

**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

## Il faut laisser des traces...

*Francine Lussier-Labelle*

Le réseau de la santé se retrouve au beau milieu d'un grand tourbillon de changements : modifications législatives majeures (Loi 90, Loi 113, Loi 25, Loi 30, projet de loi 83, politique du médicament...), réorganisation importante du réseau et augmentation des volumes d'activités. Les patients sont de mieux en mieux informés de leurs droits, accèdent facilement avec l'Internet à de l'information sur les médicaments et veulent s'impliquer dans leur traitement. Et tout ça, comme toujours, dans un environnement où il faut faire plus avec moins.

Dans un monde sans pénurie, l'évaluation de l'acte est une responsabilité individuelle et départementale très importante. Dans la tourmente à haute vitesse que nous vivons et compte tenu aussi de la pénurie de ressources qui sévit, **l'évaluation de l'acte devient essentielle**. Dans les années à venir, les établissements vont revoir leur fonctionnement pour répondre plus adéquatement aux besoins des populations qu'ils desservent. Des choix vont devoir se faire; certains seront difficiles, d'autres, carrément déchirants. Tous les professionnels (travailleurs sociaux, psychologues, inhalothérapeutes, infirmières, ergothérapeutes...) documentent leurs activités et leurs actes; mais nous, très peu. Il ne faut pas attendre de nous faire imposer des directives, il faut rester maître de nos actions. Quand on nous demandera ce que l'on fait, pour quelle clientèle, à quel moment et avec quelle qualité, on doit être en mesure de répondre. La Loi 90 a ouvert des portes, certains actes sont maintenant accessibles à d'autres professionnels. Pour faire la preuve que nous sommes les experts dans le médicament, il nous faut être prêts, chiffres à l'appui. Le sommes-nous? J'en doute.

Il faut retrouver notre motivation à nous évaluer entre nous, identifier dans chaque département les pharmaciens qui croient à une telle démarche, former un comité d'évaluation de l'acte, partager entre nos départements les expériences positives et les critères utilisés. Mais surtout, surtout, **il faut prendre le temps**. La journée de formation continue du 4 février 2005 de l'A.P.E.S. nous permet de remettre les pendules à l'heure, d'échanger nos réflexions sur les difficultés et de partager nos réalités. À deux semaines de l'activité du 4 février, le nombre d'inscriptions était faible. Est-ce que le sujet ne nous touche pas? Toutes les raisons sont bonnes pour ne pas y participer : la pénurie, le manque de temps, l'hiver et ses conditions routières imprévisibles, l'absence d'impact direct sur ma pratique, etc. Mais aucune de ces raisons n'est valable. Chaque département doit faire de l'évaluation de l'acte; chaque département doit orienter ses objectifs et ses priorités.

Mais pour faire de l'évaluation de l'acte, il faut documenter nos actes. Oups, voilà une autre difficulté importante! Je suis convaincue que nos activités sont de grande qualité, que les patients bénéficient de nos interventions quotidiennes. Malheureusement, nous sommes incapables de le prouver et encore moins de le diffuser. On ne parle pas de recherche évaluative ici, **mais de documenter par écrit nos actes**. Pourquoi ces deux à trois minutes après chaque intervention nous sont-elles si pénibles? Sommes-nous paresseux? Avons-nous peur que nos actes ne soient pas de qualité? Peur de nous faire questionner par nos pairs? Craignons-nous la discussion saine et objective de ce que nous faisons au quotidien? Chaque pharmacien et chaque département doivent se poser la question et y répondre.

Une fois nos actes documentés, une fois nos actes évalués, il restera la reconnaissance de ce que nous sommes, mais pour ce faire, il faut laisser des traces...

---

*Francine Lussier-Labelle est chef du département de pharmacie de la Cité de la santé de Laval et 2<sup>e</sup> vice-présidente au conseil d'administration de l'A.P.E.S.*

## Effet des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine chez les patients avec maladie coronaire stable et à faible risque cardiovasculaire : l'étude PEACE

Aurélie Soyer, Anne Spinewine

**Titre de l'article :** Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibition in Stable Coronary Artery Disease. N Engl J Med 2004;351:2058-2068

**Auteurs :** The PEACE (Prevention of Events with Angiotensin Converting Enzyme Inhibition) Trial Investigators

**Commanditaires :** National Heart, Lung and Blood Institute, Bethesda ; Knoll Pharmaceuticals ; laboratoires Abbott.

**Objectif de l'étude :** Tester l'ajout d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA) à la thérapie conventionnelle chez des patients avec maladie coronarienne stable et sans dysfonction ventriculaire gauche.

**Cadre de l'étude :** L'étude s'est déroulée dans 187 établissements aux États-Unis, au Canada et en Italie. Le recrutement a été effectué entre novembre 1996 et juin 2000. La durée médiane du suivi a été de 4,8 ans.

**Devis :** Essai clinique multicentrique randomisé, contrôlé avec placebo, à double insu et avec intention de traiter.

**Patients :** Les patients, âgés de 50 ans et plus, présentaient une maladie coronarienne documentée par au moins un des points suivants : infarctus du myocarde (IDM), pontage aorto-coronarien (PAC) ou intervention coronarienne percutanée (ICP) au moins trois mois avant le recrutement ; obstruction  $\geq 50\%$  de la lumière d'au moins une artère native à l'angiographie coronaire. La fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) était préservée ( $> 40\%$ ). Pour être admis dans l'étude, les patients devaient compléter une période d'essai de deux semaines durant laquelle ils recevaient du trandolapril (2 mg/jour). Les patients qui ne se conformaient pas à leur traitement, présentant des effets indésirables ou une augmentation anormale de la créatinine sérique ou du potassium étaient exclus. Les principaux autres critères d'exclusion étaient les suivants : traitement avec un IECA, condition nécessitant l'utilisation d'un IECA ou contre-indication ; traitement avec un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II ; hospitalisation pour angor instable au cours des

deux derniers mois ; pathologie valvulaire nécessitant une intervention chirurgicale ; PAC ou ICP au cours des trois derniers mois ; PAC et ICP prévue ; créatinine sérique  $> 177$  mmol/l ; potassium sérique  $> 5,5$  mmol/l

**Interventions :** Les patients ont été assignés de façon aléatoire à prendre, en plus de leur traitement habituel, soit le trandolapril à une dose de 2 mg/jour pendant 6 mois majorée ensuite à 4 mg/jour si bien tolérée, soit le placebo. Une visite était prévue tous les six mois. En février 2002, étant donné l'évidence du bénéfice des IECA chez les patients diabétiques avec protéinurie ou hypertension et microalbuminurie, les investigateurs ont pu substituer le traitement masqué par un IECA ouvert.

**Critères d'évaluation :** Initialement, l'événement primaire comprenait la mortalité cardiovasculaire ou la survenue d'IDM non fatal. Cependant, en octobre 1997, vu l'impossibilité de recruter 14 000 patients requis pour l'évaluation de l'événement primaire, la revascularisation coronarienne a été ajoutée à ce dernier, ce qui a permis de réduire la taille de l'échantillon à 8 100 patients. Les issues secondaires comprenaient une combinaison des événements suivants : mortalité cardiovasculaire, IDM non fatal, revascularisation coronarienne, angor instable, insuffisance cardiaque de novo, accident vasculaire cérébral, maladie vasculaire périphérique, arythmies cardiaques.

**Résultats :** Parmi les 8 290 patients randomisés (4 158 trandolapril et 4 132 placebo), la moyenne d'âge était de  $64 \pm 8$  ans ; la tension artérielle systolique et diastolique moyenne de base était de  $133 \pm 17$  et  $78 \pm 10$  mm Hg respectivement ; et la FEVG moyenne, de  $58 \pm 9\%$ . Les patients recevaient une thérapie quasi optimale (tableau II) et 72 % avaient bénéficié d'une procédure de revascu-

*Aurélie Soyer est pharmacienne hospitalier et étudiante au DES en pharmacie hospitalière clinique à la Clinique universitaire Saint-Luc à Bruxelles en Belgique.*

*Anne Spinewine est pharmacienne clinicienne et doctorante en sciences pharmaceutiques à l'Université catholique de Louvain – Unité FACM à Bruxelles en Belgique.*



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

larisation coronarienne. Le taux d'événements primaires n'était pas significativement plus bas chez les patients traités par trandolapril *versus* placebo (21,9 % et 22,5 % respectivement,  $p = 0,43$ ), malgré une diminution de la tension artérielle à 36 mois dans le groupe trandolapril de 3/1,2mmHg ( $p < 0,001$ ). L'analyse par sous-groupe n'a pas non plus montré de différence significative entre les deux groupes, tout comme l'analyse des événements secondaires. L'utilisation d'un IECA en étude ouverte ne semble pas avoir affecté les résultats. Une analyse post-hoc a cependant montré un effet favorable du trandolapril en termes de mortalité ou d'hospitalisations secondaires à une insuffisance cardiaque (2,8 % des patients sous tran-

dolapril *versus* 3,7 % des patients sous placebo ;  $p = 0,02$ ) ainsi qu'en ce qui concerne la survenue d'un diabète (9,8 % *versus* 11,5 % ;  $p = 0,01$ ). Les effets secondaires menant à l'arrêt du traitement ont eu lieu chez 6,5 % des patients dans le groupe placebo et 14,4 % dans le groupe trandolapril ( $p = 0,001$ ).

**Conclusion :** Chez des patients atteints de maladie coronarienne stable, avec une fonction ventriculaire gauche préservée et bénéficiant d'un traitement de base relativement optimal, l'ajout de trandolapril administré à raison de 4 mg/jour n'a apporté aucun bénéfice en termes de mortalité cardiovasculaire, d'IDM ou de revascularisation.

