *CNS Drugs*. 2000;13:167-71.
46. Lu ML, Lane HY, Lin SK, Chen KP, Chang WH: Adjunctive fluvoxamine inhibits clozapine-related weight gain and metabolic disturbances. *J Clin Psychiatry*. 2004;65:766-71.
47. Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, Swartz MS, Rosenheck RA, Perkins DO et coll.: Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N Engl J Med*. 2005;353:1209-23.
48. Meyer JM: Individual changes in clozapine levels after smoking cessation: results and a predictive model. *J Clin Psychopharmacol*. 2001;21:569-74.
49. Raaska K, Raitasuo V, Laitila J, Neuvonen PJ: Effect of caffeine-containing versus decaffeinated coffee on serum clozapine concentrations in hospitalised patients. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2004;94:13-8.
50. Kluznik JC, Walbek NH, Farnsworth MG, Melstrom K Clinical effects of a randomized switch of patients from clozaril to generic clozapine. *J Clin Psychiatry* 2001;62 Suppl 5:14-7; discussion 23-4.
51. Lam YW, Ereshefsky L, Toney GB, Gonzales C Branded versus generic clozapine: bioavailability comparison and interchangeability issues. *J Clin Psychiatry* 2001;62 Suppl 5:18-22; discussion 3-4.
52. Baumann P, Hiemke C, Ulrich S, Eckermann G, Gaertner I, Gerlach M et coll. The AGNP-TDM expert group consensus guidelines: therapeutic drug monitoring in psychiatry. *Pharmacopsychiatry* 2004;37:243-65.

## Pharmacocinétique du mofétilmycophénolate en greffe hématopoïétique : étude d'un cas pédiatrique

Roxane Therrien, Tania Sastre

### Résumé

**Objectif :** Connaître les particularités de la pharmacocinétique du mycophénolate mofétil en greffe hématopoïétique à l'aide d'un cas clinique.

**Résumé du cas :** Patiente de onze ans ayant reçu du mycophénolate mofétil comme immunosuppresseur à la suite de deux greffes hématopoïétiques en raison d'une neurotoxicité à la cyclosporine et d'une insuffisance rénale au tacrolimus. De nombreux dosages de creux sériques ont été effectués chez cette patiente, mais une seule aire sous la courbe a été calculée. Il a été très difficile d'obtenir des niveaux thérapeutiques de mofétilmycophénolate malgré les doses très élevées qui lui ont été administrées. La patiente a développé une maladie du greffon contre l'hôte digestive, cutanée et hépatique chronique.

**Discussion :** La pharmacocinétique du mofétilmycophénolate est bien connue en greffe rénale. En greffe hématopoïétique, son utilisation est beaucoup plus récente et sa pharmacocinétique peu connue. À la lumière des données actuelles, il semble que son temps de demi-vie serait plus court, qu'il n'y aurait pas de recirculation entérohépatique et que sa biodisponibilité varierait beaucoup chez les patients ayant subi une greffe hématopoïétique par rapport aux patients ayant eu une greffe rénale.

**Conclusion :** La pharmacocinétique du mycophénolate mofétil en greffe rénale ne peut être extrapolée à la pharmacocinétique en greffe hématopoïétique. Beaucoup de questions demeurent quant aux valeurs visées, au meilleur analysat, au moment opportun pour doser le produit ainsi qu'à la relation entre l'efficacité et les effets indésirables.

**Mots clés :** mycophénolate mofétil, mofétilmycophénolate, acide mycophénolique, pharmacocinétique, greffe hématopoïétique, greffe de moelle, pédiatrie

### Introduction

Le mycophénolate mofétil (MMF) est un immunosuppresseur utilisé principalement dans les cas de greffe d'organes solides (GOS), plus particulièrement de greffes rénales (GR), où il est devenu un traitement standard depuis une dizaine d'années<sup>1</sup>. En raison de son succès dans les cas de GOS, on a tenté d'utiliser le MMF pour les greffes

hématopoïétiques (GH) en prévention du rejet du greffon et de la maladie du greffon contre l'hôte (GVH)<sup>1-4</sup>. Par contre, peu de données pharmacocinétiques sont disponibles quant à son utilisation dans ce contexte.

### Présentation du cas

Nous décrivons ici le cas de la première patiente du CHU Sainte-Justine à avoir reçu du MMF comme immunosuppresseur à la suite d'une GH.

On a diagnostiqué, chez une patiente, une leucémie aiguë lymphoblastique à l'âge de sept ans. Elle a été traitée selon le protocole Boston 1995. En raison d'une rechute, trois ans et demi après la fin de ses traitements, elle a reçu une greffe d'un sang de cordon non apparenté 4/6 après une mise en rémission avec une induction du protocole Boston 2000. La prophylaxie initiale de GVH était constituée de cyclosporine, de globuline antithymocytaire de lapin (ATG) et de corticostéroïdes. Elle a développé, sous l'effet de la cyclosporine, de la somnolence et de la confusion. La cyclosporine a donc été remplacée par le tacrolimus. La patiente a ensuite fait une insuffisance rénale (IR) aiguë secondaire à ce médicament. Ce dernier a été interrompu et remplacé par le MMF. Quatre mois après sa première greffe, la patiente a reçu une deuxième greffe de sang de cordon non apparentée 5/6 en raison d'un rejet de sa première greffe. Cette fois-ci, sa prophylaxie initiale de GVH était constituée de MMF, de méthotrexate, de globuline antithymocytaire de cheval (ATGAM) et de corticostéroïdes. Au jour 45 après sa deuxième greffe, la patiente a développé une GVH cutanée, hépatique et intestinale. Elle a d'abord été traitée avec des corticostéroïdes puis de l'infliximab à cause d'une réponse sous-optimale au niveau digestif. En raison d'un contrôle toujours insatisfaisant de la GVH, l'administration de rituximab et de budésonide oral ont été entrepris quatre mois après la seconde greffe. Avec ces traitements, on est parvenu à contrôler la GVH, mais dix mois après la seconde greffe, la patiente a eu une exacerbation de sa GVH intestinale, probablement secon-

---

*Roxane Therrien, B.Pharm., M.Sc., est pharmacienne au Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine*

*Tania Sastre est étudiante de deuxième année au baccalauréat en pharmacie à la Faculté de pharmacie de l'Université de Montréal*

daire à une infection à rotavirus. Un traitement hebdomadaire au daclizumab a donc été instauré. En tout, la patiente a reçu du budésonide pendant douze mois et pendant vingt-cinq mois, du daclizumab.

Des niveaux sous-thérapeutiques de MMF ont été mis en cause dans l'apparition de la GVH. Malgré des dosages fréquents du creux sérique (Cmax) et des augmentations substantielles des doses, le Cmax se maintenait bas. Un total de 99 dosages de Cmax ont été effectués durant une période de vingt-six mois, soit près d'un dosage par semaine. Les doses de MMF prises par la patiente variaient entre 1 000 mg à 8 000 mg par jour, et les Cmax obtenus lors de dosages oscillaient entre 0 et 25,5 µg/ml (valeur visée = 1,3 à 3,5 µg/ml). Le Cmax médian était de 2,4 µg/ml et le Cmax moyen, de 1,7 µg/ml. Sur ces 99 dosages, 40 avaient une valeur = 1 µg/ml, dont 20 étaient à 0 µg/ml et 4 valeurs étaient, étonnamment, = 10 µg/ml. Près de deux ans après le début de la prise de MMF, on a calculé une première aire sous la courbe (ASC) lorsque la patiente prenait une dose de 2 000 mg par la bouche, deux fois par jour. Le résultat obtenu pour une ASC<sub>0-12h</sub> était de 33,4 µg.h/ml (valeur visée = 30 à 60 µg.h/ml).

## Analyse

### Mécanisme d'action

Le MMF est un inhibiteur sélectif, non compétitif et réversible de l'inosine monophosphatase déshydrogénase de type II (IMPDH)<sup>1,3,5-7</sup>. Cette enzyme est nécessaire à la synthèse *de novo* des purines. La prolifération des lymphocytes B et T est largement dépendante de cette voie, contrairement aux autres cellules qui peuvent utiliser la voie de sauvetage de la guanosine<sup>1,3,5-7</sup>.

### Métabolisme

Le MMF est une prodrogue qui a été développée en raison de la faible biodisponibilité de sa forme active, l'acide

mycophénolique (AMP)<sup>1,3,7,9</sup>. Après son absorption, le MMF est hydrolysé rapidement et extensivement en AMP (95 %) par les estérases du sang, de l'intestin, du foie et des tissus<sup>1,5,7,9</sup>. L'AMP est ensuite glucuronidé dans les intestins, le foie et les reins en acide mycophénolique glucuronide (AMPG), un métabolite majeur mais inactif<sup>7,8</sup>. Il est aussi transformé en trois autres métabolites mineurs, dont le principal est l'AMP acylglucuronide, actif *in vitro*<sup>1,5,7,8</sup>.

Chez des individus sains, la recirculation entérohépatique compte pour 40 % (10 à 60 %) de l'ASC totale de l'AMP<sup>1,5,7</sup>. Après son excrétion dans la bile, l'AMPG est reconverti en AMP par les β-glucuronidases produites par la flore gastro-intestinale normale, et l'AMP ainsi reformé est réabsorbé dans la circulation systémique<sup>1,5,8</sup>. La recirculation entérohépatique produit un second pic de 6 à 12 heures postdose<sup>1,5,7,10</sup>.

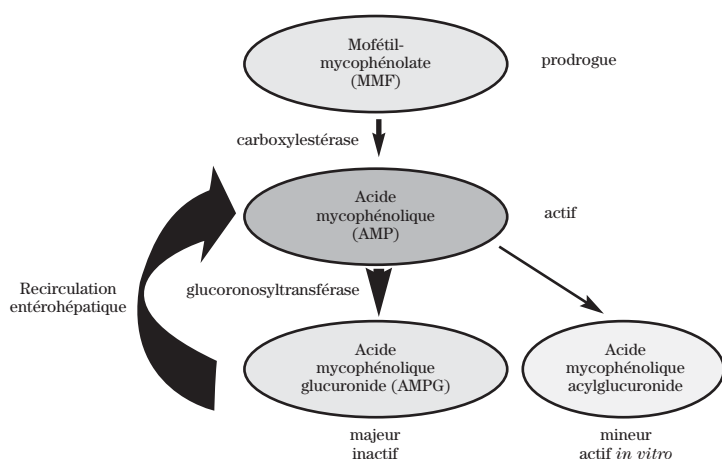
Par contre, plusieurs études n'arrivent pas à mettre en évidence de pic secondaire chez les patients ayant subi une GH<sup>3,11</sup>. On croit que la recirculation entérohépatique est absente chez la majorité d'entre eux en raison d'une intégrité altérée de la flore et des muqueuses gastro-intestinales à la suite des traitements agressifs de chimiothérapie et de radiothérapie, de l'utilisation d'antibiotiques à large spectre et de l'utilisation concomitante de cyclosporine<sup>3,5,11</sup>.

### Absorption

L'absorption est rapide, le Cmax est atteint une heure après la prise d'une dose orale<sup>1,7</sup>. La biodisponibilité orale du MMF a été déterminée à 94 % par une étude sur 12 volontaires en bonne santé, âgés de 20 à 45 ans<sup>10</sup>. S'appuyant sur ces données, la compagnie a recommandé de maintenir un ratio 1 : 1 entre la forme orale (PO) et la forme intraveineuse (IV)<sup>5</sup>. La prise de nourriture en même temps que l'administration de MMF retarde l'absorption de celui-ci et cause une diminution de 25 % du Cmax mais n'a aucun impact sur l'ASC<sup>12</sup>.

Jacobson et ses collaborateurs ont étudié la biodisponibilité orale du MMF chez des patients adultes ayant reçu une GH associée à un régime non myéloablatif. Pour chaque patient, l'ASC IV a été comparée à l'ASC PO. La biodisponibilité moyenne était de 72,3 % mais variait de 20,5 % à 172 %, ce qui donnait un ratio de variabilité allant de un à huit entre les patients. Vingt-huit pour cent des patients avaient une biodisponibilité = à 50 %. Près de 80 % des patients avaient une ASC<sub>0-12h</sub> < 30 µg.h/ml pour la forme orale, et l'ASC était faible aussi pour la forme IV, ce qui laisse croire qu'il ne s'agit pas seulement d'un problème de biodisponibilité mais aussi d'un métabolisme différent chez les patients ayant subi une GH. Le ratio 1 : 1 n'est donc pas adéquat pour les patients ayant eu une GH, et le passage à la voie orale devrait être étroitement monitoré<sup>5</sup>. Une autre étude en GH allogénique apparentée avec régime myéloablatif a montré une biodisponibilité médiane de 63 % avec un écart de 13 à 161 % chez 31 patients adultes<sup>3</sup>.

**Figure I : Métabolisme du MMF**



## Distribution

L'AMP est fortement lié à l'albumine (97 à 99 %) <sup>1,2,7,9</sup>. *In vitro*, il a été démontré que la suppression de la prolifération lymphocytaire est hautement dépendante de la concentration libre d'AMP <sup>8</sup>. Une hypoalbuminémie  $\leq 31$  g/l entraîne une augmentation de l'AMP libre chez des patients ayant subi une GR <sup>7,8,13</sup>. L'AMPG est lui aussi fortement lié à l'albumine (82 %) et peut déplacer l'AMP de l'albumine à de fortes concentrations, ce qui peut survenir lors d'une IR <sup>7,8</sup>. La diminution de l'albumine, l'augmentation de la concentration d'AMPG, une concentration élevée de salicylates, une hyperbilirubinémie, l'urémie et un pH abaissé peuvent tous contribuer significativement à augmenter la fraction libre de l'AMP <sup>7</sup>.