**Tableau I : Résultats de l'étude**

	Trandolapril (n = 4 158)	Placebo (n = 4 132)	RRR	RAR	p
Mortalité cardiovasculaire, infarctus non fatal, revascularisation	21,9 %	22,5 %	2,7 %	0,6 %	0,43
Mortalité cardiovasculaire	3,5 %	3,7 %	5,4 %	0,2 %	0,67
Infarctus du myocarde	5,3 %	5,3 %	0 %	0 %	1,00
Pontage aorto-coronarien	6,5 %	7,1 %	8,5 %	0,6 %	0,24
Intervention coronarienne percutanée	12,4 %	12,0 %	—	—	0,65
Mortalité totale	7,2 %	8,1 %	11,1 %	0,9 %	0,13

RRR = Réduction du risque relatif

RAR = Réduction du risque absolu

Remarque : Étant donné que les résultats ne sont pas statistiquement significatifs, le calcul du nombre de patients à traiter ne se justifie pas.

### Grille d'évaluation critique

#### Les résultats sont-ils valables?

Les patients ont-ils été assignés de façon aléatoire par groupe de traitement?	OUI. La randomisation a été stratifiée suivant l'établissement ayant recruté le patient.
Les conclusions de l'étude tiennent-elles compte de tous les patients ayant participé à l'étude? Le suivi des patients a-t-il été complété?	OUI. Le nombre de patients perdus lors du suivi est faible et similaire dans les 2 groupes (1,6 %)
Les patients ont-ils été évalués dans le groupe auquel ils étaient répartis de façon aléatoire (intention de traiter)?	OUI. Les patients non compliants ou ne tolérant pas le trandolapril pendant une période d'essai de deux semaines n'ont pas été inclus dans l'étude.
Les traitements ont-ils été à « l'insu » des patients, des médecins et du personnel impliqués?	OUI. L'étude a été réalisée en double aveugle. Toutefois, en février 2002, les investigateurs ont eu la possibilité de substituer le médicament étudié (actif ou placebo) par un IECA ouvert chez les patients diabétiques avec complications rénales.
Les groupes étaient-ils similaires au début de l'étude?	OUI.
Les groupes ont-ils été traités également à l'extérieur du cadre de recherche?	OUI. Les patients ont continué à prendre leurs autres médicaments.

#### Quels sont les résultats?

Quelle est l'ampleur de l'effet du traitement?	Le taux d'événements primaires était de 22,5 % dans le groupe placebo et de 21,9 % dans le groupe trandolapril (non significatif : $p = 0,43$ , risque relatif 0,96, intervalle de confiance 0,88-1,06). Aucune différence significative n'a été observée en ce qui concerne les événements secondaires.
Quelle est la précision de l'effet évalué?	Un intervalle de confiance de 95 % a été calculé pour le risque relatif (0,88 à 1,06). Il est étroit mais croise le 1 pour tous les événements primaires et secondaires.

## Grille d'évaluation critique (suite)

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

Est-ce que les résultats peuvent être appliqués à mes patients?	OUI. Les résultats sont applicables aux patients avec maladie coronarienne stable mais à faible risque d'évènement cardiovasculaire et bénéficiant d'une thérapie cardiovasculaire assez solide (anti-agrégant, hypolipémiant, $\beta$ -bloquant, recours à la revascularisation). Les résultats ne s'appliquent pas aux patients avec une FEVG inférieure à 40 %. Il est difficile d'extrapoler les résultats aux personnes âgées de plus de 75 ans, qui ne représentaient que 11 % de l'échantillon.
Est-ce que tous les résultats ou impacts cliniques ont été considérés?	OUI. Tous les impacts pertinents en matière de morbidité et de mortalité ont été considérés, ainsi que les résultats relatifs à l'innocuité.
Les bénéfices obtenus sont-ils cliniquement significatifs?	NON. Aucune différence significative n'a été observée entre les deux groupes. Cela peut s'expliquer par le fait que le risque de base de mortalité/morbidité cardiovasculaire pour ce type de patient est faible.

## Discussion

Plusieurs études cliniques ont montré que les IECA diminuaient la mortalité et la morbidité chez des patients avec insuffisance cardiaque secondaire à une dysfonction ventriculaire gauche. À la suite de ces résultats, on s'est interrogé sur le bénéfice d'un traitement par IECA chez des patients coronariens, indépendamment de leur fonction ventriculaire gauche. Les études HOPE et EUROPA, publiées en 2000 et 2003, ont toutes deux démontré que l'ajout d'un IECA (ramipril et perindopril) réduisait de manière significative la mortalité/morbidité cardiovasculaires chez des patients à risque vasculaire sans insuffisance cardiaque (tableau II)<sup>1,2</sup>. Les résultats de l'étude PEACE vont à l'encontre de ceux de HOPE et EUROPA. Malgré une diminution de la tension artérielle chez les

patients sous trandolapril, il n'y a pas eu de diminution significative en termes d'évènements cardiovasculaires<sup>3</sup>. Les observations de diminution significative de diabète de novo et d'insuffisance cardiaque en tant que première cause d'hospitalisation ou de décès doivent être interprétées avec précaution car elles sont issues d'analyse post hoc, même si ces résultats vont dans le même sens que les études menées jusqu'à présent.

Un élément essentiel est que les patients inclus dans l'étude PEACE étaient à risque cardiovasculaire plus faible que ceux dans les études HOPE et EUROPA (tableau II). Cela pourrait être en partie secondaire au fait que les patients des études HOPE et EUROPA bénéfici-

**Tableau II** : Comparaison des études PEACE, HOPE et EUROPA (données pertinentes pour l'interprétation des divergences de résultats)

	PEACE <sup>3</sup>	HOPE <sup>1</sup>	EUROPA <sup>2</sup>
<b>Description de l'étude</b>			
Patients inclus	Maladie coronarienne stable sans dysfonction VG	Patient à haut risque cardiovasculaire sans dysfonction VG	Maladie coronarienne stable sans dysfonction VG
IECA étudié	Trandolapril 4 mg/j	Ramipril 10 mg/j	Perindopril 8 mg/j
Nombre de patients	8 290	9 297	12 218
Durée moyenne	4,8 ans	4,5 ans	4,2 ans
Point d'évaluation primaire	Mortalité CV, IDM, revascularisation	Mortalité CV, IDM, AVC	Mortalité CV, IDM, arrêt cardiaque
<b>Caractéristiques de base des patients</b>			
Âge moyen	64 ans	66 ans	60 ans
Revascularisation	72 %	40 %*	55 %
Hypolipémiants	70 %	29 %	58 %
$\beta$ -bloquants	60 %	40 %	62 %
Anti-agrégant	90 %	76 %	92 %
<b>Résultats principaux</b>			
Mortalité cardiovasculaire	Placebo : 3,7 %	Non disponible	Placebo : 4,1 %
	IECA : 3,5 %	Non disponible	IECA : 3,5 %
Mortalité totale	Placebo : 8,1 %	Placebo : 12,2 %	Placebo : 6,9 %
	IECA : 7,2 %	IECA : 10,4 %	IECA : 6,1 %

Abréviations : AVC : accident vasculaire cérébral ; CV : cardiovasculaire ; IDM : infarctus du myocarde ; IECA : inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine ; VG : ventricule gauche

\* Cette donnée n'apparaît pas telle quelle dans la publication de l'étude HOPE, mais figure dans la discussion de l'étude PEACE.

ciaient d'un traitement standard initial moins optimal que ceux de l'étude PEACE, notamment en termes de traitement hypolipémiant et de taux de revascularisation. L'étude TREND, réalisée également chez des patients avec maladie coronarienne mais sans dysfonction ventriculaire gauche, a montré que le quinapril était efficace uniquement chez les patients avec des concentrations de LDL-cholestérol élevées, ce qui n'était pas le cas des patients de l'étude PEACE<sup>4,5</sup>. Il n'est donc pas surprenant qu'avec un traitement de base plus intensif et une meilleure prise en charge des facteurs de risque, les événements cardiovasculaires étaient plus rares chez les patients inclus dans l'étude PEACE.

Une autre hypothèse est que la dose de trandolapril administrée aux patients ait été trop faible. Cette hypothèse reste discutable puisque la dose était celle qui a permis de mettre en évidence une diminution de la mortalité et de la morbidité cardiovasculaire chez des patients insuffisants cardiaques après IDM dans l'étude TRACE (TRAndolapril Cardiac Evaluation)<sup>6</sup>. Il est toutefois possible que des doses plus élevées soient nécessaires en l'absence de dysfonction ventriculaire gauche.

Enfin, l'étude PEACE comporte certaines forces et faiblesses. Il s'agit d'une étude multicentrique englobant un nombre élevé de patients. La molécule utilisée est lipophile, ce qui permet une bonne pénétration dans les plaques athérosclérotiques. Toutefois, le fait que la dose de trandolapril n'ait été augmentée à 4 mg par jour qu'après six mois de traitement constitue une faiblesse. Bien que renseignée en intention de traiter, l'étude incluait une période d'essai de deux semaines à la suite de laquelle les patients non compliant ou présentant des effets secondaires trop importants étaient exclus. Ce type de procédure reste controversé parce qu'il comporte le risque que les bénéfices soient surestimés et les risques, sous-estimés<sup>7</sup>. Ceci est moins pertinent dans ce cas puisque les résultats observés n'étaient pas significatifs. Il aurait néanmoins été intéressant de connaître la proportion de patients exclus à ce stade et les raisons relatives d'exclusion, ce que les auteurs ne mentionnent pas. Rappelons également que certains changements dans le devis de l'étude ont été introduits en cours d'étude. L'événement primaire a été modifié afin de réduire la taille de l'échantillon, et les investigateurs ont eu la possibilité d'introduire un IECA en étude ouverte chez les patients diabétiques avec complication rénale. L'exclusion de ces patients dans l'analyse statistique n'a cependant pas modifié les résultats.

Quelques remarques supplémentaires peuvent être faites en termes de généralisation des résultats. Tout d'abord, la population âgée était peu représentée (11 % de patients au-delà de 75 ans). Ensuite, les résultats ne peuvent être extrapolés à d'autres IECA, ni au même IECA qui serait utilisé à des doses plus élevées. Enfin, l'utilisation élevée d'hypolipémiants chez les patients de cette étude n'est probablement pas entièrement généralisable,

puisque plusieurs études récentes identifient encore une sous-utilisation de traitements hypolipémiants, surtout chez les personnes plus âgées<sup>8</sup>.

En conclusion, la découverte la plus importante de l'étude PEACE est que les patients avec une maladie coronaire stable sans dysfonctionnement ventriculaire gauche et bénéficiant d'un traitement de base optimal ont un risque cardiovasculaire relativement faible, et que l'ajout d'un IECA à une dose standard ne permet pas de réduire davantage la mortalité et la morbidité cardiovasculaires. Il est toutefois prématuré de rejeter l'utilisation des IECA chez tous les patients avec antécédent vasculaire mais sans dysfonction ventriculaire gauche. Les IECA restent indiqués chez des patients à risque vasculaire plus élevé que ceux de l'étude PEACE, tels que des patients avec antécédent d'HTA mal contrôlée, diabète, AVC, albuminurie. Enfin, d'autres études sont nécessaires. Par exemple, l'étude IMAGINE, actuellement en cours, évalue l'efficacité du quinapril versus placebo chez des patients ayant subi un pontage coronarien dans les sept à dix jours précédents, et avec une fonction ventriculaire gauche normale<sup>9</sup>.

Pour toute correspondance :

Anne Spinewine

Pharmacienne clinicienne

Université catholique de Louvain – École de pharmacie

73.70 Avenue E Mounier, 73

1200 Bruxelles – Belgique

Tél. : (32) 02-764.73.78

Télec. : (32) 02-764.73.73

Courriel : anne.spinewine@facm.ucl.ac.be

## Références

1. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 2000;342:145-53.
2. Fox KM. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet* 2003;362:782-8.
3. Braunwald E, Domanski MJ, Fowler SE, Geller NL, Gersh BJ, Hsia J et coll. Angiotensin-converting-enzyme inhibition in stable coronary artery disease. *N Engl J Med* 2004;351:2058-68.
4. Pitt B. ACE inhibitors for patients with vascular disease without left ventricular dysfunction—may they rest in PEACE? *N Engl J Med* 2004;351:2115-7.
5. Mancini GB, Henry GC, Macaya C, O'Neill BJ, Pucillo AL, Carere RG et coll. Angiotensin-converting enzyme inhibition with quinapril improves endothelial vasomotor dysfunction in patients with coronary artery disease. The TREND (Trial on Reversing ENdothelial Dysfunction) Study. *Circulation* 1996;94:258-65.
6. Kober L, Torp-Pedersen C, Carlsen JE, Bagger H, Eliassen P, Lyngborg K et coll. A clinical trial of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor trandolapril in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Trandolapril Cardiac Evaluation (TRACE) Study Group. *N Engl J Med* 1995;333:1670-6.
7. Pablos-Mendez A, Barr RG, Shea S. Run-in periods in randomized trials: implications for the application of results in clinical practice. *JAMA* 1998;279:222-5.
8. Ko DT, Mamdani M, Alter DA. Lipid-lowering therapy with statins in high-risk elderly patients: the treatment-risk paradox. *JAMA* 2004;291:1864-70.
9. Warnica JW, Gilst WV, Baillet R, Johnstone D, Block P, Myers MG et coll. Ischemia Management with Accupril post bypass Graft via Inhibition of angiotensin coNverting Enzyme (IMAGINE): a multicentre randomized trial - design and rationale. *Can J Cardiol*. 2002;18:1191-200.

## Étude pharmacocinétique sur l'administration de la gentamicine chez les nouveau-nés à terme et pré-terme : le développement et la validation d'un nomogramme

*Hala Yazbeck, Christina Russo, Mona Mourad, Sylvie Carle, Claudine Laurier, Louis Chartier,  
Yves Rousseau, Keith Barrington*

### Résumé :

**Objectif :** Les principaux objectifs de cette étude étaient de développer un nomogramme pour l'administration de la gentamicine aux nouveau-nés hospitalisés aux soins intensifs néonataux de l'Hôpital Royal Victoria et d'en évaluer l'impact sur l'obtention des concentrations sériques thérapeutiques.

**Méthodologie :** La première partie de l'étude (phase I) consistait à élaborer un nomogramme de dosage de la gentamicine, basé sur des paramètres pharmacocinétiques obtenus lors d'une revue rétrospective des dossiers des nouveau-nés hospitalisés à l'Hôpital Royal Victoria. La deuxième partie (phase II) comparait les concentrations sériques obtenues avant et après l'implantation de notre nomogramme.

**Résultats :** Un nombre de 125 dossiers-patients ont été revus dans la phase I, et 25 patients ont été inclus dans la phase II. À la suite de l'élaboration du nomogramme, une faible corrélation ( $r^2 = 0,38$ ) a été observée entre l'âge gestationnel et la dose optimale de gentamicine à administrer. Dans la phase II, les patients du groupe post-nomogramme étaient 4,1 fois plus susceptibles (IC 95 % [1,6-10,7]) d'avoir des pics et des creux thérapeutiques, 3,3 fois plus susceptibles (IC 95 % [1,0-10,6]) d'avoir seulement des pics thérapeutiques et 2,2 fois plus susceptibles (IC 95 % [0,7-6,5]) d'avoir uniquement des creux thérapeutiques.

**Conclusion :** Le nomogramme proposé dans cette étude a permis l'obtention plus fréquente de concentrations sériques thérapeutiques, comparativement au nomogramme de dosage utilisé précédemment aux soins intensifs néonataux de l'Hôpital Royal Victoria.

**Mots clés :** gentamicine, dosage, nomogramme, pharmacocinétique, nouveau-né, concentration sérique.

### Introduction

Les infections nosocomiales chez les nouveau-nés prématurés représentent une cause importante de mortalité, soit environ 33 %. La gentamicine demeure un antibiotique de choix dans le traitement empirique d'infections graves à bactéries gram négatif, telles que la septicémie,

l'entérocolite nécrosante et la pneumonie<sup>2</sup>. La combinaison de gentamicine et d'ampicilline assure une synergie d'action contre les pathogènes les plus souvent rencontrés chez les nouveau-nés, comme le *Streptocoque du groupe B*, le *Klebsiella pneumoniae* et plusieurs espèces d'entérocoques<sup>2,3</sup>. Le suivi des concentrations sériques (CS) de gentamicine est nécessaire afin d'en maximiser l'efficacité et d'éviter une toxicité rénale ou auditive<sup>2</sup>.

La gentamicine suit un modèle pharmacocinétique à un compartiment et est éliminée par voie rénale par filtration glomérulaire. Chez les nouveau-nés, son volume de distribution (Vd) varie entre 0,4-0,6 L/kg, et son temps de demi-vie se situe entre 3 et 11,5 heures, lorsque les bébés sont âgés de moins d'une semaine<sup>4</sup>. Cet aminoside pourrait donc être administré jusqu'à trois fois par jour chez les nouveau-nés. Cependant, une nouvelle tendance émerge, découlant d'études pharmacodynamiques chez la population adulte, avec l'administration quotidienne unique de

---

**Hala Yazbeck, B. Pharm., M. Sc., est pharmacienne à l'Hôpital général de Montréal du Centre universitaire de santé McGill.**

**Christina Russo, B. Pharm., M. Sc., est pharmacienne à l'Hôpital général de Montréal du Centre universitaire de santé McGill.**

**Mona Mourad, B. Pharm., M. Sc., est pharmacienne à l'Hôpital général de Montréal du Centre universitaire de santé McGill.**

**Sylvie Carle, B. Pharm., M. Sc., est pharmacienne et adjointe au chef, Soins pharmaceutiques du Centre universitaire de santé McGill.**

**Claudine Laurier, Ph. D., est professeure titulaire à la Faculté de pharmacie de l'Université de Montréal.**

**Louis Chartier, B. Pharm., M. Sc., est pharmacien à l'Hôpital Royal Victoria du Centre universitaire de santé McGill.**

**Yves Rousseau, B. Pharm., M. Sc., est pharmacien à l'Hôpital Royal Victoria du Centre universitaire de santé McGill.**

**Keith Barrington, est médecin et directeur de la division de néonatalogie de l'Hôpital Royal Victoria du Centre universitaire de santé McGill.**

gentamicine. En effet, chez la population adulte traitée avec la gentamicine, un antibiotique dépendant de la concentration, une forte corrélation entre les concentrations maximales (pics) et la réponse au traitement a été observée<sup>5</sup>. Aussi, l'atteinte de pics supérieurs à 5 mg/L dans les premières 24 heures de traitement a été associée à une diminution de la mortalité et à une amélioration dans le taux de réponse dans les cas de sepsis, de pneumonie, d'infection du tissu mou et d'infection urinaire<sup>3</sup>. Un effet dose réponse a été observé dans le ratio pic sur une concentration minimale inhibitrice.