## Excrétion

Chez les volontaires sains, l'AMPG est excrété à 93 % inchangé dans l'urine et à 6 % dans les fèces <sup>7,8</sup>. La demi-vie du MMF a été déterminée à 17 heures chez 12 volontaires sains lors d'une administration par voie orale et intraveineuse <sup>10</sup>. Chez les greffés rénaux, la demi-vie du MMF est en moyenne de 11 heures, mais peut aller jusqu'à 16 à 18 heures <sup>1</sup>. Chez les patients ayant subi une GH, la demi-vie du MMF administré par voie orale ou intraveineuse serait beaucoup plus courte et a été estimée en moyenne entre 1,5 et 3 heures avec une variation de 0,62 à 7,9 heures <sup>2,4</sup>. Cette différence pourrait être attribuable à l'absence de recirculation entérohépatique.

## Effets indésirables

Les effets indésirables les plus importants du MMF sont les effets gastro-intestinaux, qui sont une cause importante de l'arrêt du médicament <sup>1</sup>. La diarrhée est la manifestation la plus fréquente et aussi la manifestation principale d'une GVH intestinale, comme chez notre patiente, ce qui peut brouiller le diagnostic. Parmi les patients ayant subi une GR, 12,7 % à 32,5 % souffraient de diarrhée un an après la greffe, alors qu'ils prenaient une dose quotidienne de MMF de 2 g, et 15,6 % à 37,3 % de ceux qui prenaient une dose de 3 g en étaient aussi atteints <sup>14</sup>. Les céphalées, l'hypertension (28-32 %), l'œdème périphérique (28 %) sont aussi des effets fréquents. L'anémie et la leucopénie surviennent dans 23 à 46 % des cas <sup>2,12</sup>.

## Posologie

Par le passé, on a toujours utilisé d'emblée une dose standard de MMF de 1 g PO BID pour l'adulte ayant eu une GR <sup>17</sup>. Cette dose a été choisie parce que les études sur les GR avaient démontré qu'une dose de 1,5 g BID ne diminuait pas le taux de rejet mais augmentait la toxicité GI et le taux d'infection au cytomegalovirus (CMV) <sup>1</sup>. La dose de départ recommandée pour les enfants ayant eu une GR est de 600 mg/m<sup>2</sup>/dose BID, mais des doses plus élevées sont souvent requises pour les enfants plus jeunes <sup>6,7</sup>. La dose habituelle pour les cas de GH est de 15 mg/kg/dose q12 h IV ou

PO pour l'adulte et l'enfant <sup>1</sup>. Si notre patiente a reçu une dose aussi élevée de MMF, soit 100 mg/kg/dose PO BID, c'est en raison d'une GVH que l'on croyait incontrôlée.

Dans les cas de GH, une étude a évalué trois doses orales différentes, soit 15 mg/kg/dose aux q12 h, aux q8 h ou aux q6 h. C'est l'administration toutes les huit heures qui a permis d'atteindre les mêmes concentrations visées d'ASC que pour les cas de GR. On n'a pas noté d'augmentation des diarrhées avec l'augmentation de la dose. Parmi tous les patients, un seul a développé une toxicité gastro-intestinale ayant nécessité une restriction de la dose, qu'il recevait toutes les six heures. Par la suite, ce patient a développé une GVH intestinale grave <sup>3</sup>. Ce cas montre que l'intervalle d'administration pourrait être plus court pour les patients ayant eu une GH et qu'il peut y avoir une confusion entre la toxicité du médicament et une GVH intestinale <sup>3</sup>.

## Suivi pharmacothérapeutique

La relation entre l'exposition à l'AMP et les résultats cliniques, comme le rejet aigu, a été rigoureusement établie dans les cas de GR <sup>1,6,7</sup>. Cependant, il existe une grande variabilité entre les patients (valeur de l'ASC variant dans un rapport de 1 à 10) quant à l'exposition à l'AMP, à l'augmentation de la durée d'exposition à l'AMP (jusqu'à 50 % quelques mois postgreffe) ainsi qu'aux interactions médicamenteuses qui influencent la pharmacocinétique <sup>1,6,7</sup>. C'est pourquoi l'utilisation d'une dose unique pour tous les patients est remise en question et qu'un suivi pharmacothérapeutique semble être nécessaire pour optimiser l'efficacité du MMF <sup>1,6,7</sup>.

Il existe deux façons de doser l'exposition à l'AMP, soit avec le Cmin soit avec l'ASC. En général, le dosage est fait pour l'AMP total mais peut aussi être fait pour l'AMP libre, que ce soit pour le Cmin ou l'ASC. Dans les cas où les patients sont dans un état critique (ex : dysfonction multiorganique), une mesure de l'AMP libre est préférable <sup>13</sup>. Dans les cas de GR, il a été démontré que, pour des patients sous cyclosporine pendant les 30 premiers jours suivant la greffe, 79 % de ceux qui avaient une ASC  $< 30$  µg·h/ml subissaient un rejet et qu'aucune diminution supplémentaire du taux de rejet n'était observée lorsque l'ASC était  $> 60$  µg·h/ml <sup>6</sup>. C'est pourquoi les valeurs visées ASC pour les cas de GR sont de 30 à 60 µg·h/ml pour l'AMP total. Les valeurs de Cmin d'AMP total sont de 1,3 à 3,5 µg/ml pour les patients sous cyclosporine et de 1,7 à 4,0 µg/ml pour les patients sous tacrolimus <sup>1,2,6,8</sup>. Les valeurs visées sont les mêmes chez l'adulte que chez l'enfant. Il est possible de doser les métabolites, mais aucune valeur de référence n'est disponible à ce jour <sup>6</sup>. L'ASC est la méthode la plus prédictive du taux de rejet mais nécessite de multiples prélèvements, et il est difficile de l'utiliser pour le suivi des patients externes <sup>6,15</sup>.

En général, pour les patients ayant eu une GH, les valeurs de dosages obtenues pour la même dose prise par un

patient ayant subi une GR sont en-deçà des valeurs recommandées, et ce, même lors de l'administration intraveineuse<sup>4,7,9,11</sup>. Pour une même dose de MMF, l'exposition au MPA serait 50 % plus faible chez les patients ayant reçu une GH<sup>4</sup>.

Le moment opportun pour doser le MMF ainsi que l'intervalle entre les dosages ne sont pas clairement établis, même pour les cas de GR. Certains experts recommandent des dosages plus rapprochés au début (J3, J7, entre J10-14 et entre J21-28) en raison de l'importance de l'immunosuppression immédiate ou au J7, J14, J30 et J60 et de ne faire des dosages par la suite que si des changements importants surviennent (changement d'immunosuppression, infection, rejet, IR, présence d'effets indésirables)<sup>6,12</sup>. D'autres recommandent un seul dosage en postgreffe immédiat (J7) puis un 2<sup>e</sup> dosage vers le 5<sup>e</sup>-6<sup>e</sup> mois en raison des changements qui surviennent avec le temps<sup>1</sup>. Comme la concentration à l'équilibre n'est atteinte qu'après 4 à 5 jours, il est inutile de faire des dosages trop rapprochés<sup>6</sup>.

En 2005, Jacobson et ses collaborateurs ont publié la première étude évaluant les résultats cliniques par rapport aux dosages de MMF pour les patients ayant une GH<sup>8</sup>. Les résultats évalués étaient la prise du greffon et le développement d'une GVH aiguë jusqu'au J100. Il s'agissait de 87 patients ayant subi une GH avec un régime non myéloblatif, dont l'âge moyen était de 53 ans (19 à 69 ans). Ils recevaient du MMF 1 g PO ou IV BID en concomitance avec la cyclosporine. Les dosages d'AMP et d'AMPG libre et total étaient effectués en prégreffe avec une dose unique, entre les J3 et J7, puis chaque semaine jusqu'au J30.

On a trouvé que, pour les patients qui avaient reçu l'AMP total, il existait entre eux une variabilité située dans un rapport de 1 à 5,7 pour l'ASC<sub>0-12h</sub> et de 1 à 5 pour le Cmin. Les ASC<sub>0-12h</sub> étaient semblables pour les formes IV et PO (p = 0,56). La prise d'AMP libre a démontré une variabilité entre les patients située dans un rapport allant de 1 à 14 pour l'ASC<sub>0-12h</sub>, et l'ASC<sub>0-12h</sub> était plus élevée avec la forme IV que PO (p = 0,03). Il y avait une mauvaise corrélation entre l'ASC AMP total et l'ASC AMP libre. Autant pour l'AMP total que libre, le Cmin était plus faible avec le IV qu'avec le PO (p < 0,01) et était faible pour tous les patients (médiane = 0,53 µg/ml pour AMP total). Il y avait une forte corrélation entre l'ASC<sub>0-12h</sub> et l'ASC<sub>0-6h</sub>, ce qui démontre le rôle mineur du 2<sup>e</sup> pic (recirculation entérohépatique). Cependant, la corrélation entre le Cmin et l'ASC était faible. L'ASC de la dose prégreffe ne prédisait pas bien l'ASC en postgreffe, ce qui semble démontrer que les traitements liés à la GH ont probablement un impact sur la pharmacocinétique du MMF.

Pour ce qui est des résultats cliniques, un Cmin d'AMP total ≥ 1 µg/ml était associé (p < 0,01) à une fréquence cumulative plus élevée de prise du greffon au J42 (100 %) par rapport à un Cmin < 1 µg/ml (86 %). Pour la GVH aiguë une AUC<sub>0-12h</sub> de AMP libre < 300 ng·h/ml était associée (p = 0,05) à une fréquence cumulative plus élevée de GVH aiguë au J100 (58 %) qu'une AUC<sub>0-12h</sub> ≥ 300 ng·h/ml (35 %). Il

n'y avait pas de corrélation entre la GVH aiguë et l'ASC AMP total ou le Cmin. Les chercheurs ont conclu que l'exposition à l'AMP (surtout libre) est significativement associée au développement de GVH aiguë et à la prise du greffon, que les adultes ayant eu une GH ont des dosages d'ASC et de Cmin plus faibles que des adultes ayant subi une GOS pour la prise des mêmes doses d'AMP, que la dose de 1 g PO BID est inadéquate pour les patients GH, que la concentration d'AMP total est un mauvais marqueur de l'immunosuppression et qu'un monitoring doit être fait par ASC et non par dosage du Cmin<sup>8</sup>.

Giaccone et ses collaborateurs ont publié en 2005 une étude comparant l'administration BID à une administration TID avec les résultats suivants : rejet de greffe, réactivation du CMV, chimérisme du donneur, GVH aiguë, rechute, toxicité hématologique et gastro-intestinale du MMF. Tous les patients avaient reçu une GH non myéloblastive : il y avait 38 patients dans le groupe BID et 47 patients dans le groupe TID. L'âge moyen était de 52 ans. Le MMF était administré à raison de 15 mg/kg/dose BID ou TID en concomitance avec la cyclosporine. Les analyses pharmacocinétiques relatives au MMF étaient faites au J7 et J21.

Les auteurs ont trouvé de grandes variations des valeurs de l'ASC entre les patients, qui se situent dans un rapport de 1 à 8 dans les deux groupes, malgré une dose basée sur le poids. Pour une valeur visée d'ASC de 30 à 60 µg·h/ml, l'objectif a été atteint pour au moins un dosage par 10/38 patients dans le groupe BID et 34/47 patients dans le groupe TID. En raison de la petite taille échantillonnale, aucune autre différence statistiquement significative n'a été trouvée, sauf pour le chimérisme, où une différence statistiquement significative pour les patients ayant un C<sub>ss</sub> AMP total < 3 µg/ml a montré un risque d'avoir un chimérisme < 50 %. En ce qui concerne la tolérance du médicament, il n'y avait pas de différences entre les deux groupes pour la tolérance hématologique mais pour la tolérance digestive, 6 patients sur 7 ayant eu des nausées de grade III-IV dans les 14 jours suivant la greffe étaient dans le groupe ayant reçu une administration TID.

Les auteurs ont conclu que l'administration TID augmentait l'exposition à l'AMP, que le Cmin ne prédisait pas bien la concentration à l'équilibre, que l'index thérapeutique du MMF était étroit et qu'un monitoring pharmacothérapeutique devait être fait.

## Discussion

Notre patiente a eu de nombreux dosages de Cmin, mais seulement une mesure d'ASC. La mesure par Cmin n'étant pas la plus appropriée, davantage de mesures par ASC auraient dû être effectuées. La plupart de ces dosages étaient sous-thérapeutiques pour une dose conventionnelle, ce qui semble être le cas pour les patients ayant eu une GH. Les doses ont été augmentées de façon très importante. La patiente avait une ASC à la limite inférieure visée tout en ayant reçu le double de la dose conventionnelle pour un adulte ayant subi une GR. Une réduction de l'in-

tervalle d'administration de Cmin (ex : TID) aurait pu être envisagée au lieu d'une augmentation des doses en raison de la plus courte demi-vie du produit chez les patients ayant eu une GH. Les dosages de Cmin obtenus semblaient sans rapport avec la dose prise, et il existait une très grande variabilité pour cette même patiente. À un certain point, l'équipe traitante s'est demandé s'il s'agissait bien d'une GVH ou d'une toxicité intestinales au MMF, les rapports de pathologie n'étant pas convaincants quant à l'existence d'une GVH.

## Conclusion

La pharmacocinétique du MMF est très complexe. On ne peut extrapoler les données pharmacocinétiques relatives à la GOS à la GH et les données de la GH non myéloablatives ne peuvent pas nécessairement être extrapolées à la GH myéloablatrice. Malheureusement, peu de données sont disponibles concernant cette population, et il est difficile de comparer entre eux les résultats des études. Tous les experts sont d'accord pour dire qu'un monitoring pharmacothérapeutique doit être effectué en raison de la grande variabilité entre les individus, mais beaucoup de questions restent en suspens. Notamment, les valeurs visées pour les GH et leur relation avec les résultats cliniques et les effets indésirables, les valeurs cibles des métabolites, le meilleur analysat, le moment opportun pour doser le MMF, les ajustements en IR et IH et les différences pharmacocinétiques chez l'enfant. La mesure par ASC devrait être privilégiée par rapport au dosage du Cmin.

Pour toute correspondance :  
Roxane Therrien  
Département de pharmacie  
CHU Sainte-Justine  
3175, chemin de la Côte Sainte-Catherine  
Montréal (Québec) H3T 1C5  
Téléphone : 514 345-4865  
Télécopieur : 514 345-4603  
Courriel : roxane.therrien.hs@ssss.gouv.qc.ca

## Références

1. van Hest RM, Hesselink DA, Vulto AG, Mathot RA, van Gelder T. Individualization of mycophenolate mofetil dose in renal transplant recipients. *Expert Opin Pharmacother* 2006;7:361-76.
2. Giaccone L, McCune JS, Maris MB, Gooley TA, Sandmaier BM, Slattery JT, et coll. Pharmacodynamics of mycophenolate mofetil after nonmyeloablative conditioning and unrelated donor hematopoietic cell transplantation. *Blood* 2005;106:4381-8.
3. Nash RA, Johnston L, Parker P, McCune JS, Storer B, Slattery JT et coll. A phase I/II study of mycophenolate mofetil in combination with cyclosporine for prophylaxis of acute graft-versus-host disease after myeloablative conditioning and allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2005;11:495-505.
4. van Hest RM, Doorduyn JK, de Winter BC, Cornelissen JJ, Vulto AG, Oellerich M et coll. Pharmacokinetics of mycophenolate mofetil in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Ther Drug Monit* 2007;29:353-60.
5. Jacobson PA, Green KG, Hering BJ. Mycophenolate mofetil in islet cell transplant: variable pharmacokinetics but good correlation between total and unbound concentrations. *J Clin Pharmacol* 2005;45:901-9.
6. van Gelder T, Le Meur Y, Shaw LM, Oellerich M, DeNofrio D, Holt C et coll. Therapeutic drug monitoring of mycophenolate mofetil in transplantation. *Ther Drug Monit* 2006;28:145-54.
7. Nawrocki A, Korecka M, Solari S, Kang J, Shaw L. Mycophenolic acid. Dans: Burton M, Shaw L, Schentag J, Evans W, éd. *Applied Pharmacokinetics and Pharmacodynamics*: Lippincott Williams and Wilkins. 2006:563-89.

## Abstract

**Objective:** With the help of a clinical case, to learn the specifics of the pharmacokinetics of mycophenolate mofetil in hematopoietic transplants.

**Case Summary:** Following two hematopoietic transplants, an 11-year old patient received mycophenolate mofetil for immunosuppression after having experienced neurotoxicity with cyclosporine and renal failure with tacrolimus. Numerous serum trough levels were done in this patient, but only one area under the curve was calculated. Despite high administered doses, it was very difficult to obtain therapeutic levels of mycophenolate mofetil. The patient developed gastrointestinal and cutaneous graft versus host disease as well as chronic hepatitis.

**Discussion:** The pharmacokinetics of mycophenolate mofetil are well studied in renal transplant. In hematopoietic transplant, however, its use is more recent and little is known about its pharmacokinetics. In light of actual data, it seems to have a shorter half-life and no enterohepatic recirculation. Its bioavailability also seems to vary considerably in hematopoietic transplant patients as opposed to in renal transplant patients.

**Conclusion:** The pharmacokinetics of mycophenolate mofetil in renal transplant cannot be extrapolated to hematopoietic transplant. Many questions remain about target values, the best analyzer, the opportune time to measure levels, and the relationship between efficacy and side effects.

**Key Words:** mycophenolate mofetil, mofetilmycophenolate, mycophenolic acid, pharmacokinetics, hematopoietic transplant, bone marrow transplant, pediatrics.

8. Jacobson P, Rogosheske J, Barker JN, Green K, Ng J, Weisdorf D et coll. Relationship of mycophenolic acid exposure to clinical outcome after hematopoietic cell transplantation. *Clin Pharmacol Ther* 2005;78:486-500.
9. Ng J, Rogosheske J, Barker J, Weisdorf D, Jacobson PA. A limited sampling model for estimation of total and unbound mycophenolic acid (MPA) area under the curve (AUC) in hematopoietic cell transplantation (HCT) *Ther Drug Monit* 2006;28: 394-401.
10. Bullingham R, Monroe S, Nicholls A, Hale M. Pharmacokinetics and bioavailability of mycophenolate mofetil in healthy subjects after single-dose oral and intravenous administration. *J Clin Pharmacol* 1996;36:315-24.
11. Jenke A, Renner U, Richte M, Freiberg-Richter J, Platzbecker U, Helwig A et coll. Pharmacokinetics of intravenous mycophenolate mofetil after allogeneic blood stem cell transplantation. *Clin Transplant* 2001;15:176-84.
12. Shaw LM, Korecka M, Venkataraman R, Goldberg L, Bloom R, Brayman KL. Mycophenolic acid pharmacodynamics and pharmacokinetics provide a basis for rational monitoring strategies. *Am J Transplant* 2003;3:534-42.
13. Jacobson P, Long J, Rogosheske J, Brunstein C, Weisdorf D. High unbound mycophenolic acid concentrations in a hematopoietic cell transplantation patient with sepsis and renal and hepatic dysfunction. *Biol Blood Marrow Transplant* 2005;11:977-8.
14. Heller T, van Gelder T, Budde K, de Fijter JW, Kuypers D, Arns W et coll. Plasma concentrations of mycophenolic acid acyl glucuronide are not associated with diarrhea in renal transplant recipients. *Am J Transplant* 2007;7:1822-31.
15. Shaw LM, Holt DW, Oellerich M, Meiser B, van Gelder T. Current issues in therapeutic drug monitoring of mycophenolic acid: report of a roundtable discussion. *Ther Drug Monit* 2001;23:305-15.

## Choix de nouvelles hottes à flux laminaire

Jean-Marc Forest, Jean-François Bussières, Danielle Rainville, Pierre Lefrançois.

### Résumé

**Objectif :** Décrire une démarche d'analyse et de sélection de nouvelles enceintes de préparations stériles en établissement de santé.

**Mise en contexte :** Dans le cadre d'un appel d'offre pour l'acquisition de six enceintes de préparations stériles en établissement de santé, nous avons procédé à une analyse quantitative et qualitative. Cinq modèles de hottes à flux laminaire de type classe II A2 ont été proposés par quatre fabricants. L'évaluation d'un nouveau prototype a été effectuée sur place. L'analyse finale comporte une présentation des pointages obtenus selon neuf critères et des principaux avantages et inconvénients observés. Cette étude illustre la présence de différences entre les équipements observés et l'émergence de nouvelles caractéristiques intéressantes (par exemple fenestration inclinée et supports ergonomiques). Un sixième modèle a été évalué *a posteriori*.

**Conclusion :** Il existe peu de publications décrivant l'analyse comparée d'enceintes de préparations stériles sur le marché canadien. Parmi cinq modèles évalués (Labconco<sup>MD</sup>, Microzone<sup>MD</sup>, Forma<sup>MD</sup>, Forma 1400<sup>MD</sup> et Sterigard III Advance<sup>MD</sup>), le modèle Sterigard répond le mieux aux besoins de notre établissement dans le secteur de la pharmacie centrale. On ne peut toutefois généraliser ces recommandations à l'ensemble des établissements, et une analyse locale des besoins s'impose avant toute acquisition.

**Mots clés :** Hotte à flux laminaire, préparations stériles, système de barrière, isolateur.

### Introduction

Le département de pharmacie du CHU Sainte-Justine a procédé à l'acquisition d'enceintes de production stérile de la société Isotech Design<sup>MD</sup> en 1994 (<http://www.isotechdesign.com>). Il s'agit de systèmes de confinement, aussi appelés microenvironnements ou bulles, s'apparentant aux isolateurs utilisés depuis quelques années en Europe. Toutefois, les prototypes développés et acquis à Sainte-Justine ne comportaient pas de système de stérilisation. Ces appareils ont été utilisés selon les principes de hottes à flux laminaire munies de manchons et décontaminés avec de l'alcool à 70 % (voir figure 1A). Contrairement aux hottes à flux laminaire, les prototypes en place ont connu un vieillissement accéléré se manifestant notamment par

des bris répétés, principalement d'éléments mobiles ou parfois fixes, des fissures importantes de membranes transparentes et flexibles et des dommages accrus dans la partie des filtres HEPA (*High Efficiency Particulate Air*). Depuis

**Figure 1**



A- Modèle de microenvironnement utilisé au CHU Sainte-Justine de 1994 à 2006

B- Plan incliné du filtre HEPA de la hotte Thermo 1400<sup>MD</sup>

C- Illustration de la hotte Thermo 1400<sup>MD</sup>

**Jean-Marc Forest**, D.P.H., M.Sc., est pharmacien au secteur fabrication du CHU Sainte-Justine

**Jean-François Bussières**, B.Pharm, M.Sc, M.B.A., F.C.S.H.P., est chef du Département de pharmacie et de l'unité de recherche en pratique pharmaceutique au CHU Sainte-Justine et professeur agrégé de clinique à la Faculté de pharmacie de l'Université de Montréal

**Danielle Rainville** est assistante technique sénior en pharmacie au Département de pharmacie du CHU Sainte-Justine

**Pierre Lefrançois**, M.Ing., est conseiller au service de génie biomédical du CHU Sainte-Justine

2001, quatre évaluations internes ont permis de situer les divers aspects de la problématique<sup>14</sup>. Au terme de leur vie utile, l'établissement envisageait leur remplacement, sachant que leur état ne permettait plus de respecter les normes québécoises en vigueur (norme OPQ 95.01) et encore moins le nouveau chapitre 797 de la *United States Pharmacopeia*<sup>5,6</sup>. Il existe peu de publications décrivant l'analyse comparée d'enceintes de préparations stériles sur le marché canadien. L'objectif de cet article est de décrire notre démarche d'analyse et de sélection de nouvelles enceintes de préparations stériles en établissement de santé.

## Méthodologie

En établissement de santé, l'acquisition d'équipements comporte la nécessité d'obtenir l'autorisation par un comité décisionnel, par exemple, la Table des chefs de département, l'appui du directeur des services professionnels par l'intermédiaire du comité des directeurs, la détermination des besoins avec l'appui du service de génie biomédical, la rédaction d'un devis technique et d'un document d'appel d'offres avec l'appui du service des approvisionnements, l'appel d'offre proprement dit, l'analyse des propositions et la décision d'achat. Notre démarche s'est inscrite dans le cadre d'une acquisition de hotte à flux laminaire pour le laboratoire central, avec la collaboration d'un conseiller du service de génie biomédical. Le comité de sélection pour le volet pharmacie était composé de trois membres du département de pharmacie (c'est-à-dire deux pharmaciens et un assistant-technique senior en pharmacie) et d'un représentant du génie biomédical.

Outre les clauses générales de l'appel d'offre, le devis développé comportait des spécifications techniques, notamment au point de vue des normes et de la certification des équipements (c'est-à-dire hotte de classe II type A2 comportant une approbation de l'ACNOR (CSA)). Nous avons retenu ce type de hotte parce qu'il protège à la fois le manipulateur et le produit manipulé, sans nécessairement requérir à une évacuation extérieure, puisque aucun médicament cytotoxique n'y est manipulé. Il est important de préciser que l'équipe a choisi de ne pas prendre en considération les enceintes fermées avec manchon compte tenu de l'expérience, des contraintes ergonomiques inhérentes à l'utilisation des manchons, des difficultés d'entretien et du fait du rehaussement de la salle de préparation actuelle, permettant un aménagement conforme pour des hottes à flux laminaires. De plus, on note, parmi les spécifications techniques du devis, des éléments en ce qui concerne les dimensions des équipements recherchés (trois critères, notamment de 196 cm [6 pieds] de largeur), la conception des équipements (17 critères, notamment, plan de travail à rebord surélevé et facilement relevable pour l'entretien, recours à l'acier inoxydable pour la majorité des structures internes avec absence/limitation de joints de silicone, fenêtre de protection mobile, capacité de fermeture des caissons, éclairage adéquat, passe-fils, paramètres prédéterminés de lecture des cadrans de contrôle, etc.), l'er-

gonomie (deux critères), les filtres (quatre critères, notamment la fréquence recommandée de remplacement des filtres), la vitesse (huit critères, notamment la proportion d'entrée d'air à la fenêtre de manipulation, les vitesses de déplacement d'air, le niveau de bruit), les options (quatre critères, notamment des appuie-bras, des barres de solutés et crochets), le nettoyage/la désinfection (trois critères, notamment la capacité de soulever le plan de travail), l'entretien préventif/correctif (un critère). De plus, neuf critères d'évaluation ont été retenus pour l'analyse quantitative. Une échelle de cotation de 1 à 10 est utilisée, 0 ne répondant pas du tout et 10 répondants parfaitement aux exigences.

Ainsi, à la suite d'un appel d'offre, quatre soumissionnaires conformes ont proposé des enceintes. L'un d'eux a même offert une séance d'information sur les principes de base des hottes à flux laminaire et autres appareils de production stérile. L'équipe désignée pour la sélection a participé à la séance puis a demandé à rencontrer individuellement chacun des soumissionnaires afin de leur permettre de présenter de manière plus approfondie leur modèle spécifique. Enfin, un des soumissionnaires a proposé un essai à partir du prototype d'un nouveau modèle qui est sur le point d'être commercialisé en Amérique du nord. Le comité de sélection n'a pas jugé nécessaire d'obtenir un équipement en démonstration de la part des autres fournisseurs, puisqu'il a la possibilité d'en observer de semblables dans d'autres milieux de pratique ou simplement en étudiant la documentation fournie, qui lui a paru suffisante.

## Résultats

Parmi les produits des soumissionnaires conformes, identifiés par le service des approvisionnements, le comité de sélection a procédé à l'évaluation de cinq modèles de hottes proposés par les quatre compagnies distinctes.

Le tableau I présente une comparaison des pointages attribués selon les neuf critères d'évaluation, un profil des caractéristiques (avantages/inconvénients), une sélection de quelques sites où les équipements sont déjà implantés et des illustrations des modèles. Les avantages et inconvénients notés proviennent de l'étude de la documentation déposée, des présentations des soumissionnaires et d'évaluations complémentaires de la part du comité de sélection, notamment par des appels à des usagers, l'observation de certains équipements sur les sites d'utilisation et des précisions demandées verbalement ou par écrit aux soumissionnaires.