La justification d'utiliser un intervalle posologique plus prolongé, permettant aux CS d'atteindre des niveaux minimaux plus petits, est basée sur les concepts d'effet post-antibiotique et de résistance adaptative ainsi que sur un souci d'innocuité, étant donné que des concentrations minimales (creux) élevées (> 2 mg/L) sont associées à la néphrotoxicité et à l'ototoxicité<sup>7</sup>. L'effet bactéricide des aminosides est d'abord exercé par une liaison ionique à la membrane bactérienne, suivie d'un transport actif du médicament à l'intérieur de la cellule. La résistance adaptative aux aminosides se développe en présence de concentrations élevées de médicament qui engendreraient un « down-regulation » de ces mécanismes de liaison membranaire et de transport du médicament. Au fur et à mesure que les concentrations d'aminosides diminuent, ce phénomène de résistance adaptative semble être renversé et les bactéries qui étaient devenues résistantes redeviennent sensibles<sup>3</sup>. Les aminosides exercent également un effet post-antibiotique, maintenant une efficacité pour une période de temps où les CS sont inférieures à la concentration minimale inhibitrice du pathogène<sup>6</sup>.

Même s'il y a plusieurs études publiées concernant l'administration de gentamicine chez les nouveau-nés, aucun consensus n'existe quant à la dose à administrer pour obtenir des CS thérapeutiques, surtout dans la population des nouveau-nés prématurés dont l'âge gestationnel est de moins de 29 semaines. De plus, un nomogramme pour l'administration de la gentamicine avait été proposé à l'Hôpital pour enfants de Montréal (HEM), hôpital faisant partie du Centre universitaire de santé McGill. Compte tenu du fait que les profils cliniques des nouveau-nés admis aux soins intensifs néonataux (SIN) de ces deux hôpitaux étaient différents et dans le but d'harmoniser la pratique, il était donc pertinent de déterminer la dose de gentamicine basée sur l'âge gestationnel et le poids du nouveau-né et de vérifier si l'implantation d'un tel nomogramme pouvait améliorer les chances d'atteindre des CS adéquates.

## Méthodologie

Les objectifs de cette étude étaient de développer un nomogramme d'administration de la gentamicine chez les nouveau-nés hospitalisés aux SIN de l'HRV et d'en évaluer l'impact sur l'atteinte de CS thérapeutiques. Cette étude, divisée en deux phases, s'est déroulée de juin 2002 à mai 2003.

La phase I se voulait une revue rétrospective des dossiers des nouveau-nés hospitalisés entre le 1<sup>er</sup> juin 2000 et le 31 mai 2002 et ayant reçu de la gentamicine, afin de collecter des données pharmacocinétiques sur la population ciblée. Les paramètres pharmacocinétiques ont été utilisés par la suite pour le calcul des doses et des intervalles posologiques optimaux de la gentamicine à administrer selon l'âge gestationnel. Le nomogramme a été développé selon ces données. La phase II représentait une étude pré-post avec un groupe contrôle historique, représenté par les patients de la phase I. L'intervention étudiée de manière prospective a mené à l'implantation du nouveau nomogramme d'administration de gentamicine aux SIN de l'HRV.

La population cible regroupe les nouveau-nés pré-terme et à terme, ayant moins de sept jours de vie, admis aux SIN de l'HRV et ayant reçu de la gentamicine pour une infection bactérienne prouvée ou suspectée. Dans la phase I, les patients inclus étaient hospitalisés entre le 1<sup>er</sup> juin 2000 et le 31 mai 2002, et les valeurs de leurs CS étaient disponibles. Les critères d'exclusion étaient l'administration concomitante d'indométhacine avant la mesure des CS, un score APGAR de trois ou moins et l'anurie.

Pour le groupe prospectif, les patients inclus étaient hospitalisés entre le 15 février 2003 et le 26 mai 2003. Les mêmes critères d'exclusion et d'inclusion de la phase I ont été utilisés pour la sélection des patients. La taille de l'échantillon requis a été estimée selon la supposition que 50 % des patients avaient des CS au cours de l'intervalle thérapeutique dans le groupe pré- et qu'une amélioration de 20 % ou plus de ce taux serait cliniquement significative. Ainsi, pour une erreur de type 1 de 5 % ( $\alpha = 0,05$ ) et une puissance de 80 %, 152 patients dans le groupe pré- et 76 patients dans le groupe post- auraient été nécessaires afin qu'une différence cliniquement significative soit démontrée.

Les variables utilisées dans l'étude étaient la dose optimale, l'âge gestationnel (AG) et les paramètres pharmacocinétiques suivants : volume de distribution (Vd) et constante d'élimination (ke). Ces paramètres ont été calculés à partir de la première CS de gentamicine obtenue autour de la troisième dose ou plus tard. Le volume de distribution à l'état d'équilibre a été estimé à partir des pics et des creux mesurés par la formule suivante :

$$Vd_{ss} = K_0 (1 - e^{-ke \cdot \text{durée de la perfusion}}) / ke (C_{max} - C_{min} \times e^{ke \cdot \text{durée de la perfusion}}),$$

où la constante d'élimination  $ke = -[\ln(C_{min}) - \ln(C_{max})] / t$ ,  
*t* = différence entre les temps de prélèvements du *C<sub>min</sub>* et du *C<sub>max</sub>*

$$K_0 = \text{dose administrée (mg)} / \text{durée de la perfusion (h)}$$

La *C<sub>max</sub>* était définie comme la concentration maximale immédiatement après la fin de la perfusion de gentamicine et a été extrapolée à partir du niveau du pic prélevé à l'état d'équilibre 30 minutes après la fin de l'administration de gentamicine. La *C<sub>min</sub>* correspondait à la concen-

tration sérique minimale immédiatement avant la prochaine dose de gentamicine et a été extrapolée à partir de la concentration mesurée au creux 30 minutes avant l'administration de la prochaine dose de gentamicine.

La dose optimale pour chaque patient était définie comme la dose estimée requise pour atteindre les CS thérapeutiques. Lors de l'étude, les CS visées étaient de 6-12 mg/L pour la Cmax et de 0,5-1,5 mg/L pour la Cmin, et ce, pour tous les groupes d'âge gestationnel. Afin de faciliter le calcul de la dose optimale, une Cmax de 7 mg/L pour nouveau-nés < 31 semaines et une Cmax de 10 mg/L pour ceux de 31 semaines et plus ont été choisies comme valeur à atteindre. Une Cmax plus petite a été choisie pour les nouveau-nés plus jeunes afin d'éviter un risque accru de toxicité étant donné leur clairance rénale de gentamicine plus faible. La dose optimale a été calculée en isolant Ko de la formule suivante :

$$C_{max} = K_0 (1 - e^{-k_e \cdot \text{durée de la perfusion}}) / (k_e \times Vd_{ss} (1 - e^{-k_e (T - \text{durée de la perfusion})}))$$

Une dose et un intervalle posologique optimaux pour chaque patient de la phase I ont ainsi pu être calculés. Les nouveau-nés ont été stratifiés selon leur âge gestationnel en semaines. Une dose optimale médiane estimée pour chaque strate d'âge, arrondie au 0,5 mg/kg le plus près, a été celle recommandée dans le nomogramme.

Lorsque les doses optimales calculées pour deux strates ou plus étaient similaires, les sujets concernés étaient regroupés dans un sous-groupe unique. Lorsque le nombre d'individus dans une strate était trop faible pour donner des résultats généralisables, la dose à administrer aux patients de ce sous-groupe était décidée par consensus clinique.

Les intervalles posologiques sélectionnés ont été dérivés des intervalles les plus fréquemment utilisés pour obtenir des CS thérapeutiques selon les calculs précédents, et ils ont été comparés aux nomogrammes publiés dans la littérature (Tableau I).

**Tableau I :** *Nomogrammes de dosage de la gentamicine utilisés à l'HRV avant et pendant l'étude*

	Dose (mg/kg)	Intervalle de dosage (h)
Nomogramme avant l'étude		
< 25 semaines d'AG	2,5	48
25 semaines d'AG	2,5	36
26-31 semaines d'AG	2,5	24
≥ 32 semaines d'AG	2,5	18
Nomogramme pendant l'étude		
22-25 semaines d'AG	3,5*	48
26-30 semaines d'AG	3,5	36
31-36 semaines d'AG	5	36
≥ 37 semaines d'AG	5	24

AG = âge gestationnel

\* Dose non validée durant l'étude puisque aucun patient dans ce groupe d'âge gestationnel

## Phase II

À la suite de l'approbation du nomogramme par le comité de pharmacologie de l'hôpital, de la formation du personnel infirmier et de l'autorisation par les médecins traitants de participer à l'étude, le nomogramme est devenu le standard de pratique pour la prescription et l'administration de la gentamicine dans l'unité des SIN de l'HRV. Le protocole a également été soumis au comité éthique. Par contre, comme ce nomogramme est devenu le standard de pratique et qu'aucun procédé invasif ni prélèvement sanguin additionnel n'étaient nécessaires, le consentement du patient n'a pas été exigé.

L'efficacité du nomogramme a été mesurée par le prélèvement des dosages sériques, à l'état d'équilibre, de la gentamicine. Pour les nouveau-nés recevant la gentamicine aux 24 heures, le dosage sérique à l'état d'équilibre correspondait aux prélèvements autour de la troisième dose. Pour les nouveau-nés recevant des doses à intervalle de 36 ou 48 heures, l'état d'équilibre a été considéré comme étant atteint à la deuxième dose.

## Analyse statistique

La comparabilité des groupes pré- et post-nomogramme a été déterminée selon les variables sociodémographiques et cliniques. Pour vérifier la comparabilité des variables continues (AG et poids), un test de Student bi-latéral a été effectué. Pour les variables discrètes dichotomiques (sexe) ou catégoriques (score APGAR, groupes d'AG, jours de vie lorsque la gentamicine a débuté), un Chi<sup>2</sup> a été effectué. La fréquence des données manquantes a été estimée pour chaque groupe.

Les risques d'atteindre des pics thérapeutiques, des creux thérapeutiques ou les deux ont été comparés pour les groupes pré- et post-. Les variables discrètes dichotomiques ont été analysées avec un test de Chi<sup>2</sup>. Une régression logistique multivariée a été effectuée pour la proportion de patients ayant des pics et/ou des creux thérapeutiques, avec un contrôle des facteurs confondants potentiels. Également, le taux de conformité a été mesuré par la proportion de patients pour lesquels la gentamicine a été prescrit selon notre nomogramme. Un résultat était significatif lorsque la valeur de p était de 0,05 pour toutes les analyses. Le logiciel statistique SPSS/PC pour Windows, version 11.5, Software Products and Service Solutions, Chicago, IL a été utilisé pour l'analyse des données collectées pour ce projet.

## Résultats

La gentamicine a été administrée à 192 patients durant la phase I de l'étude. De cette population, 129 sujets ont été inclus dans l'étude, les raisons principales de leur exclusion étant le manque de dosage des CS, des informations manquantes au dossier, l'administration d'indométhacine et un score APGAR à cinq minutes de vie ≤ 3.

Pour la phase prospective, 42 patients ont reçu de la gentamicine, mais seulement 25 ont été inclus dans l'étude. Pour onze patients, aucun dosage de CS de gentamicine n'avait été effectué, trois patients avaient un score APGAR à cinq minutes de vie  $\leq 3$ , deux avaient reçu de l'indométhacine et chez un patient, la gentamicine avait été amorcée après sept jours de vie. La conformité de l'application était de 100 % dans le groupe post-nomogramme; aussi, tous les patients ont été traité selon les doses et les intervalles d'administration recommandés.

Étant donné que le nomogramme se base sur l'AG pour le calcul de la dose optimale de gentamicine à administrer, une régression linéaire a révélé que la corrélation entre l'AG et la dose optimale calculée était plutôt faible ( $r = 0,38$ ). Ainsi, l'AG n'est pas le seul facteur qui prédit la dose de gentamicine nécessaire pour avoir des CS thérapeutiques.

Lors de la phase II de l'étude, seulement 25 patients ont été inclus pour tester la validité du nomogramme (Tableau II). Étant donné qu'aucun patient d'âge gestationnel de moins de 25 semaines n'a été recruté dans cette phase de l'étude, il a fallu pour fin d'analyse des données retirer ces patients de l'analyse statistique, d'où le nombre de 119 patients dans le Tableau II.

**Tableau II : Profil des patients dans les groupes pré- et post-nomogramme**

	Groupe pré- N = 119	Groupe post- N = 25	P
AG moyen (semaines $\pm$ DS)	34,4 $\pm$ 4,5	31,5 $\pm$ 4,3	0,005 <sup>a</sup>
AG (N, %)			
26 – 30 semaines	26 (20,2)	13 (52,0)	0,002 <sup>b</sup>
31 – 36 semaines	53 (41,1)	10 (40,0)	
$\geq 37$ semaines	40 (31,0)	2 (8,0)	
PN moyen (pds $\pm$ DS) (g)	2 390 $\pm$ 1 058	1 761 $\pm$ 822	0,006 <sup>a</sup>
Sexe			
Mâle (N, %)	81 (68 %)	12 (48,0 %)	0,069 <sup>b</sup>
Femelle (N, %)	38 (32 %)	13 (52,0 %)	
Score APGAR moyen	8,1 $\pm$ 1,3	7,8 $\pm$ 1,6	0,403 <sup>a</sup>
Score APGAR			
$\leq 6$	17 (14,3 %)	6 (24,0 %)	0,044 <sup>b</sup>
7 – 8	40 (33,6 %)	6 (24,0 %)	
$\geq 9$	62 (52,1 %)	13 (52,1 %)	
Nombre de jours de vie moyen à la 1 <sup>re</sup> dose	1,3 [1-7]	1,3 [1-3]	0,398 <sup>a</sup>
1	99 (83,2 %)	19 (76,0 %)	
$> 1$	20 (16,8 %)	6 (24,0 %)	

AG = âge gestationnel; PN = poids à la naissance; DS = déviation standard; Pds = poids

<sup>a</sup> test de t; <sup>b</sup> Chi<sup>2</sup>

Pour les groupes pré- et post-, une régression logistique a été effectuée pour les trois variables dépendantes suivantes: pics thérapeutiques, creux thérapeutiques de même que la combinaison pics et creux thérapeutiques. Les résultats sont présentés dans le tableau III et illustrés dans la figure 1.

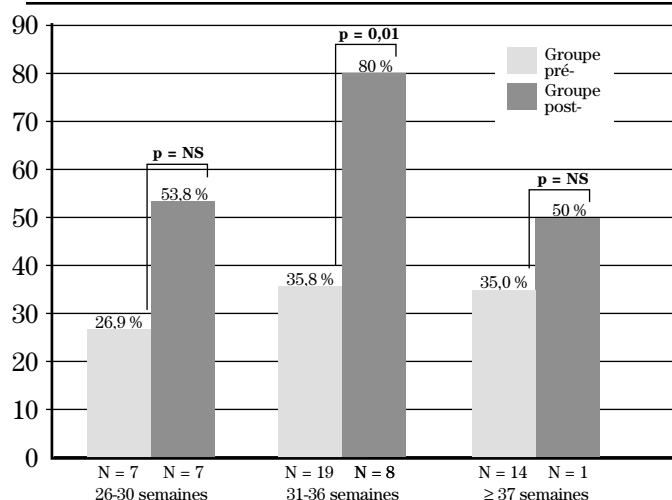
**Tableau III : Résultats de la régression logistique sur la probabilité d'obtenir des concentrations sériques thérapeutiques en contrôlant l'âge gestationnel**

	OR	IC 95 %
Pic thérapeutique	3,3	[1,0 - 10,6]
Avant de contrôler l'AG	1,1	[1,0 - 1,2]
Creux thérapeutique	2,2	[0,7 - 6,5]
Avant de contrôler l'AG	1,0	[0,9 - 1,0]
Pic et creux thérapeutiques	4,1	[1,6 - 10,7]
Avant de contrôler l'AG	1,1	[1,0 - 1,1]

AG = âge gestationnel; OR = rapport de cotes;

IC 95 % = intervalle de confiance à 95 %

**Figure 1 : Proportion de patients avec des pics et des creux thérapeutiques dans les groupes pré- et post-nomogramme.**



La régression a démontré que les sujets dans le groupe post-nomogramme étaient 3,3 fois plus susceptibles d'atteindre des pics dans l'intervalle thérapeutique comparativement aux sujets du groupe pré-nomogramme. Une tendance à avoir des creux thérapeutiques ainsi que des pics et des creux thérapeutiques ressort avec l'utilisation de notre nomogramme. La proportion de sujets dans l'intervalle thérapeutique recherché était systématiquement plus importante après l'implantation du nomogramme, et cette observation était statistiquement significative dans le groupe des 31-36 semaines.

Quant à la distribution des niveaux non thérapeutiques dans les groupes pré- et post-, notons que, dans le groupe post-, on obtenait moins de pics sous-thérapeutiques (33,6 % dans le groupe pré-; 12 % dans le groupe post-) et moins de creux supra-thérapeutiques (36,1 % dans le groupe pré-; 12 % dans le groupe post-).

## Discussion

Traditionnellement, les posologies de la gentamicine pour les nouveau-nés étaient de 2,5 mg/kg/dose, administrées toutes les 8 à 24 heures, selon l'âge gestationnel. La

pratique standard à l'HRV était, en effet, de donner la dose de 2,5 mg/kg à des intervalles de temps variant entre 18 et 48 heures. Cependant, le nomogramme proposé dans cette étude suggère d'administrer des doses plus élevées (3,5 à 5 mg/kg) à des intervalles de temps plus espacés, tel que suggéré par certains auteurs<sup>8,9,10</sup>. Il est à noter que le nomogramme n'a pas été validé chez les nouveau-nés de moins de 25 semaines d'âge gestationnel compte tenu de l'absence de recrutement de ces patients durant la période de l'étude.

Une analyse rétrospective, comme celle de la phase I de l'étude, comporte ses défauts. L'exactitude de l'information disponible ne pouvait être confirmée, et des informations manquantes au dossier limitaient souvent la qualité de l'information recueillie. Par ailleurs, malgré un nombre significatif de patients inclus dans la phase I, certains sous-groupes d'AG ne comprenaient qu'un nombre limité de patients. Ceci reflète la distribution naturelle des nouveau-nés aux SIN de l'HRV, mais a représenté un facteur limitatif à la capacité d'analyse de l'étude.

Afin d'évaluer l'impact du nomogramme proposé, un devis pré-post a été choisi, avec un groupe contrôle historique. Une étude avec un groupe contrôle parallèle, afin de comparer la pratique standard d'administration de la gentamicine à notre nouveau nomogramme, n'a pu être réalisée étant donné notre contrainte de temps. Cependant, l'utilisation d'un groupe contrôle historique n'a pas influencé la validité interne de l'étude. L'implantation d'un nouveau nomogramme de dosage n'a pas incité à une plus grande utilisation de gentamicine, et les caractéristiques des patients hospitalisés n'ont pas changé entre les phases I et II de l'étude.

Les doses optimales estimées pour le nomogramme étaient basées sur le calcul de paramètres pharmacocinétiques, qui, à leur tour, étaient calculés à partir des CS rapportées dans les dossiers médicaux. Ainsi, la discordance entre le temps de prélèvement de l'échantillon sanguin et la mesure adéquate des CS aurait pu affecter la validité de la dose optimale. Une étude prospective, à la place d'une analyse rétrospective, aurait permis un meilleur contrôle des mesures de CS effectuées, mais une telle étude n'était pas possible dans notre contexte.