Dans le cas du prototype de la hotte Thermo 1400<sup>MD</sup>, nous avons procédé à une évaluation de la documentation et du prototype soumis à notre équipe. Cette hotte, disponible sur le marché européen depuis quelques années, est commercialisée par Holten en Europe et vendue par Thermo au Canada. La figure 1B schématise le principe d'inclinaison du filtre HEPA et de la fenêtre. La figure 1C illustre le

positionnement de l'opérateur devant ce plan incliné. Bien qu'elle n'ait pas été prise en considération lors de l'évaluation initiale, nous avons accepté l'essai du prototype du modèle Thermo 1400<sup>MD</sup> sur place, avant de prendre notre décision finale. Le tableau II présente un profil des points positifs et négatifs notés par les pharmaciens et assistants techniques ayant fait l'essai de ce modèle<sup>7</sup>.

## Discussion

Morris et coll. ont publié en 2003 un profil de la situation de conformité en matière de préparations stériles dans les établissements de santé. On rapporte notamment que 82 % sont conformes aux lignes directrices de l'ASHP pour les préparations de niveau de risque 1 et que 32 % des personnes interrogées disposent d'un système de remplis-

**Tableau I :** Comparaison des hottes à flux laminaires de soumissionnaires conformes

Fabricants/ distributeur	VWR	Baker	Fisher	Techniscience
Modèle	Labconco <sup>MD</sup> Modèle 36208043726 <a href="http://www.labconco.com/">http://www.labconco.com/</a>	Sterilgard <sup>MD</sup> Modèle III Advance <a href="http://www.bakerco.com/">http://www.bakerco.com/</a>	Forma <sup>MD</sup> Modèle B2 Benchtops <a href="http://www.thermo.com/forma">http://www.thermo.com/forma</a>	Microzone <sup>MD</sup> Modèle Bio-Klone 2 <a href="http://microzone.com/index.asp">http://microzone.com/index.asp</a>
<b>Évaluation quantitative par le service de génie biomédical</b>				
Conception (solidité)	10	10	8	Non évalué
Conception (limite les risques de contamination)	8	9	7	Non évalué
Vélocité incluant niveau de bruit	9	9	10	Non évalué
Ergonomie	9	10	9	Non évalué
Nettoyage/entretien	9	10	10	Non évalué
Coût d'opération	8	10	6	Non évalué
Historique/prise de référence	5	10	0 Modèle non disponible au Canada	Non évalué
Garanties	10	10	8	Non évalué
Évaluation globale (/100)	77	87	67	Non évalué
<b>Évaluation qualitative par le comité d'évaluation du département de pharmacie</b>				
Principaux avantages proposés lors des visites des fabricants	<ul style="list-style-type: none"> <li>- guillotine,</li> <li>- vitre inclinée plus ergonomique,</li> <li>- vitre refermable</li> <li>- appuie-bras en option,</li> <li>- filet de protection au sous-sol de la hotte,</li> <li>- filtres faciles à changer.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- guillotine,</li> <li>- vitre inclinée plus ergonomique,</li> <li>- vitre refermable,</li> <li>- retours latéraux,</li> <li>- appuie-bras en option,</li> <li>- bord de hotte rond et agréable,</li> <li>- passe-fils possible,</li> <li>- cadre de filtre en acier inoxydable,</li> <li>- volet de balancement interne ajustable de l'extérieur,</li> <li>- mouvement d'air par momentum,</li> <li>- durée des filtres de 7 à 10 ans,</li> <li>- dégagement requis de 2 à 3 pouces au-dessus,</li> <li>- régulateur de courant intégré,</li> <li>- plénum métallique plus résistant et améliore la performance du moteur,</li> <li>- base ajustable,</li> <li>- panneau de contrôle incliné vers les yeux.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- guillotine,</li> <li>- grille de côté,</li> <li>- vitre refermable,</li> <li>- moteur robuste et puissant,</li> <li>- appuie-bras en option,</li> <li>- bord arrondi,</li> <li>- flux laminaire perpendiculaire,</li> <li>- grille de retour sur tout le contour du plan de travail,</li> <li>- canal de vortex exclusif</li> <li>- vitre de protection sans baguette métallique à la base,</li> <li>- filet de protection au sous-sol de la hotte,</li> <li>- construction robuste,</li> <li>- très bonne réputation,</li> <li>- plus gros fabricant de hotte au monde.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- flux très laminaire,</li> <li>- grille monobloc,</li> <li>- cadre du filtre HEPA en aluminium,</li> <li>- dégagement minimal de 2 à 3 pouces au-dessus.</li> </ul>

**Tableau I : Comparaison des hottes à flux laminaire de soumissionnaires conformes (suite)**

Fabricants/ distributeur	VVR	Baker	Fisher	Techniscience
<b>Modèle</b>	Labconco <sup>MD</sup> Modèle 36208043726 <a href="http://www.labconco.com/">http://www.labconco.com/</a>	Sterilgard <sup>MD</sup> Modèle III Advance <a href="http://www.bakerco.com/">http://www.bakerco.com/</a>	Forma <sup>MD</sup> Modèle B2 Benchtops <a href="http://www.thermo.com/forma">http://www.thermo.com/forma</a>	Microzone <sup>MD</sup> Modèle Bio-Klone 2 <a href="http://microzone.com/index.asp">http://microzone.com/index.asp</a>
<b>Inconvénients</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- pas de retours latéraux,</li> <li>- bord pointu,</li> <li>- bord de grilles incliné et plus ou moins ergonomique,</li> <li>- écoulement laminaire du flux incertain,</li> <li>- grille murale au fond trop haute,</li> <li>- constituants des filtres inconnus,</li> <li>- base non ajustable,</li> <li>- plan de travail étroit 19 pouces (contre 22 pour les autres).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- écoulement laminaire moins bon,</li> <li>- perte de l'écoulement laminaire près de la vitre,</li> <li>- support du plancher trop mobile,</li> <li>- risque d'excès de reflet en raison de l'inclinaison de la vitre.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- dimension exagérée de la grille du fond,</li> <li>- vitre droite,</li> <li>- cadre de filtre HEPA en bois.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- porte à charnières,</li> <li>- porte ne peut être fermée,</li> <li>- vitre droite,</li> <li>- bruyante,</li> <li>- base non ajustable,</li> <li>- pas de possibilité d'appui-bras,</li> <li>- aucun passe-fils possible,</li> <li>- un seul distributeur,</li> <li>- non distribué aux États-Unis.</li> </ul>
<b>Sites d'implantation</b>	- Institut de Cardiologie de Montréal	- Hôpital Pierre- Legardeur - CHU Sainte-Justine (vieux modèle)	- Centre de recherche Sainte-Justine	- Faculté de pharmacie - CHUM - CHU Sainte-Justine (pharmacie oncologie)
<b>Prix budgétaire proposé pour une enceinte de 196 cm</b>	11 500 \$ environ	10 300 \$ environ	14 400 \$ environ	11 000 \$ environ



sage automatisé. On note aussi que 19 % des personnes interrogées disposent d'une hotte à flux laminaire située dans la zone de délivrance générale et 1 % n'ont pas de hotte à flux laminaire. Seuls 9 % des installations sont conformes aux lignes directrices de l'ASHP pour les préparations de niveau de risque 2 ou 3<sup>s</sup>. Ainsi, en dépit de la diffusion des lignes directrices de l'ASHP, il demeure plusieurs problèmes de conformité. Bien que les hottes à flux laminaire existent depuis plusieurs décennies, il nous apparaît pertinent de communiquer les résultats de nos analyses compte tenu du nombre limité de données. Il faut toutefois souligner que la présente analyse tient compte de nos besoins locaux, de notre expérience d'utilisation des microenvironnements et des contraintes liées à la configuration de notre salle de préparation.

La décision de ne pas prendre en considération les enceintes avec manchons découle des commentaires provenant des utilisateurs (pharmaciens et assistants-techniques seniors en pharmacie). Il faut souligner que les quatre équipements utilisés au cours de la dernière décennie étaient des prototypes développés localement pour les besoins de l'organisation. On ne peut conclure de cette expérience unique au bien fondé des microenvironnements, d'autant qu'ils ne possédaient pas de système de stérilisation au gaz, comme les modèles européens. Il faut aussi souligner que le fabricant Baker nous a proposé des hottes à flux laminaire avec manchons, en indiquant leur arrivée prochaine sur le marché québécois. Il est raisonnable de penser que des équipements en circuit fermé pourront contribuer à limiter l'exposition professionnelle,

**Tableau II : Commentaires obtenus lors de l'évaluation du prototype de hotte Thermo modèle 1400<sup>MD</sup>**

Points positifs	Points négatifs
Un moteur très peu bruyant.	Le mécanisme d'ouverture de la porte semble plutôt frêle et lent.
Un filtre HEPA incliné positionné à 90 degrés de la vitre de travail.	La jauge du panneau du fond non fonctionnelle en mode de marche ou d'arrêt.
Un mécanisme facilitant le lavage de la vitre de travail.	Le système d'UV ne sort pas automatiquement lors de son enclenchement.
Un caisson de travail très bien éclairé.	Il y a danger de se couper sur les côtés en lavant la vitre principale lorsqu'elle est ouverte.
Un support pour bras des plus agréables.	On ne peut éteindre la hotte qu'en la débranchant.
Un plancher de travail entièrement monobloc.	Le panneau avant ne se bloque pas sur 3 positions comme la documentation l'indique.
Deux poignées solides pour manipuler le plateau de travail.	La partie qui cache le néon d'éclairage fait saillie dans le caisson de travail, empêchant le flux laminaire de longer directement la vitre de travail.
Très beau design général.	Présence de silicone tout le long des vitres de côté, sur tous les becs de gaz de la hotte et sur les vis de fixation des néons.
Visibilité latérale avec fenêtres sur trois côtés pouvant faciliter le travail d'une personne chargée de la vérification contenu-contenant.	Le support de la hotte semble insuffisant et ses pattes sont trop facilement déplaçables; de plus il n'y a aucun mécanisme de soutien du plateau lors du nettoyage du sous-sol.
	Le caoutchouc noir autour de l'ouverture n'est pas assez long et n'en fait pas le tour complètement et est fragile.
	L'armature à la base de la vitre est très large, bloquant partiellement la vision.
	La chambre de rangement de l'UV n'est pas étanche et semble difficile d'entretien pour la maintenir propre.
	Absence de passe-fils.

que ce soit à l'occasion de manipulations de produits réputés dangereux (selon NIOSH) ou simplement en vue d'une réduction des risques d'hypersensibilité du personnel. Toutefois, notre expérience locale indique un taux de croissance bactérienne et fongique similaire en hotte et en microenvironnement. Les contraintes inhérentes à l'entretien des enceintes fermées ne sont probablement pas étrangères à la contamination semblable des deux types d'équipements, de même que le principe d'utilisation pour les appareils de Sainte-Justine comparativement à celui en vigueur pour les appareils européens. L'enceinte fermée peut donner une apparence trompeuse de sécurité/contamination limitée. De plus, les résultats préliminaires d'une étude d'ergonomie menée en collaboration avec l'Université du Québec à Montréal indiquent une sollicitation musculo-squelettique égale ou supérieure pour les personnes travaillant dans une enceinte avec manchon (soumis pour publication). Ainsi, notre décision de revenir à des hottes à flux laminaire est motivée par la nécessité de maintenir un haut niveau de propreté et de manipulations en salle non blanche.

Après l'analyse comparative de la documentation déposée, nous avons éliminé la hotte de modèle Microzone<sup>MD</sup> et le modèle Thermo<sup>MD</sup> de base, notamment parce que nous recherchions une fenêtre de travail inclinée et que nous jugions insatisfaisante la qualité générale de l'équipement proposé, compte tenu de l'utilisation intensive envisagée.

De même, nous avons éliminé le modèle Labconco<sup>MD</sup>, notamment en raison de son plateau de travail moins profond. Après une analyse comparative de la documentation déposée et une évaluation du prototype présenté, nous avons éliminé le modèle Thermo 1400<sup>MD</sup>. Le tableau II identifie plusieurs éléments d'insatisfaction, particulièrement en relation avec la confection du prototype. La présence de silicone en saillie à de nombreux endroits n'est pas acceptable en raison de la difficulté d'entretien qu'il en résulte. De même, plusieurs pièces et composantes n'étaient pas au point sur le prototype évalué. En dépit du fait que le modèle évalué soit un prototype et qu'il semble avoir subi plusieurs modifications pour être conforme aux exigences de certification nord-américaine, nous pensons qu'il sera prometteur une fois les correctifs apportés. Cette hotte comporte une fenêtre de travail inclinée à 10 degrés; le filtre HEPA est aussi incliné afin de conserver un flux laminaire perpendiculaire à la fenêtre de travail. L'inclinaison de la fenêtre de protection contribue à l'ergonomie d'utilisation, en limitant les reflets et en facilitant la vision de l'opérateur. Deux autres modèles comportent une fenêtre inclinée (c'est-à-dire Labonco<sup>MD</sup> et Sterilgard<sup>MD</sup>), mais le filtre HEPA ne l'est pas, il demeure horizontal. Il est important de souligner qu'en dépit de ces inclinaisons de la fenêtre de travail et, dans un cas, de l'orientation du filtre HEPA, les modèles ont obtenu la certification NSF-49 requise en Amérique du Nord.

De façon générale, on note que le modèle Sterilgard III Advance de Baker l'emporte tant du point de vue de l'analyse quantitative que de l'analyse qualitative. Il s'agit d'un modèle reconnu sur le marché canadien et il compte de nombreux usagers au Québec comme au Canada. Compte tenu du fait que le filtre HEPA n'est pas parfaitement perpendiculaire à la fenêtre de protection, nous avons mené des tests fumigènes « maison » afin de vérifier la présence de turbulences. Aucun problème majeur n'a été identifié par ces tests, bien que le flux ne soit plus vraiment laminaire à la proximité interne de la vitre de protection. Outre sa fenêtre inclinée, le modèle Sterilgard III comporte un caisson de travail refermable, pouvant accroître la durée de vie des filtres HEPA, un cadre de filtre HEPA en acier inoxydable plutôt qu'en bois, des volets de balancement internes ajustables de l'extérieur, une base ajustable, deux modèles d'appui-bras confortables et faciles d'emploi et un équipement réputé robuste et fiable. L'analyse a permis de procéder à l'acquisition de six enceintes de 196 cm.

En complément à cette évaluation, nous avons profité d'une inspection de l'Ordre des pharmaciens du Québec

en mai 2005 pour recommander à l'établissement d'apporter des correctifs à la salle de préparation stérile. Bien que l'ensemble du département de pharmacie sera réinstallé dans une nouvelle pharmacie pleinement conforme, dans le cadre du projet Grandir en santé, le rapport d'inspection de l'Ordre des pharmaciens, reçu au début d'octobre 2005, a permis d'identifier des correctifs devant être exécutés à court terme et avant le déménagement. Parmi les correctifs demandés, notons : l'ajout d'un filtre HEPA en terminal de la ventilation afin de réduire le contenu particulaire de la salle, le changement de la structure de suspension des tuiles acoustiques de classe 100 afin d'éliminer les fuites provenant du faux plafond (c'est-à-dire un système adéquat de tuiles acoustiques comportant une membrane souple assurant l'étanchéité entre la tuile non poreuse fixée à la structure de support), le remplacement du revêtement du plancher par un linoléum, dont les joints sont soudés, l'élimination de composantes informatiques et l'ajout d'une antichambre conforme. Sur recommandation du pharmacien responsable de la fabrication et de son équipe, un plan d'aménagement a été conçu par les services

**Tableau III : Caractéristique de la hotte Nuair**

<b>Fabricant</b>	<b>Nuair</b>
<b>Modèle</b>	<b>LabGard 430/435 <a href="http://www.nuair.com">www.nuair.com</a></b>
<b>Principaux avantages proposés lors de la visite du fabricant</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Guillotine coulissant à l'intérieur des parois de l'enceinte;</li> <li>- Appui-bras confortables en option;</li> <li>- Filtres avec cadre en aluminium et non en bois;</li> <li>- Grille pour protéger le moteur au niveau du plénum inférieur;</li> <li>- Facile d'entretien;</li> <li>- Support à plateau de travail en position ouvert en option pour le nettoyage (Excellente caractéristique, le seul fabricant à notre connaissance à posséder cette option);</li> <li>- Avec le moins de dégagement de chaleur de tous les modèles;</li> <li>- Pas de bande de métal en bas de la fenêtre;</li> <li>- Grille du bord plus étroite que d'autres modèles;</li> <li>- Base ajustable.</li> </ul>
<b>Inconvénients</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Vitre droite et non inclinée;</li> <li>- Vitre non complètement refermable;</li> <li>- Joints de coins de couleur argent en silicone;</li> <li>- Joints soudés aux coins et non pliés;</li> <li>- Présence d'une boîte rectangulaire pour la lecture de la pression sous le filtre HEPA, que l'on risque d'accrocher;</li> <li>- Tableau de contrôle un peu difficile à comprendre et de lecture difficile en position assise;</li> <li>- Plateau de travail légèrement moins profond que d'autres modèles;</li> <li>- Prises électriques en façade obligeant la sortie des fils de la hotte. Une autre option possible est l'installation de prises sur les côtés, mais cela oblige l'ajout d'une boîte extérieure étanche pouvant recevoir la composante électrique, car il n'y a pas de place sur les parois latérales pour accepter cette composante;</li> <li>- Grille du fond très élevée sur le mur, obligeant une remontée du flux laminaire couvrant la surface de travail;</li> <li>- Grilles et plateau de travail plus petites que le caisson lui-même, laissant un large joint entre eux et les parois verticales du caisson (des objets pourraient s'y coincer);</li> <li>- Rail de la guillotine en plastique;</li> <li>- Cache-néon que l'on risque parfois d'accrocher en position assise;</li> <li>- Barre de soluté toujours en option.</li> </ul>
<b>Site d'implantation</b>	Hôpital général Juif
<b>Prix budgétaire proposé pour une enceinte</b>	Environ 9 000 \$ avec les options de base

techniques internes. L'établissement a accepté d'exécuter les travaux à court terme de sorte que les plans et devis de correctifs soient effectués dès novembre 2005, et les travaux ont été achevés en janvier et février 2006. L'acquisition des hottes s'est déroulée parallèlement de manière à pouvoir procéder à leur implantation en avril 2006. Il faut souligner le maintien en fonction d'une hotte de type classe IIB3 (acquise en 1992) dans cette salle, laquelle sera consacrée à la manipulation de médicaments dangereux selon l'alerte NIOSH<sup>9</sup>.

Plus tard, soit un an après la mise en service des hottes de la compagnie Baker au secteur de fabrication et préparation de la pharmacie centrale et peu avant la date prévue de publication de cet article, nous avons procédé au transfert de la pharmacie satellite d'hémo-oncologie (sept zones de travail, 120 mètres carrés, une salle blanche ISO-7, deux sas) et au remplacement des enceintes de classe IIB3, en tenant compte des nouvelles lignes directrices. L'acquisition de ces deux hottes de classe II B2 de 4 pieds et d'une enceinte de classe A2 de 6 pieds s'est déroulée dans le cadre d'un appel d'offre distinct du premier, et la démarche a été confiée aux tiers externes choisis pour diriger le projet global de construction, soit la compagnie Bedco. Ainsi, l'équipe de la pharmacie et du génie biomédical s'est penchée sur la recommandation de ce tiers externe, qui n'avait pas fait l'objet d'une évaluation lors du premier appel d'offre. Ce deuxième processus d'acquisition nous a permis de faire le tour complet du marché des principaux fabricants et distributeurs d'enceintes.

Une rencontre de quelques heures a eu lieu afin de permettre à la compagnie Nuair de présenter son produit. Une attention particulière a été portée aux besoins spécifiques de l'oncologie, tels que l'évacuation extérieure de la hotte et sa capacité de soutenir, dans les meilleures conditions possibles, une évacuation à 100 %. N'ayant pas évalué le produit de cette compagnie dans la foulée des comparaisons entreprises pour le premier appel d'offre un an plus tôt, nous avons procédé à une comparaison différente, en présentant les résultats de façon complémentaire, tel que nous l'avons décrit au tableau III.

## Conclusion

Il existe peu de publications décrivant l'analyse comparée d'enceintes de préparations stériles sur le marché canadien. Cet article décrit une démarche d'analyse et de sélection de nouvelles enceintes de préparations stériles en établissement de santé. Il n'existe aucun modèle de hotte à flux laminaire répondant totalement aux besoins en pharmacie, les hottes sur le marché étant souvent destinées à plusieurs applications simultanément, dont la pratique pharmaceutique. Le fait que la barre pour soluté soit en option en est un bel exemple. La hotte pharmaceutique par excellence est encore hypothétique à ce jour, mais il est important de noter que tous les modèles évalués ici permettent l'obtention de produits stériles de qualité. Il incombe à chaque organisation de choisir le modèle en fonction des particularités qui l'intéressent.

## Remerciements

Nous tenons à remercier Mme Marie Vachon du département de biochimie du CHU Sainte-Justine de nous avoir permis de nous joindre à l'appel d'offre déjà en cours à son département. Nous tenons également à remercier l'ensemble des assistants techniques seniors et pharmaciens ayant participé à l'évaluation de l'un ou l'autre des modèles de hottes et de tous les commentaires reçus. Enfin, nous remercions les membres du personnel du département de pharmacie du Centre hospitalier Pierre-Legardeur pour nous avoir permis d'effectuer certains tests fumigènes de base dans leur hotte à panneau incliné.

Pour toute correspondance :  
Jean-Marc Forest  
Secteur fabrication  
Département de pharmacie  
CHU Sainte-Justine  
3175, chemin de la Côte Sainte-Catherine  
Montréal (Québec) H3T 1C5  
Téléphone : 514 345-4603  
Télécopieur : 514 345-4820  
Courriel : jm\_forest@ssss.gouv.qc.ca

## Abstract

**Objective:** To describe the process involved in analyzing and selecting new sterile fume hoods in a health care establishment.

**Context:** In the context of a call for tenders for the acquisition of six new sterile fume hoods in a health care establishment, a quantitative and qualitative analysis was undertaken. Five models of class II A2 laminar airflow hoods were proposed by four manufacturers. A new prototype was evaluated on-site. The final analysis consisted of a presentation of the scores obtained as a function of nine criteria as well as the main advantages and inconveniences encountered. This study shows that differences exist between the equipment that was evaluated and the equipment with new and interesting features now appearing on the market (for example, inclined fenestration and ergonomic support). A sixth model was evaluated a posteriori.

**Conclusion:** Few publications exist that compare the sterile fume hoods available on the Canadian market. Among the five evaluated models (Labconco™, Microzone™, Forma™, Forma 1400™ and Sterigard III Advance™), the Sterigard model best answers to the requirements of our establishment in the main pharmacy sector. However, we cannot apply these recommendations to all health care establishments given that an analysis of local requirements is necessary prior to any acquisition.

**Key words:** laminar airflow hood, sterile preparations, barrier system, insulator.

## Références

1. Forest JM. Production Stérile: Conservation des Isolateurs de la compagnie Isotech Design (bulle) ou retour à la technologie des hottes à flux laminaire. Rapport interne. Secteur Fabrication, Département de pharmacie, CHU Sainte-Justine. 15 janvier 2001. Données non publiées
2. Forest JM. Évaluation du nouvel Isolateur. Rapport interne. Secteur Fabrication, Département de pharmacie, CHU Sainte-Justine. Février et Mars 2002. Données non publiées
3. Forest JM. Normes de production stérile et coûts inhérents. Rapport interne. Secteur Fabrication, Département de pharmacie, CHU Sainte-Justine. Février 2003. Données non publiées
4. Forest JM. État des bulles été 2004. Rapport interne. Secteur Fabrication, Département de pharmacie, Hôpital Sainte-Justine. Août 2004. Données non publiées
5. Ordre des pharmaciens du Québec. Norme 95.01. La préparation des produits stériles en pharmacie. Informations Professionnelles, numéro 74: juin 1995. 20 pages.
6. <USP 797> Pharmaceutical Compounding - Sterile Preparations. The United States Pharmacopeia / The National Formulary. USP 27/NF 22. 27e édition. Rockville, MD, United States Pharmacopeial Convention, Inc; 2004, 3187pp.
7. Forest, JM. Rapport d'évaluation: Hotte Thermo/Forma modèle 1400. Rapport interne. Secteur Fabrication, Département de pharmacie, Hôpital Sainte-Justine. Octobre 2005. Données non publiées
8. 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.
9. National Institute for Occupational Safety and Health. Preventing occupational exposures to antineoplastic and other hazardous drugs in health care settings. 2004 [visité le 12 octobre 2005]. <http://www.cdc.gov/niosh/docs/2004-165/pdfs/2004-165.pdf> (Site revisité le 11 décembre 2007)

## FORMATION CONTINUE

---



### **6 au 8 avril 2008 — Rendez-vous 2008, Tendances et influences, congrès annuel de l'A.P.E.S.**

- Lieu : Centre des congrès Tremblant, Mont-Tremblant
- Renseignements : A.P.E.S., tél. : 514 286 0776 ou [www.apesquebec.org](http://www.apesquebec.org)



### **1<sup>er</sup> et 2 mai 2008 — Journées de formation USI – MÉDECINE D'URGENCE**

- Lieu : Hôtel Delta, Trois-Rivières
- Renseignements : A.P.E.S., tél. : 514 286 0776 ou [www.apesquebec.org](http://www.apesquebec.org)

### **1<sup>er</sup> mai et 2 mai 2008 — CPASS – Développement professionnel continu Faculté de médecine**

- Lieu : Palais des congrès de Montréal
- Renseignements : Diane Jean, tél. : 514 343-6367 ou [www.fpcmed.umontreal.ca](http://www.fpcmed.umontreal.ca)

### **20 mai 2008 — 18<sup>e</sup> Journée de Pharmacothérapie du CHU Sainte-Justine**

- Lieu : Pavillon Jean-Coutu, Université de Montréal, Salle S1-151. Places limitées
- N'hésitez pas à nous contacter pour toute information supplémentaire.
- Renseignements : Mme Carole Simard 514 345-4931, poste 5010



### **31 mai 2008 — Journée de formation Interactions médicamenteuses**

- Lieu : Hôtel Sandman, Longueuil
- Renseignements : A.P.E.S., tél. : 514 286 0776 ou [www.apesquebec.org](http://www.apesquebec.org)

### **19, 20 et 21 juin 2008 — 17<sup>e</sup> Symposium de cardiologie interventionnelle**

- Lieu : Théâtre Centaur, Montréal
- Renseignements : [www.mhi.interv.org](http://www.mhi.interv.org) ou [cardio2008@jpd.com](mailto:cardio2008@jpd.com)



### **26 septembre 2008 — Journée de formation GASTROLOGIE-HÉPATOLOGIE**

- Lieu : Montréal
- Renseignements : A.P.E.S., tél. : 514 286 0776 ou [www.apesquebec.org](http://www.apesquebec.org)



### **2 et 7 octobre 2008 — Soirées de formation en ONCOLOGIE**

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



### **26 octobre 2008 — Journée de formation MYTHES OU RÉALITÉS**

- Lieu : Québec
- Renseignements : A.P.E.S., tél. : 514 286 0776 ou [www.apesquebec.org](http://www.apesquebec.org)



### **13 et 14 novembre 2008 — Séminaire administratif de l'A.P.E.S.**

- Lieu : Grand Lodge, Tremblant
- Renseignements : A.P.E.S., tél. : 514 286 0776 ou [www.apesquebec.org](http://www.apesquebec.org)

## Le « MOT » du département de pharmacie du Centre universitaire de santé McGill

*Céline Dupont, André Bonnici, Johanne Vinet, Patricia Lefebvre*

### Résumé

**Objectif :** L'objectif de cet article est de décrire le modèle, développé par des membres du département de pharmacie du Centre universitaire de santé McGill (CUSM), qui analyse les différentes étapes liées aux travaux réalisés dans le cadre de leur collaboration au comité de pharmacologie.