Ce nomogramme est basé sur l'AG comme principal facteur indicatif de la dose optimale de gentamicine à administrer, mais la corrélation entre l'AG et la dose optimale s'est avérée plutôt faible. Par ailleurs, certaines études ont démontré que l'AG était un facteur indicatif important de la clairance rénale des médicaments chez les nouveau-nés<sup>11,12</sup>. Ainsi, l'AG pourrait être un meilleur facteur indicatif de l'intervalle posologique plutôt que de la dose à utiliser. D'autres facteurs, tels le nombre de jours de vie et la maturité rénale ou ceux liés au Vd des nouveau-nés, pourraient jouer sur la prédiction de la dose optimale. D'autres études sont nécessaires afin de

mieux pouvoir identifier la dose optimale de gentamicine à administrer aux nouveau-nés.

La conformité au nomogramme était de 100 % étant donné que le nomogramme est devenu le standard de pratique pour l'administration de la gentamicine aux SIN de l'HRV. Malgré le petit échantillon de patients, une différence significative a été observée quant à l'obtention des CS thérapeutiques de gentamicine entre les groupes pré- et post- de l'étude. La probabilité d'avoir uniquement des creux thérapeutiques ne différait pas significativement entre les deux groupes, mais on a observé que le pourcentage de patients ayant des creux thérapeutiques était supérieur dans le groupe post- pour la plupart des groupes d'AG. De plus, les patients dans le groupe post- étaient trois fois plus susceptibles d'avoir des pics thérapeutiques que ceux dans le groupe pré-. Si on regarde l'ensemble des pics et des creux, les nouveau-nés dans le groupe post- étaient quatre fois plus susceptibles d'avoir des CS thérapeutiques. Le nomogramme élaboré produisait occasionnellement des niveaux sous- et/ou sur-thérapeutiques. Cependant, si on observe de plus près ces niveaux non thérapeutiques, on peut voir que, dans le groupe post-, les niveaux étaient plutôt regroupés autour des limites inférieures et supérieures des intervalles thérapeutiques pré-définis. Dans le groupe pré-, une variabilité plus grande a été notée.

Ces résultats sont comparables aux données retrouvées dans la littérature. Par exemple, Hayani et coll. ont comparé une posologie de 2,5 mg/kg administrée deux fois par jour à une posologie de 5 mg/kg donnée une fois par jour chez les nouveau-nés de plus de 34 semaines. Ils ont observé un taux de pics thérapeutiques ( $> 5$  mg/L) supérieur dans le groupe recevant l'aminoside quotidiennement, tandis que les moyennes des creux étaient comparables entre les deux groupes<sup>13</sup>. Une autre étude, réalisée par Davies et Cartwright, a démontré que l'administration d'une même dose de gentamicine à des intervalles de temps plus longs donnait des creux sériques moins toxiques ( $> 1,5$  mg/L)<sup>14</sup>. Une étude sur les nouveau-nés de petit poids (600 à 1 500 g) comparant deux régimes posologiques, soit l'administration de 4,5 à 5 mg/kg aux 48 heures, pour l'un, et de 2,5 à 3 mg/kg aux 24 heures, pour l'autre, a démontré que l'administration de doses de gentamicine plus élevées à des intervalles de temps plus longs résultait en des CS thérapeutiques, avec potentiellement des ratios de pic/CMI plus élevés<sup>15</sup>.

La littérature stipule que l'atteinte de niveaux élevés de pics sériques de gentamicine ( $> 5$  mg/L) dans les premières 24 heures de traitement réduit la mortalité et améliore la réponse globale à la thérapie<sup>11</sup>. Lors de notre étude, même si la puissance de l'échantillon requise pour conclure sur une telle question n'était pas atteinte, les taux de mortalité dans les deux groupes ont quand même été pris en note. Dans le groupe pré-, deux mortalités (soit un taux de 1,55 %) ont été observées, les deux apparte-

nant au sous-groupe des 22 à 25 semaines d'AG. Dans le groupe post-, aucune mortalité n'a été notée.

Certains facteurs ont pu affecter nos résultats. D'abord, la méthode d'administration de la gentamicine différait entre les deux groupes. En fait, avant l'implantation du nomogramme, la gentamicine se donnait toujours en bolus intraveineux pendant cinq minutes, étant donné que les doses n'excédaient pas 2,5 mg/kg. Toutefois, avec l'implantation du nomogramme et l'utilisation de doses plus élevées, la méthode d'administration a dû être modifiée pour une perfusion continue pendant 30 minutes avec un pousse-seringue (Gaesby 3200). Ce changement de la pratique pour le personnel infirmier a pu augmenter le risque d'erreur reliée à l'administration de la dose. Ensuite, le temps de prélèvement de l'échantillon sanguin pour la mesure des CS de la gentamicine était différent dans les deux groupes. Si on considère que toutes les mesures de CS ont été faites à l'état d'équilibre, cette différence ne devrait pas être significative. Comme il a été mentionné antérieurement, dans le groupe pré-, ni le temps de prélèvement pour la mesure des CS ni la certitude que l'état d'équilibre avait été atteint ne pouvaient être confirmés. Dans le groupe post-, la demi-vie moyenne de la gentamicine a été considérée afin de définir le moment optimal de prélèvement sanguin pour la mesure des CS.

Ainsi, ce nomogramme, créé à partir de paramètres pharmacocinétiques de nouveau-nés, a permis l'obtention de meilleurs niveaux sériques de gentamicine par rapport aux posologies utilisées antérieurement. Ces résultats étaient basés sur un échantillon de petite taille. Dans un futur prochain, la collecte de données sur un plus grand nombre de patients permettra de mieux évaluer si ce nomogramme continue à produire des CS de gentamicine thérapeutiques. L'impact qu'aura ce nomogramme sur l'issue clinique des nouveau-nés ayant une infection suspectée ou prouvée requiert plus d'étude.

Pour toute correspondance :  
Hala Yazbeck  
Département de pharmacie  
Hôpital général de Montréal  
Centre universitaire de santé McGill  
1650, avenue Cedar  
Montréal (Québec) H3G 1A4  
Tél. : (514) 934-1934  
Télec. : (514) 934-4361  
Courriel : hala.yazbeck@muhc.mcgill.ca

## Remerciements

Nous aimerions remercier la Faculté de pharmacie de l'Université de Montréal qui a remboursé les frais pour l'analyse statistique de l'étude.

## Abstract

**Objective:** To develop a nomogram for the administration of gentamicin in newborns at the Neonatal Intensive care unit at the Royal Victoria Hospital. Evaluate the impact of this nomogram on the serum concentration of gentamicin

**Methods:** In the first part of the study, a nomogram for gentamicin was developed based on pharmacokinetic parameters obtained from a retrospective review of medical records of newborns at the Royal Victoria Hospital. In the second part of the study, serum concentration of gentamicin obtained before and after the implementation of the nomogram was compared.

**Results:** A number of 125 medical records were reviewed during the first part of the study and 25 patients were included in the second part. A weak correlation ( $r^2 = 0,38$ ) was observed between gestational age and optimal dose of gentamicin to administer. In the second part, patients were 4,1 more susceptible to obtain peak and trough concentrations (IC 95 % [1,6-10,7]), 3,3 more susceptible to have only peak therapeutic concentration (IC 95 % [1,0-10,6]) and 2,2 more susceptible to have only trough therapeutic concentration with gentamicin. (IC 95 % [0, 7- 6,5])

**Conclusion:** The nomogram developed in this study provided a generally therapeutic serum concentration than with the previous nomogram that was used at the Neonatal intensive care unit at the Royal Victoria Hospital.

**Key words:** gentamicin, dosage, nomogram, pharmacokinetic, newborns, serum concentration

## Références

1. Disturbances in newborns and infants. In : Beers MH, Berkow R, editors. The Merck manual of diagnosis and therapy. 17<sup>th</sup> ed. Whitehouse Station: Merck and Research Laboratories, 1999;2127-97.
2. Lundergan FS, Glasscock GF, Kim EH, Cohen RS. Once-daily gentamicin dosing in newborn infants. *Pediatrics* 1999;103:1228-34.
3. Young TE. Aminoglycoside therapy in neonates : with particular reference to gentamicin. *NeoRev* 2002;3:243-8.
4. Lacy C, Armstrong LL, Goldman MP, Lance LL. *Drug Information Handbook*. Hudson : Lexi-Comp Inc., 2000;546-547.
5. Fisman DN, Kaye KM. Once-daily dosing of aminoglycoside antibiotics. *Infect Dis Clin North Am* 2000;14:475-87.
6. Wallace WA, Jones MJ, Bertino JS. Evaluation of four once daily aminoglycoside dosing nomograms. *Pharmacother* 2002;22:1077-83.
7. Thureen PJ, Reiter PD, Gresores A, Stolpman NM, Kawato K, Hall DM. Once-versus twice-daily gentamicin dosing in neonates  $\geq$  34 weeks' gestation : Cost-effectiveness analyses. *Pediatrics* 1999;103:594-8.
8. Glover ML, Shaffer CL, Rubino CM, Cuthrell C, Schoening S, Cole E et coll. A multicenter evaluation of gentamicin therapy in the neonatal intensive care unit. *Pharmacotherapy* 2001;21:7-10.
9. DiCenzo R, Forrest A, Slish JC, Cole C, Guillet R. A gentamicin pharmacokinetic population model and once-daily dosing algorithm for neonates. *Pharmacotherapy* 2003;23:585-91.
10. Ohler KH, Menke JA, Fuller L. Use of higher dose extended interval aminoglycosides in a neonatal intensive care unit. *Am J Perinatol* 2000;17:285-90.
11. Izquierdo M, Lanao JM, Cervero L, Jimenez NV, Dominguez-Gil A. Population pharmacokinetics of gentamicin in premature infants. *Ther Drug Monit* 1992;14:177-83.
12. Rocha MJ, Almeida AM, Afonso E, Martins V, Santos J, Leitao F et coll. The kinetic profile of gentamicin in premature neonates. *J Pharm Pharmacol* 2000;52:1091-7.
13. Hayani KC, Hatzopoulos FK, Frank AL, Thummala MR, Hantsch MJ, Schatz BM et coll. Pharmacokinetics of once-daily dosing of gentamicin in neonates. *J Pediatr* 1997;131:76-80.
14. Davies MW and Cartwright DW. Gentamicin dosage intervals in neonates : longer dosage interval – less toxicity. *J Paediatr Child Health* 1998;34:577-80.
15. Rastogi A, Agarwal G, Pyati S, Pildes RS. Comparison of two gentamicin dosing schedules in very low birth weight infants. *Pediatr Infect Dis J* 2002; 21:234-40.

## La vaccination chez les patients splénectomisés

Karina Gauthier et Marc M. Perreault

### Résumé

**Objectif :** Revoir les principes de base entourant la splénectomie, l'importance de la vaccination, les différentes mesures préventives disponibles et les recommandations actuelles concernant l'immunisation pré- ou post-splénectomie.

**Source des données :** Une revue de littérature a été effectuée par la consultation de références tertiaires, la base de données PubMed (1964-Sept. 2004) et les sites internet du Programme d'immunisation du Québec et du Center for Disease Control.

**Sélection des études et extraction des données :** Toutes les études concernant la splénectomie et les mesures préventives d'infection ont été revues et l'information pertinente a été incluse.

**Résumé :** Les patients qui subissent l'ablation de la rate représentent une population à risque élevé de développer une maladie infectieuse. Il est recommandé d'immuniser les patients splénectomisés contre les organismes encapsulés tels le pneumocoque, le méningocoque et l'*Hemophilus Influenzae* de type B, idéalement deux semaines avant la chirurgie. Dans les cas de splénectomie d'urgence (à la suite d'un traumatisme, de nature iatrogénique ou autres), le moment d'administration des vaccins ne peut être respecté et il n'existe aucune recommandation quant au moment optimal pour administrer les vaccins en période post-opératoire. Les résultats d'une étude effectuée à l'Hôpital Général de Montréal sur la vaccination auprès des patients splénectomisés de façon urgente sont également présentés.

**Conclusion :** Outre la vaccination pré- ou post-splénectomie, un programme visant l'enseignement à ces patients et à leur famille ainsi que le transfert de l'information vers le milieu communautaire est essentiel pour le bien-être de ces patients.

**Mots clés :** splénectomie, vaccination, syndrome septique post-splénectomie

### Introduction

Depuis son introduction, la vaccination est devenue l'un des moyens les plus efficaces pour combattre et, dans plusieurs cas, éradiquer complètement certaines maladies infectieuses. Un des succès les plus remarquables est l'éradication complète, en 1977, de la variole à travers le monde, et l'objectif de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) d'éliminer la polio d'ici quelques années semble en voie de se réaliser<sup>1</sup>. La tenue d'un calendrier de vaccination stricte chez les enfants semble porter fruit, mais l'immunisation chez la population adulte demeure une pratique moins répandue. En effet, on estime que seulement 45 % des personnes âgées de plus de 65 ans reçoivent leur vaccin annuel contre l'influenza<sup>1</sup>. Les patients ayant subi une splénectomie à la suite d'un traumatisme représentent un groupe particulièrement à risque de développer une maladie infectieuse et, pourtant, le niveau de vaccination chez cette population demeure bas<sup>2</sup>.

Le présent article abordera donc les principes de base entourant la splénectomie, l'importance de la vaccination, les différentes mesures préventives disponibles et les recommandations actuelles concernant l'immunisation post-splénectomie. De plus, les résultats d'une étude menée auprès des patients admis à l'unité des soins intensifs post-splénectomie afin d'évaluer notre pratique en matière de vaccination vous seront présentés.

### Mise en situation

Un homme de 65 ans sans antécédent médical est admis à l'unité des soins intensifs à la suite d'un accident de la

---

*Karina Gauthier, B. Pharm., M. Sc., est pharmacienne à l'unité des soins intensifs à la Cité de la Santé de Laval.*

*Marc M. Perreault, Pharm. D., BCPS, est professeur adjoint de clinique à la Faculté de pharmacie de l'Université de Montréal et pharmacien à l'unité des soins intensifs de l'Hôpital Général de Montréal du Centre universitaire de santé McGill.*

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



Notre passion, la vie  
www.pfizer.ca

route. Il présente de multiples fractures, principalement aux membres inférieurs et au bassin. Il a subi un traumatisme abdominal important résultant en une hémorragie interne grave. Une opération d'urgence a permis de contrôler l'hémorragie, et l'ablation de la rate a été inévitable. Il a été réanimé adéquatement à l'aide de produits sanguins et de cristalloïdes. Il est donc admis extubé aux soins intensifs pour surveillance hémodynamique. Sa tension artérielle est de 102/72 mm Hg, avec une fréquence cardiaque de 105 battements par minute. Il respire adéquatement sous canule nasale à 4 litres/min et présente une saturation en oxygène à 97 %. Son hémoglobine est à 98 g/L et ses plaquettes sont à 110 000 immédiatement en période post-opératoire.

### La rate

La rate est l'organe le plus souvent affecté lors de traumatismes abdominaux. Dans plus de 75 % des cas, un trauma à la rate est associé à de multiples atteintes thoraciques, abdominales (rein, foie, pancréas), torso-squelettiques, thoraciques ou encore crâniennes et maxillo-faciales<sup>3</sup>. La rate, le plus gros tissu lymphoïde humain, remplit plusieurs fonctions. D'abord, la rate est l'organe qui filtre mécaniquement le sang des antigènes circulants et de certains microorganismes. Ensuite, cet organe produit des médiateurs immunitaires (opsonines, protéine C-réactive, anticorps favorisant la phagocytose) impliqués particulièrement dans l'élimination de bactéries encapsulées tels le *Streptococcus pneumoniae*, le *Neisseria meningitidis*, l'*Hemophilus influenzae* et des globules rouges parasités<sup>4,6</sup>. Finalement, elle génère une réponse cellulaire en présence d'antigènes étrangers. Elle emmagasine également du sang et le libère en cas de besoin, pendant une hémorragie, par exemple.

Lors d'un traumatisme abdominal, il peut en résulter une rupture de la rate et entraîner une grave hémorragie intra-péritonéale de même qu'un choc hémorragique<sup>3,6</sup>. Étant donné les fonctions immunitaires essentielles de la rate, sa conservation, en totalité ou en partie, est l'objectif ultime d'un chirurgien<sup>5</sup>. Dans certains cas cependant, l'ablation de la rate, également appelée splénectomie, constitue la seule option possible pour un patient afin d'empêcher une perte excessive de sang qui pourrait entraîner la mort. Le rôle de la rate est alors assumé par d'autres organes, notamment la moelle osseuse et le foie, mais de façon sous-optimale<sup>4,6</sup>. Outre une cause traumatique, il existe plusieurs causes médicales et hématologiques qui nécessitent une ablation de cet organe. Le tableau I présente les causes potentielles d'une splénectomie. De plus, certaines conditions médicales rendent la rate dysfonctionnelle (asplénie fonctionnelle ou hyposplénisme), tels la drépanocytose (hémoglobinopathie), la réaction du greffon contre l'hôte, le lupus systémique, les maladies inflammatoires du colon, une cirrhose alcoolique, etc. Dans ces cas, la rate demeure présente dans l'abdomen, bien qu'elle ne puisse fonctionner de façon optimale.

**Tableau I : Causes d'une splénectomie<sup>18</sup>**

Type d'atteinte	Exemples
Splénectomie d'urgence – Traumatique	Trauma pénétrant : balle de fusil, coup de poignard, côte fracturée  Trauma contondant : atteinte abdominale ou thoracique, décélération soudaine
Splénectomie d'urgence – Iatrogénique	Traction excessive lors de chirurgie abdominale
Splénectomie d'urgence – Autres	Malaria, mononucléose
Splénectomie élective	Cancers hématologiques tels que maladie de Hodgkin État hémolytique Purpura idiopathique ou thrombotique thrombocytopénique Abcès spléniques

### Conséquences infectieuses d'une splénectomie

Pour les patients splénectomisés ou souffrant d'asplénie fonctionnelle, une infection bénigne peut rapidement se transformer en une infection fulminante, mettant leur vie en danger. Le prodrome initial ressemble souvent à un syndrome grippal. Le syndrome septique post-splénectomie (SSPS) est défini comme une infection évoluant de façon fulminante vers le choc, le coma, une coagulopathie et la défaillance d'organes multiples, souvent sans foyer infectieux identifiable<sup>5</sup>.

L'incidence de septicémie chez les patients splénectomisés ou souffrant d'asplénie fonctionnelle est probablement de moins de 2 % et encore plus basse pour les patients splénectomisés à la suite d'un traumatisme, soit de l'ordre de moins de 0,5 %, mais on estime que la mortalité associée au SSPS est 600 fois plus élevée chez ces patients que chez la population en général<sup>7,8</sup>. Le risque de septicémie pour un patient splénectomisé dépend de trois facteurs principaux : l'âge au moment de la splénectomie, le temps depuis la chirurgie et la raison de la splénectomie. Il est reconnu que le risque est plus important chez les enfants, particulièrement chez ceux de moins de 2 ans. Une infection sérieuse se développe chez environ 5 % des enfants ayant eu une splénectomie<sup>9</sup>. Le temps écoulé depuis la splénectomie est également important, car 50 à 70 % des admissions pour une infection grave surviennent dans les deux premières années suivant l'opération<sup>4,5</sup>. Cependant, le risque infectieux associé à une splénectomie persiste durant toute la vie, certains cas de SSPS ayant été rapportés plus de quarante ans après la splénectomie<sup>4</sup>. Finalement, le statut immunitaire du patient ayant eu une splénectomie est un facteur non négligeable pour évaluer le risque d'infection. Si un patient subit une splénectomie à cause d'un cancer hématologique (maladie de Hodgkin) et est sous traitement immunosuppresseur, son risque de septicémie sera supérieur à celui d'un patient en bonne santé qui a eu un accident de la route et dont la rate a subi une rupture.