**Mise en contexte :** Il y a quelques années, le CUSM a procédé à une révision du formulaire pharmacothérapeutique et du fonctionnement du comité de pharmacologie. Pour permettre une collaboration optimale des différents cliniciens, un examen approfondi des activités entourant la production des différents travaux soumis au comité de pharmacologie a été entrepris. L'analyse de tout le processus visait une approche concertée de la gestion du médicament pour assurer un modèle systématique de prises de décisions basées sur des données probantes. Une designer pédagogique a aidé l'équipe du CUSM à modéliser les éléments entourant les étapes des différents mandats à réaliser pour appuyer le comité.

**Conclusion :** Une modélisation par objet typé (MOT) a permis d'identifier les composantes des différents travaux du comité de pharmacologie ainsi que leurs liens et de mieux comprendre les responsabilités et la contribution de chacun, ce qui facilitera les prises de décisions éclairées par des données probantes. Cette cartographie est devenue un outil de référence lors de conférences et est utilisé à des fins éducatives pour les différents cliniciens. Elle explique efficacement et de manière exhaustive le fonctionnement de l'équipe responsable, dont le rôle consiste à offrir le soutien nécessaire au comité de pharmacologie dans ses activités.

**Mots clés :** comité de pharmacologie, modélisation par objet typé

### Introduction

Afin d'arriver à une approche concertée de la gestion du médicament, le Centre universitaire de santé McGill (CUSM) a réorganisé, il y a quelques années, les activités entourant le comité de pharmacologie<sup>1</sup>. Le formulaire pharmacothérapeutique ainsi que le fonctionnement du comité ont été révisés lors de cet exercice. Le département de pharmacie du CUSM désirait optimiser sa collaboration aux travaux du comité de pharmacologie. L'analyse de la structure et des activités d'un comité de pharmacologie a déjà été rapportée dans la littérature et cet exercice per-

met de mieux orienter les collaborateurs et membres de celui-ci<sup>2,3</sup>. L'objectif de l'exercice visait l'obtention d'un modèle systématique de prises de décisions basées sur des données probantes à l'égard des dossiers médicaments.

### Description de la méthodologie

Le Département de pharmacie du CUSM a eu recours, au printemps 2006, à une designer pédagogique, Mme Françoise Crevier (Ph.D.), pour contribuer à l'ensemble du processus. Les différents pharmaciens collaborant au comité de pharmacologie ont travaillé avec Mme Crevier pour mettre sous forme de cartographie (*knowledge mapping*) tous les détails entourant leur collaboration aux différentes étapes des travaux du comité de pharmacologie. La chef du Département de pharmacie, le secrétaire du comité de pharmacologie, la responsable du centre d'information pharmacothérapeutique ainsi que la coordonnatrice du Programme de gestion thérapeutique des médicaments (PGTM) du CUSM ont notamment participé à ce remue-ménages.

En dirigeant les discussions lors de ces rencontres, la spécialiste a aidé les participants à bien identifier les différentes composantes et leurs liens. Elle a eu recours à la technique de modélisation par objets typés (MOT) et à un logiciel pour guider les participants<sup>4,5</sup>. Le modèle MOT, disponible notamment sur le site web de l'Université du Québec à Montréal (<http://www.licef.teluq.quebec.ca/francais/real/mot.htm>), est l'expression graphique des connaissances d'un domaine et des liens qui les unissent. Ce modèle permet de faire un recensement des étapes d'un processus. L'analyse du contenu permet d'identifier les connaissances, de les organiser, de les représenter graphiquement en établissant les différents éléments qui les relient. Le processus décrivant les divers travaux réalisés

*Céline Dupont, B. Pharm, M.Sc., est pharmacienne et coordonnatrice du Programme de gestion thérapeutique des médicaments au Centre universitaire de santé McGill*

*André Bonnici, B. Pharm, M.Sc., est pharmacien et coordonnateur du comité de pharmacologie du Centre universitaire de santé McGill*

*Johanne Vinet, B. Pharm, M.Sc., est pharmacienne au Centre d'information pharmacothérapeutique du Centre universitaire de santé McGill*

*Patricia Lefebvre, B. Pharm, M.Sc., FCSHP, est chef du Département de pharmacie du Centre universitaire de santé McGill*

pour le compte du comité de pharmacologie a donc été modélisé. On retrouve dans le diagramme principal ci-joint (figure 1), le premier niveau de l'exercice de modélisation. Un point foncé à l'intérieur d'un élément indique la présence d'une ou de plusieurs rubriques pour cette étape (la représentation graphique des détails des différentes étapes n'est pas présentée dans ce document). Les pharmaciens ont travaillé avec Mme Crevier à décortiquer systématiquement chacune d'elles.

## **Le « MOT » du département de pharmacie du CUSM**

Les pharmaciens devaient initialement convenir de l'énoncé de l'objectif global qui guiderait leurs travaux de collaboration avec le comité de pharmacologie. Ils se sont entendus qu'ultimement, « la promotion de l'utilisation optimale et sécuritaire de la pharmacothérapie au CUSM » représenterait cette orientation commune. Le processus devait viser à prodiguer des soins et des services pharmaceutiques de haut niveau, centrés sur le patient. Pour ce faire, il fallait notamment instaurer des mécanismes de veille informationnelle afin d'identifier rapidement les événements déclencheurs qui pouvaient affecter d'une façon ou d'une autre l'utilisation des médicaments dans notre centre.

Nous présentons ci-dessous une description de quelques sections clés représentées dans le modèle « MOT » développé au CUSM.

### **Événements déclencheurs**

Cette section traite des multiples événements, de différente nature, pouvant inciter ou même quelquefois obliger le comité de pharmacologie à se prononcer sur certains problèmes. Une décision législative, un avis de Santé Canada, la mise en marché ou le retrait du marché d'un médicament sont quelques exemples d'éléments qui se retrouvent régulièrement à l'agenda d'un comité de pharmacologie. Afin d'aider ce dernier à prendre des décisions éclairées, on doit entreprendre au préalable un travail de préparation, de recherche documentaire.

Lorsqu'un sujet a retenu l'attention du comité de pharmacologie, le dossier est assigné à une personne qui en sera responsable. Le secrétaire du comité de pharmacologie doit attribuer les priorités de façon à ce que les dossiers urgents soient prêts et traités à temps en fonction du calendrier des réunions du comité de pharmacologie. L'agenda du comité tient compte de ces événements. Les sujets, de par leur nature, ne demandent pas tous le même degré d'analyse mais certains, les demandes d'ajout d'un nouveau médicament au formulaire par exemple, nécessiteront une revue exhaustive de la documentation scientifique avant qu'on puisse formuler une recommandation au comité de pharmacologie.

### **Recherche de l'information et rédaction du document**

La recherche documentaire est une étape critique dans l'analyse d'un dossier. Le soutien du centre d'information

et les ressources des bibliothèques du CUSM sont précieux à cette étape du processus. La qualité des résultats de la recherche dans les bases de données est déterminée par le choix judicieux des mots clés et les stratégies de recherches sélectionnées. Le choix des bases de données à interroger et des sources d'information à consulter sont aussi des facteurs importants. Il est primordial que la personne chargée de rédiger le document de consultation soit en mesure de consulter une information complète et à jour.

Un exercice de triage doit être réalisé afin de ne conserver que l'information pertinente au travail en cours. Les personnes chargées d'un dossier doivent donc hiérarchiser les informations c.-à-d. déterminer ce qui sera conservé pour rédiger le document de consultation (méta-analyse, études cliniques diverses, rapports de cas, séries de cas, études observationnelles, études de cohorte, etc.). Des grilles d'évaluation (JADAD, AGREE etc.) permettent de noter de façon objective les publications retenues.

La rédaction du document destiné à la consultation par le comité de pharmacologie s'appuiera sur des données probantes (lorsqu'elles sont disponibles), résumera les données cliniques et scientifiques consultées et informera de la qualité de celles-ci. Les commentaires de cliniciens experts seront incorporés afin de s'assurer que les recommandations et la décision finale soient pratiques et applicables à notre milieu. Le document présenté doit permettre aux membres du comité de pharmacologie de prendre connaissance rapidement de la qualité des sources d'informations disponibles consultées et de l'analyse qui en a été faite, d'avoir un résumé des facteurs déterminants et essentiels à la prise d'une décision et à la formulation de recommandations claires et précises. L'absence de publication de qualité devrait être soulignée et incitera le comité de pharmacologie à approfondir sa réflexion sur la recommandation à adopter.

### **Sanction du comité de pharmacologie**

Le secrétaire du comité de pharmacologie doit faire circuler le document d'évaluation à travers diverses étapes. Il doit pouvoir présenter le dossier (mise en contexte) mais recevoir les opinions quelquefois divergentes des différents experts qui y ont contribué. Les discussions peuvent se solder par une demande d'informations supplémentaires. L'auteur du document devra soumettre au secrétaire du comité de pharmacologie les réponses et précisions demandées. Si le comité adopte le document, avec ou sans modifications, tout un processus de mise en application débutera. Selon la nature de la décision, plusieurs actions doivent être entreprises pour s'assurer de l'activation de celle-ci ; pour certains dossiers, des modalités d'implantation et de suivi pourront être requises.

### **Appliquer la recommandation**

Cette section décrit les étapes nécessaires à la mise en application des recommandations selon leur type. Certains documents devront être entérinés par d'autres instances, l'exécutif du Conseil des médecins, dentistes et pharma-

ciens (CMDP) par exemple, d'autres demanderont que certains acteurs concernés soient contactés et informés. Un calendrier de mise en œuvre de l'application des recommandations, comme la formation ou la création de groupes de travail, peut être nécessaire. Différents documents de référence devront souvent être créés pour répondre aux besoins de la mise en place d'une décision ou d'une recommandation. Des guides thérapeutiques, des protocoles, des algorithmes de traitement, des ordonnances collectives, des ordonnances prédéfinies, des politiques et procédures, des bulletins d'information permettront de diffuser l'information et de s'assurer que les cliniciens s'approprièrent de façon éclairée et efficace la recommandation du comité de pharmacologie.

### L'utilisation du modèle « MOT » au CUSM

L'exercice de schématisation réalisé par les différents collaborateurs du CUSM a permis de visualiser et de clarifier toutes les étapes de même que les rôles et responsabilités de chacun. Il en résulte un outil de formation qui sert de repère aux professionnels de la santé de l'établissement, leur permettant de visualiser de façon détaillée et ordonnée toutes les étapes liées aux activités du comité de pharmacologie du CUSM. Le département de pharmacie a organisé une soirée de formation pour les pharmaciens du CUSM, à laquelle étaient invités les résidents en pharmacie. Le modèle « MOT » fera aussi partie des outils disponibles pour aider les étudiants à comprendre les travaux liés à l'évaluation d'un médicament et pour leur offrir une stratégie efficace lors de leurs travaux.

Cette démarche structurée, maintenant bien expliquée à l'aide d'un support visuel clair, a aussi fait l'objet de conférences offertes par des cliniciens du CUSM. Le modèle a notamment été utilisé dans le cadre de la formation provinciale sur le comité de pharmacologie de l'Association du Conseil des médecins, dentistes et pharmaciens du Québec. Cet outil possède l'avantage de pouvoir être exporté et adapté dans d'autres établissements de santé.

### Conclusion

À l'aide de cet exercice de groupe, les pharmaciens collaborant au comité de pharmacologie ont schématisé les différentes composantes de leur travail. Ils ont pu ainsi identifier les attentes et les besoins de tous, en prenant connaissance des différentes étapes à travers lesquelles chacun devait cheminer. Les collaborateurs et membres du comité de pharmacologie qui étudient et utilisent le « MOT » du CUSM s'assurent ainsi que les décisions prises seront éclairées et basées sur des données probantes. Le modèle permet : 1) de visualiser et d'expliquer le fonctionnement de l'équipe responsable ainsi que d'appuyer le comité de pharmacologie dans ses travaux, 2) de faciliter la collaboration entre les différents acteurs du milieu, 3) de favoriser une bonne continuité des travaux du comité de pharmacologie, 4) de former les étudiants et les résidents en pharmacie au rôle et aux responsabilités du pharmacien au sein du comité de pharmacologie et 5) de former les cliniciens à la démarche rigoureuse associée à l'utilisation optimale et sécuritaire de la pharmacothérapie.

Pour toute correspondance :

Céline Dupont

Département de pharmacie

Centre universitaire de santé McGill

Hôpital Général de Montréal, bureau C1-200

1650, avenue Cedar

Montréal (Québec) H3G 1A4

Téléphone : 514 934-1934, poste 42683

Courriel : celine.dupont@muhc.mcgill.ca

*Remerciements : les auteurs tiennent à remercier Mme Françoise Crevier pour son soutien dans l'élaboration de ce modèle.*

### Abstract

**Objective:** The purpose of this article is to describe the model analyzing the different steps related to projects developed in collaboration with the Pharmacy and Therapeutics Committee, a model developed by members of the pharmacy department of the McGill University Health Centre (MUHC).

**Context:** A few years ago, the MUHC proceeded to a revision of the drug formulary and of the operation of the Pharmacy and Therapeutics Committee. To allow optimal collaboration of the different clinicians, a thorough evaluation was undertaken of all activities involved in the development of various projects submitted to the Pharmacy and Therapeutics Committee. The analysis of the entire process was aimed at a concerted approach to medication management to ensure a systematic model for evidence-based decision making. A designer pedagogy helped the MUHC team in modeling the elements involved in the stages of carrying out the various mandates.

**Conclusion:** The modeling by object type (MOT) approach allowed the identification of components of various projects of the Pharmacy and Therapeutics Committee, including their various connections. As well, the approach provided a better understanding of the responsibilities and contributions of each, all of which facilitated evidence-based decision making. Such concept mapping has become a reference tool used by clinicians for educational purposes at conferences. Concept mapping effectively and indeed exhaustively explains the functioning of an accountable team, which has the role of providing the Pharmacy and Therapeutics Committee with the support it needs in carrying out its activities.

### Références :

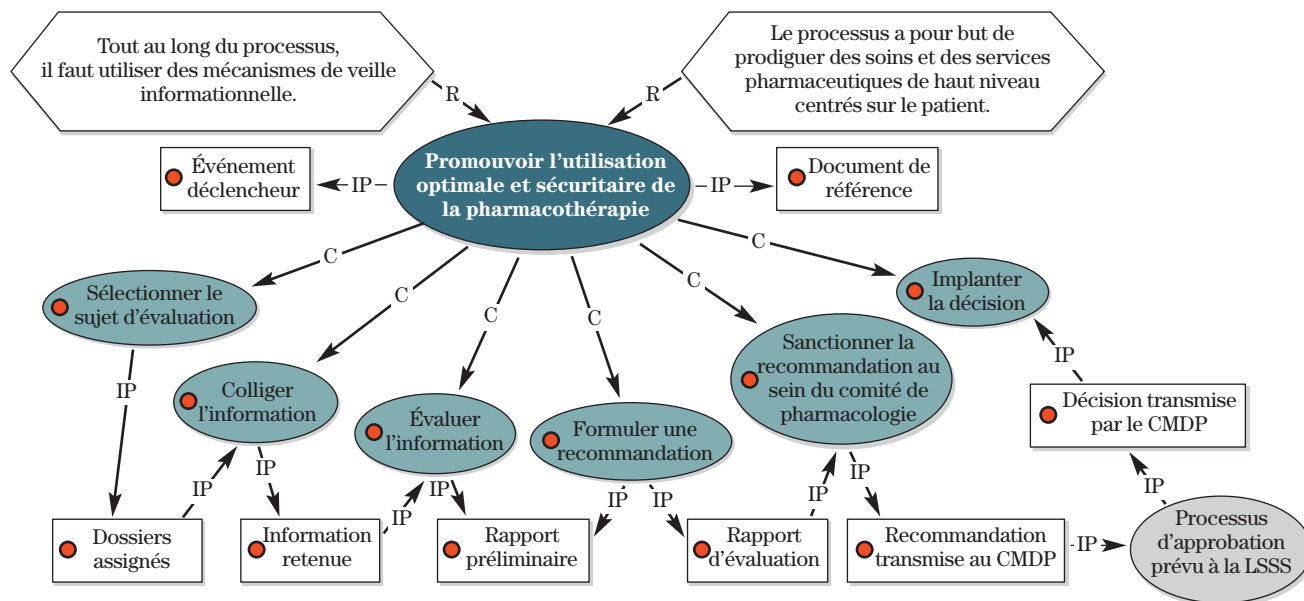
1. Lefebvre P. Pour une approche concertée de la gestion du médicament : réorganisation des activités entourant le comité de pharmacologie. *Pharmactuel* 2003;36:219-22.
2. Thurman PA, Harder S, Steiöff. Structure and activities of hospital drug committees in Germany. *Eur J Clin Pharmacol* 1997;52:429-35.
3. Tan EL, Day RO, Brien JE. Prioritising drug and therapeutics committee (DTC) decisions : a national survey. *Pharm World Sci* 2007;29:90-6.
4. Paquette G. Une technique de modélisation des connaissances à des fins de formation (Rapport technique). Montréal : LICEF, Télé-université. 1993
5. Paquette G, Crevier F, Aubin C. ID Knowledge in a Course Design Workbench. *Educational Technology* 1994;34:50-7.

Dans le *Pharmactuel* vol. 41 n° 2., la figure intitulée « Organisation des travaux du comité de pharmacologie au Centre universitaire de santé McGill » aurait dû accompagner l'article de la chronique « Gestion » publié à la page 107.

Veillez nous excuser de cet oubli.

**Titre :** Le « MOT » du département de pharmacie du Centre universitaire de santé McGill

**Figure 1 :** Organisation des travaux du comité de pharmacologie au Centre universitaire de santé McGill



*Légende :*  
 C : est composé de ...  
 IP : est intrant / produit...  
 R : le principe régit...

## Rappel de médicament : implication pour la sécurité des patients et démarche proposée en établissement de santé

Lucie Poirier, Lysanne Besse

### Résumé

**Objectif :** Décrire les implications relatives à la sécurité des patients et associées à la gestion des rappels, avis et alertes (AAR) concernant les médicaments émis par les fabricants de produits pharmaceutiques dans les établissements de santé. À l'aide d'un exemple, présenter et expliquer les principales étapes, les outils et les autres aspects qui doivent être mis en œuvre pour répondre aux nouvelles exigences en matière de sécurité des patients.

**Mise en contexte :** Les AAR émis sont de plus en plus fréquents et leurs impacts sont rarement évalués. Des événements récents démontrent que la gestion des rappels de médicaments est une activité importante qui nécessite un travail clinique et administratif imposant. Un exemple concret permettra de bien cerner les incidences d'une gestion efficace des AAR, non seulement sur l'aspect matériel, mais aussi sur les aspects relatifs à la sécurité des patients.

**Conclusion :** Le pharmacien a l'obligation d'assurer l'utilisation sûre et sans danger des médicaments dispensés dans son établissement. En tant qu'employé de l'établissement, il a l'obligation d'agir avec diligence lorsque survient un rappel ou avis. Une politique de gestion des AAR concernant les médicaments et les autres produits utilisés dans un établissement de santé est utile au pharmacien, car elle encadre les rôles et responsabilités de chacun de même que les délais de réponse attendus.

**Mots clés :** gestion des risques, lois, sécurité, surveillance, rappel de médicaments, rôle du pharmacien.

### Introduction et mise en contexte

De tout temps, les alertes, avis et rappels (AAR) émis par les fabricants de produits pharmaceutiques ont retenu l'attention des pharmaciens. Le travail engendré par la réception d'une AAR est imposant, et la rigueur avec laquelle il est effectué a des retombées cliniques, éthiques et administratives importantes. Que l'on pense à l'identification des patients exposés ou aux effets subis, à la recherche de produits de remplacement ou au retrait d'un médicament, toutes ces étapes exigent temps et efforts qui sont rarement comptabilisés. Depuis quelque temps, ces AAR semblent plus nombreux, et les exigences éthiques et légales augmentent. Plusieurs souhaitent un meilleur soutien de la part de leur établissement, des fabricants et de Santé Canada.

L'objectif de cet article consiste à proposer une démarche en six étapes permettant de tenir compte de tous les enjeux entourant les rappels de médicaments.

### Responsabilités de l'établissement

L'environnement légal et les obligations des établissements de santé au regard de la gestion des AAR se retrouvent dans le Code civil du Québec<sup>1</sup>, dans la Loi S-4.2<sup>2</sup> et dans le règlement sur l'organisation et l'administration des établissements<sup>3</sup>. Ainsi, l'établissement a une obligation très stricte concernant l'innocuité et la sécurité des produits qu'il utilise dans le cadre de ses activités. Il doit être prudent et se montrer diligent dans la gestion de ces informations. Il est donc essentiel qu'il se dote d'un processus de gestion systématique des AAR, provenant des fabricants ou des organismes de contrôle ou de réglementation<sup>4</sup>. Les AAR, émis par les fabricants, se retrouvent sur le site de Santé Canada et sont classifiés en trois niveaux. Ces niveaux sont déterminés par le fabricant et qualifient le degré de risque pour l'utilisateur, associé à l'utilisation du produit visé par le retrait ou à l'exposition à celui-ci. Une description plus complète des niveaux d'alerte a été publiée dans un numéro précédent du *Pharmactuel*<sup>5</sup>. Nous renvoyons le lecteur à cet article s'il veut en savoir plus sur les niveaux d'AAR.

Habituellement, le suivi général d'un AAR est assuré par le gestionnaire de risque avec la participation des acteurs-clés au sein de l'établissement que sont le pharmacien pour les médicaments, l'ingénieur biomédical pour les équipements médicaux spécialisés, les services techniques pour les équipements non spécialisés, les services alimentaires pour les aliments et le service des ressources matérielles et des approvisionnements pour tous les types de fournitures et produits. De façon générale, les actions suivantes

---

*Lucie Poirier, inh., est formatrice pour l'Institute for Safe Medication Practices Canada (ISMP Canada) et conseillère en gestion des risques au Service de gestion des risques et de la qualité - aspects professionnels de la direction de la gestion de l'information et de la qualité-performance (DGIQP) du Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM)*

*Lysanne Besse, B. Pharm., D.P.H., est chef adjoint au Département de pharmacie du Centre hospitalier de l'université de Montréal (CHUM) et membre du comité de gestion des risques et de la qualité du CHUM (2005-2007)*

peuvent être générées lors du traitement d'une AAR : retirer immédiatement le produit, y apporter des modifications, corriger ou compléter les instructions d'utilisation ou élaborer les avis aux utilisateurs. À l'occasion d'un retrait, l'établissement doit tenir compte de son obligation d'assurer le suivi auprès de la clientèle ayant utilisé le produit. De plus, il doit conserver les documents pertinents concernant ce rappel. Ceux-ci doivent permettre de faire la preuve que l'établissement a été prudent et diligent dans la gestion du risque que constitue l'utilisation du produit et qu'il a agi de façon responsable lors de la réception de l'avis de rappel émis par la compagnie ou toute autre source.

Finalement, l'utilisation d'un produit dont l'innocuité n'est pas certaine peut constituer un accident au sens de la Loi et faire l'objet d'une divulgation à l'utilisateur<sup>6</sup>. Les modalités générales de divulgation sont prévues par règlement du conseil d'administration de l'établissement.

## **Description et discussion de la thématique**

*La pharmacie reçoit un rappel de classe 1 que le fabricant des ampoules d'octréotide 500 mcg/ml a émis le 26 janvier. Ce rappel concerne un lot de 18 940 ampoules produit en septembre de l'année précédente. L'information pertinente est indiquée. Le texte du rappel exprime qu'il pourrait y avoir des ampoules identifiées « octréotide 500 mcg/ml IV » pouvant contenir de la « fluphénazine 100 mg/ml IM ». Les pharmaciens sont informés par le fournisseur habituel de l'établissement (grossiste) que ce lot a été distribué depuis le 19 octobre, soit environ 3 mois avant l'émission du rappel.*

Dans l'exemple ci-dessus, le retrait est qualifié de Classe 1, c'est-à-dire un retrait immédiat. Dans les premières 24 heures, les ampoules doivent être retirées et les médecins ayant prescrit ce médicament doivent être avisés. Le conseiller en gestion des risques est aussi informé, car la gestion d'une AAR nécessite souvent la coordination de plusieurs acteurs.

## **Démarche proposée lors d'un retrait de classe 1**

### **Première étape : Retirer le médicament et informer les médecins concernés**

Le pharmacien d'établissement, ou la personne qu'il a désignée à cette tâche, doit d'abord identifier l'endroit où le médicament est disponible et le retirer immédiatement. Ce dernier peut, par exemple, se retrouver à la pharmacie centrale, dans les pharmacies satellites, dans les réserves des unités de soins et des cliniques externes ou même avoir été distribué aux patients pour lesquels une ordonnance de ce médicament avait été émise. En plus d'avoir à retirer le produit, le pharmacien d'établissement doit vérifier s'il existe une solution de remplacement, par exemple, un autre numéro de lot du même médicament. Dans ce cas, il

vérifie si l'établissement en possède ou il en commande immédiatement. Si le rappel du médicament entraîne une rupture de stock du produit requis, le pharmacien suggère alors une solution de remplacement et en discute avec les prescripteurs.

*Dans l'exemple décrit précédemment, on a immédiatement retiré les quantités en stock à la pharmacie. Des quantités résiduelles du lot d'octréotide incriminé avaient été principalement fournies à des patients. Par l'intermédiaire du logiciel de traitement des ordonnances de la pharmacie, toutes les ampoules remises à des patients et encore disponibles ont pu être retirées. De plus, l'octréotide 500 mcg/ml étant utilisé pour préparer des perfusions intraveineuses dans les cas de saignements de varices oesophagiennes, les membres des services médicaux suivants ont été joints et informés : hépatologie, gastro-entérologie, soins intensifs et urgence.*

L'expertise du pharmacien lui permet d'identifier rapidement les principaux prescripteurs ou spécialités médicales concernés par le rappel. Compte tenu du court délai dans lequel le médecin traitant doit être informé, une communication rapide au directeur des services professionnels et à l'exécutif du CMDP (ECMDP) peut faciliter le déroulement de cette étape.

### **Deuxième étape : Identifier les patients touchés par le rappel**

La grande majorité des établissements au Québec ne possèdent pas de système systématique de traçabilité des produits utilisés. De plus, les systèmes de traçabilité actuels par code à barres ne permettent pas de connaître le numéro de lot ou la date de péremption d'un médicament donné<sup>5</sup>. L'identification des patients ayant reçu le médicament s'effectue donc de façon indirecte. Le conseiller en gestion des risques sollicitera souvent le pharmacien et l'équipe des spécialistes du domaine en question afin d'obtenir des informations concernant les principaux effets secondaires, les indications, les diagnostics associés au produit ainsi que les autres informations utiles pour retrouver les formes d'utilisation d'un lot de médicament. À l'aide des informations sur le produit rappelé, les experts évaluent la gravité du préjudice réel ou potentiel porté aux patients afin d'établir l'ampleur et la séquence des mesures à prendre et des actions à poser.

Une fois le préjudice évalué, on établit une liste de patients ayant reçu ou pu recevoir le médicament rappelé ou encore ayant été en contact avec celui-ci. Le dossier médical de chacun doit être révisé par le médecin traitant afin de comparer l'évolution de l'état de santé des patients concernés et les informations reçues de la compagnie dans le but d'identifier les patients dont l'évolution de l'état de santé aurait présenté des écarts par rapport aux effets escomptés.

Comme le rappel concernait des produits distribués sur une période de trois mois, une nouvelle recherche a été effectuée au moyen du logiciel de traitement des ordonnances de la pharmacie, pour retrouver tous les patients auxquels le Département de pharmacie avait procuré de l'octréotide durant la période en question. Par la même occasion, on a pu retrouver les noms des prescripteurs.

Lorsque le médicament est disponible en réserve sur les unités de soins ou s'il est prescrit « au besoin », l'étape d'identification des médecins traitants et des patients ayant reçu le produit incriminé peut être très complexe. À moins que l'établissement utilise un système informatisé d'enregistrement des doses administrées par l'infirmière (dossier du patient informatisé), il faut consulter manuellement les dossiers des patients pour lesquels une ordonnance du médicament a été émise et rechercher dans les notes des infirmières et les feuilles d'enregistrement des médicaments si des doses du médicament en question ont été administrées. À cet effet, le regroupement des programmes d'assurances des établissements du réseau de la santé et des services sociaux considère que l'établissement de santé doit utiliser des moyens raisonnables, selon ses ressources disponibles, pour identifier et retrouver les médecins et les patients concernés par les AAR reçus<sup>4</sup>.

### ***Troisième étape : Procéder à la divulgation, c'est-à-dire communiquer l'information aux patients touchés ou à leurs proches***

Lorsqu'il est judicieux de penser qu'un patient a reçu un médicament visé par un rappel ou a été en contact avec le produit et que celui-ci risque de produire des effets néfastes, nous nous trouvons dans un cas d'accident au sens de la Loi, et cette information doit lui être divulguée.

Il faut noter que lorsque l'information est transmise par téléphone, la note inscrite au dossier médical doit mentionner les éléments divulgués ainsi que la réaction du patient (ou de ses proches) face à cette divulgation. Si la divulgation s'effectue par écrit, dans le cadre d'une lettre composée en collaboration avec le médecin traitant et mentionnant les principaux faits décrits par le fabricant, on doit en garder une copie dans le dossier médical. De même, toute mesure de soutien offerte au patient (consultation médicale, examen diagnostique, traitement, médication ou autre) doit être inscrite dans le dossier médical du patient.

### ***Quatrième étape : Informer le comité de gestion des risques (CGR), les responsables des communications, des liens avec les assureurs et l'ECMDP***

Le comité de gestion des risques a le mandat d'identifier et d'analyser les accidents et les incidents en vue de s'assurer de la sécurité des patients dans l'établissement. Il doit de plus s'assurer qu'un soutien est apporté aux victimes et à leurs proches lors d'un accident. Dans ce contex-

te, il doit être informé de toute alerte reçue qui engendre ou pourrait engendrer des préjudices réels ou potentiels pour les patients<sup>7</sup>. Il est aussi informé du déroulement des travaux et de leurs conclusions. Au besoin, l'information sera également transmise au comité de vigilance et de la qualité du conseil d'administration. De plus, lorsqu'on soupçonne une probabilité de réclamation ou de poursuite, **la personne responsable des contacts avec les assureurs** doit recevoir le contenu de l'alerte du fabricant et la liste des patients concernés. Au besoin, les ajusteurs ou les procureurs pourront soutenir l'établissement dans les étapes ultérieures. De même, puisque les AAR de produits sont de plus en plus médiatisés, le responsable **des communications** devrait être informé de toute situation pouvant susciter l'intérêt des médias. Finalement, **l'ECMDP** devrait être informé de toute situation nécessitant des actions de la part de ses membres, et il pourrait être consulté par le CGR au sujet des démarches à entreprendre et du suivi du dossier.

### ***Cinquième étape : Émettre des recommandations et instaurer des mesures préventives***

Dans un contexte de gestion des risques, les AAR peuvent être perçus comme des occasions d'apprendre et d'améliorer la sécurité de la prestation des soins et des services. Une analyse à posteriori peut parfois générer des recommandations utiles pour l'ensemble des professionnels pratiquant dans l'établissement.

### ***Sixième étape : Information à verser dans le dossier de gestion des risques***

Le dossier doit contenir toutes les informations nécessaires tant pour démontrer les activités réalisées en gestion des risques que pour répondre aux assureurs dans le cas d'une plainte ou d'une réclamation. On y retrouve donc en tout temps le contenu de l'alerte, une copie des communications entre les professionnels (pharmaciens, médecins, autres), la liste des patients, toutes les communications écrites avec ceux-ci, une copie des recommandations effectuées, etc. En règle générale, le conseiller en gestion des risques constitue le dossier et le conserve.

## **Conclusion**

La démarche proposée dans cet article peut s'appliquer non seulement aux médicaments mais à tous les produits utilisés dans un établissement. Parmi les difficultés observées, on note la coordination nécessaire pour diffuser l'information, la recherche du matériel et des patients touchés, l'évaluation des préjudices et la divulgation, tout ceci en respectant des délais parfois très courts. Une démarche validée et appliquée de façon concertée, en plus d'une meilleure traçabilité (lien entre produit-lieu et produit-patient), permettra une gestion prudente et diligente des AAR, tout en favorisant l'innocuité et la sécurité des médicaments et des autres produits utilisés en établissement de santé.

Dans le cas d'un rappel de médicament, il faut souligner le rôle essentiel du pharmacien. Grâce à son expertise et à ses connaissances pharmacologiques et cliniques, mais aussi en tant que gardien des processus entourant l'utilisation des médicaments, il répond à plusieurs des exigences liées au traitement des AAR.

Pour correspondance :

Lysanne Besse

Département de pharmacie

Centre hospitalier de l'université de Montréal

1560, rue Sherbrooke Est

Pavillon Lachapelle, porte DS-1095

Montréal (Québec) H2L 4M1

Courriel : [lysanne.besse.chum@ssss.gouv.qc.ca](mailto:lysanne.besse.chum@ssss.gouv.qc.ca)

## Références

1. Code Civil, L.Q. 1991, c.64 a.1457,1458.
2. Loi sur les services de santé et les services sociaux, L.R.Q.,c.S-4.2, a. 5. [cité le 20080201] <http://www2.publicationsduquebec.gouv.qc.ca> (site visité le 4 février 2008).
3. Règlement sur l'organisation et l'administration des établissements, R.R.Q., c. S-5. R.3.01,a.53.
4. Regroupement des programmes d'assurance de dommages du réseau de la santé et des services sociaux. Manuel de gestion des risques du réseau de la santé et des services sociaux du Québec. Montréal : Publications de l'AQESSS. 2006:F10-12.
5. Gauthier J, Bussièrès JF. Gestion des rappels et des retraits de médicaments en établissement de santé. *Pharmactuel* 2006;39:98-102.
6. Loi sur les services de santé et les services sociaux, L.R.Q.,c.S-4.2, a. 8. [cité le 20080201] <http://www2.publicationsduquebec.gouv.qc.ca> (site visité le 4 janvier 2008).
7. Loi sur les services de santé et les services sociaux, L.R.Q.,c.S-4.2, a. 183. [cité le 20080201] <http://www2.publicationsduquebec.gouv.qc.ca> (site visité le 4 février 2008).

## L'acétaminophène peut-il être donné à des patients asthmatiques sensibles à l'aspirine ?

Eve Tonietto

### Exposé de la question

On sait que les patients asthmatiques constituent une population chez qui le risque de développer une sensibilité à l'aspirine est plus grand que chez des sujets en bonne santé. La réaction croisée possible avec d'autres anti-inflammatoires non stéroïdiens rend l'utilisation de ces derniers moins sûre. Dans ce cas, est-il possible d'administrer de l'acétaminophène aux patients asthmatiques ?

### Réponse à la question

On dispose de la description de deux variantes de sensibilité à l'aspirine. Chez les patients atteints d'urticaire chronique, il est plus commun d'observer une réaction de sensibilité à l'aspirine déclenchant de l'urticaire ou de l'angioedème<sup>1</sup>. Il existe également une réaction de type bronchospastique qui se produit le plus souvent chez des patients asthmatiques dans une proportion de 3 % à 21 %, comparativement à 0,3 % à 0,6 % chez des sujets en bonne santé<sup>2</sup>.

L'asthme induit par l'aspirine (AIA) serait un syndrome clinique distinct, un peu comme il existe divers types d'asthmes (saisonnier, allergique, à l'effort, etc.). La pathophysiologie de ce type d'asthme fait en sorte qu'une exacerbation peut survenir à la suite de la prise d'aspirine ou d'anti-inflammatoires<sup>2</sup>. L'aspirine est donc un facteur aggravant plutôt que la cause de l'asthme. Ainsi, le fait d'éviter l'aspirine n'entraîne pas la disparition de l'asthme<sup>3</sup>.

L'AIA apparaît le plus fréquemment entre 30 et 50 ans. Il se présente à la suite d'une séquence caractéristique de symptômes, dont le processus peut s'étaler sur plusieurs années. Le premier symptôme qui se manifeste est la rhinite vasomotrice suivie d'une congestion nasale chronique. Puis apparaissent les polypes nasaux et l'asthme. La sensibilité à l'aspirine survient quelques années après les premiers symptômes d'asthme. Les femmes sont plus touchées que les hommes (2,3 : 1)<sup>2,3</sup>.

À l'occasion de l'ingestion d'aspirine, le bronchospasme se développe en moins de trois heures, et il peut être accompagné de rhinorrhée et parfois d'une bouffée congestive au niveau de la tête et du cou ainsi que d'un œdème périorbital<sup>3</sup>.

Le bronchospasme induit par l'aspirine serait dû à l'inhibition des cyclo-oxygénases (COX), enzymes qui transforment l'acide arachidonique en prostaglandines. Cette inhibition fait en sorte que l'acide arachidonique serait davantage métabolisé par la voie de la lipo-oxygénase. Cette voie mène à la formation des leucotriènes, de puis-

sants médiateurs inflammatoires, responsables de la bronchoconstriction, de la sécrétion de mucus et de l'œdème des voies respiratoires. L'expression de la COX-2 serait diminuée chez les patients sensibles à l'aspirine, ce qui entraînerait une déplétion en prostaglandine E<sub>2</sub>. Cette dernière agit comme un bronchodilatateur et supprime la production de leucotriènes. La prise d'un inhibiteur de la COX-1 potentialiserait le manque en PGE<sub>2</sub>, qui a un effet protecteur contre ces leucotriènes<sup>3</sup>.

La pathophysiologie de l'AIA rend possible une sensibilité aux autres anti-inflammatoires non stéroïdiens. La fréquence des réactions croisées est fonction du degré d'inhibition des COX<sup>3</sup>.

L'acétaminophène est un inhibiteur faible de la COX-1 et de la COX-2, et cette inhibition est proportionnelle à la dose utilisée. Il y a donc un risque de réaction croisée d'environ 7 % chez les patients sensibles à l'aspirine<sup>4</sup>. Une étude de Settignano et collaborateurs a démontré qu'il pouvait y avoir une corrélation entre la dose d'aspirine qui induit un bronchospasme et la fréquence de réactions croisées avec l'acétaminophène. Par exemple, la fréquence de réactions croisées avec l'acétaminophène est plus grande (83 %) pour les patients chez qui une petite dose d'aspirine (30 mg) cause un bronchospasme<sup>5</sup>.

Dans la même étude de Settignano, un groupe de 50 patients ayant une sensibilité confirmée à l'aspirine a reçu une dose de 1 000 mg d'acétaminophène suivie d'une deuxième dose de 1 500 mg, trois heures plus tard, si aucune réaction de sensibilité n'apparaissait après la première dose. Une réaction de type bronchospastique s'est produite chez 24 % des patients ayant reçu 1 000 mg d'acétaminophène et ce pourcentage a grimpé à 32 % lorsque la dose avait été augmentée à 1 500 mg. Le bronchospasme induit par l'acétaminophène serait de plus courte durée et nécessiterait moins de doses de bronchodilatateurs pour le renverser que celui induit par l'aspirine. Les auteurs concluent qu'on devrait éviter d'administrer de fortes doses d'acétaminophène à des patients sensibles à l'aspirine ( $\geq 1 000$  mg), particulièrement si la dose seuil de sensibilité à l'aspirine est inférieure à 100 mg<sup>5</sup>.

---

*Eve Tonietto, B.Pharm., est étudiante à la maîtrise en pratique pharmaceutique au Centre hospitalier de l'Université de Montréal*

## Conclusion

L'acétaminophène demeure l'agent de premier choix pour les patients asthmatiques ayant une sensibilité à l'aspirine. Cependant, il faut savoir que le risque de réaction croisée, quoique faible, demeure présent et qu'il est prudent d'éviter les doses élevées d'acétaminophène.

Pour toute correspondance

Eve Tonietto

Département de pharmacie

Hôpital Saint-Luc du CHUM

1058, rue Saint-Denis

Montréal (Québec) H2X 3J4

Téléphone : 514 890-8000, poste 36247

Télécopieur : 514 412-7382

Courriel : eve.tonietto.chum@ssss.gouv.qc.ca

## Références

1. Berkes, EA. Anaphylactic and anaphylactoid reactions to aspirin and other NSAIDs. *Clin Rev Allergy Immunol* 2003;24:137-48.
2. Szczeklik A, Nizankowska E, Duplaga M. Natural history of aspirin-induced asthma. *Eur Respir J* 2000;16:432-36.
3. Szczeklik A, Nizankowska E, Mastalerz L, Szabo Z. Analgesics and asthma. *Am J Ther* 2002;9:233-43.
4. Jenkins C, Costello J, Hodge L. Systematic review of prevalence of aspirin induced asthma and its implications for clinical practice. *BMJ* 2004;328:434-40.
5. Settupane RA, Schrank PJ, Simon RA, Mathison DA, Christiansen SC, Stevenson DD. Prevalence of cross-sensitivity with acetaminophen in aspirin-sensitive asthmatic subjects. *J Allergy Clin Immunol* 1995;96:480-5.