Le taux de mortalité causée par un SSPS est extrêmement élevé, soit de l'ordre de 50 à 70 %<sup>2</sup>. Des études plus récentes suggèrent que lorsque les patients informés consultent rapidement au moindre signe d'infection, le taux de mortalité serait d'environ 10 %<sup>2</sup>. Plus de la moitié des patients qui décèdent d'un SSPS meurent dans les premières 48 heures suivant leur admission à l'hôpital. Pour les autres, les séquelles peuvent être importantes et incluent la gangrène, l'amputation, la surdit e secondaire à une méningite ou une mastoïdite, une insuffisance rénale aigu e et une insuffisance aortique secondaire à une endocardite<sup>2,4</sup>.

Les principaux pathogènes impliqués dans les infections post-splénectomie sont des bactéries encapsulées tels le *Streptococcus pneumoniae* (50 à 90 % des cas), l'*Haemophilus influenzae* de type B (environ 8 % des cas, surtout chez les enfants) et le *Neisseria meningitidis*. Les *Streptococci* Groupe A, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* et *Salmonella* peuvent également être en cause<sup>4,5</sup>. Les patients spl nectom s sont plus susceptibles de développer une infection fulminante   *Capnocytophaga canimorsus*   la suite d'une morsure par un chien ou une infection à *Bartonella* (maladie des griffes de chat) et aux protozoaires telles les infections à la suite d'une morsure de tique, la malaria   *Falciparum* et un syndrome systémique fébrile causé par *Babesia microti*<sup>4</sup>.

## Stratégies préventives

###  ducation

L' ducation des patients spl nectom s est une stratégie incontournable afin de prévenir les risques associés aux infections post-splénectomie<sup>4,10</sup>. Les études ont démontré que 11 à 50 % des patients spl nectom s ne connaissent pas les risques inhérents à leur condition ni les mesures préventives à observer<sup>4,11</sup>. Ces mesures préventives sont présentées au Tableau II.

### Prophylaxie aux antibiotiques

La prophylaxie à long terme aux antibiotiques suivant une splénectomie demeure un sujet controversé, bien qu'à ce jour cette pratique soit peu soutenue dans la littérature. Pour les enfants spl nectom s et selon l'indication de la splénectomie, certains praticiens recommandent, en plus de la vaccination, une prophylaxie à la pénicilline, à l'amoxicilline, à la cefuroxime ou au cotrimoxazole en dose unique par jour pour les deux à cinq ans suivant la splénectomie ou encore jusqu'à l'âge adulte<sup>10,12-14</sup>. Cependant, avec le problème grandissant de la résistance microbienne, les problèmes potentiels liés à la fidélité au traitement et la présence indéfinie du risque de SSPS, la prophylaxie à long terme aux antibiotiques ne semble pas une option valable<sup>2,7</sup>.   ce jour, aucune donnée ne soutient cette pratique chez les patients traumatisés spl nectom s. Par contre, chez les enfants atteints de drépanocytose, une prophylaxie à la pénicilline V à raison de 125 mg

## Tableau II : Mesures préventives d'un SSPS<sup>4,5,25</sup>

- Consultez rapidement un médecin au moindre signe d'infection, particulièrement si vous faites de la fièvre ou présentez des symptômes de maux de gorge avec un syndrome grippal.
- Portez un bracelet ou collier Medi-Alerte ou ayez en votre possession une carte expliquant votre condition.
- Avisez tout professionnel de la santé, incluant votre dentiste et votre pharmacien communautaire, de votre état de santé.
- Assurez-vous de vous faire vacciner annuellement contre le virus de l'influenza.
- Sachez que vous êtes plus à risque de contracter des infections lors de voyages.
- Assurez-vous de recevoir une prophylaxie contre la malaria si vous voyagez en région endémique et d'observer de simples mesures préventives afin d'éviter toute piqu re d'insectes, telles que le port de vêtements longs, d'un chapeau, l'utilisation d'un insecticide à base de DEET sur les parties exposées. Un filet couvrant le lit préalablement traité à la perméthrine est également suggéré.
- Consultez rapidement en cas de morsures par un animal (chien) ou en cas de coup de griffe par un chat.
- Lavez-vous fréquemment les mains, spécialement dans les endroits publics.

BID jusqu'à l'âge de 3 ans et de 250 mg BID jusqu'à l'âge de 5 ans est recommandée en plus de la vaccination<sup>15</sup>.

Une autre stratégie réside à fournir une prescription d'un antibiotique à un patient spl nectom s qu'il s'administrera aux premiers signes et symptômes infectieux en attendant une consultation médicale. Cette mesure s'avère une option lorsque les services médicaux ne sont pas accessibles rapidement<sup>4</sup>. Cette stratégie nécessite du patient spl nectom s une bonne connaissance des signes et symptômes d'infection tels toux, maux de gorge, fièvre, frissons. La prophylaxie aux antibiotiques avant une procédure dentaire n'est pas recommandée pour les patients spl nectom s<sup>16</sup>. De tous ces scénarios, l'éducation et la prévention par l'immunisation demeurent les deux éléments clés pouvant améliorer grandement la vie des patients spl nectom s.

### Vaccination

Bien que la plupart des études démontrent une diminution de la réponse immunitaire aux vaccins contre les bactéries encapsulées s'ils sont administrés rapidement après une splénectomie, certains auteurs croient au maintien de la capacité à produire des anticorps et recommandent de vacciner les patients en période post-opératoire immédiate afin d'éviter tout délai et les oublis potentiels. Plusieurs facteurs peuvent expliquer cette controverse. D'abord, il existe une variation interindividuelle quant à la production d'anticorps à la suite de l'administration d'un vaccin. Ensuite, les différents sérotypes inclus dans les vaccins peuvent induire également une réponse différente. De plus, la validité de la mesure des anticorps sériques pour évaluer notre réponse immunologique au vaccin reste à

définir<sup>5</sup>. Finalement, l'efficacité de la vaccination à prévenir le SSPS n'a jamais été adéquatement étudiée, particulièrement chez les patients splénectomisés à la suite d'un traumatisme<sup>4</sup>. Les données disponibles à ce jour pour cette population sont donc souvent extrapolées à partir des patients subissant une splénectomie élective ou basées sur des études de mesure de titre d'anticorps, surtout pour le vaccin contre le pneumocoque.

Pour les splénectomies électives, il est clairement indiqué d'administrer trois vaccins deux semaines avant l'ablation de la rate afin de permettre une réponse immunologique optimale avant l'opération<sup>1,2,12,17</sup>. Ces trois vaccins incluent celui contre le pneumocoque, contre le méningocoque et contre l'*Hemophilus Influenzae* de type B. Dans les cas de splénectomie d'urgence (trauma, iatrogénique, autres), cette stratégie n'est pas applicable, et il n'existe aucune recommandation quant au moment optimal pour administrer les vaccins en période post-opératoire<sup>8,10,17-21</sup>. Cette absence de consensus explique des délais de vaccination très variables et même des pratiques d'immunisation qui diffèrent d'un chirurgien à l'autre. Un sondage auprès de 557 chirurgiens traumatologues canadiens et américains démontre que si la très grande majorité (99,2 %) des chirurgiens vaccine ses patients contre le pneumocoque, seuls 62,8 % offrent également la vaccination contre le méningocoque et 72,4 % ajoutent celui contre l'*Hemophilus influenzae*. Un peu plus de la moitié des chirurgiens (56,7 %) offrent les trois vaccins à leurs patients. Le moment de la vaccination est également très variable, allant de la période post-opératoire immédiate à plus de six semaines après la chirurgie. Le tiers des patients se font vacciner directement en salle d'opération tandis qu'un autre tiers le font lors de leur départ de l'hôpital. L'auteur conclut que seule la pratique entourant la vaccination contre le pneumocoque semble être constante<sup>8</sup>.

Quelques études basées sur la mesure des anticorps totaux et fonctionnels à la suite de l'administration du vaccin contre le pneumocoque ont été publiées à ce jour. Shatz et coll. ont étudié 59 patients ayant subi une splénectomie à la suite d'un traumatisme. Les patients recevaient leur vaccin contre le pneumocoque au jour 1, 7 ou 14 après la splénectomie. La concentration des anticorps totaux et des anticorps fonctionnels était mesurée avant la vaccination et quatre semaines après et était comparée à un groupe contrôle de sujets sains. Dans l'ensemble, il n'y avait pas de différence statistiquement significative quant à la concentration des anticorps totaux, quel que soit le moment choisi pour la vaccination. Le groupe vacciné au jour 14 obtenait cependant une concentration des anticorps fonctionnels avoisinant celle obtenue chez des sujets sains et supérieure aux deux autres groupes<sup>20</sup>.

Ces mêmes auteurs ont répété l'expérience chez 38 patients afin de savoir si le fait d'attendre 28 jours au lieu de 14 après la splénectomie permettrait l'atteinte des titres d'anticorps identiques à ceux d'un groupe contrôle

de 24 sujets sains. Aucune différence n'a été observée dans la réponse des anticorps entre le groupe vacciné à 14 jours ou à 28 jours comparé au groupe témoin. Les auteurs concluent que le moment optimal pour offrir la vaccination aux patients splénectomisés d'urgence semble être 14 jours après la splénectomie<sup>22</sup>. Bien que ces deux études arrivent à la même conclusion, la controverse persiste quant au moment optimal pour vacciner, et les principaux organismes de santé publique demeurent vagues sur le sujet<sup>1,2,12</sup>.

### **Revaccination**

L'efficacité et la durée de la protection offertes par la vaccination semblent variables. Les recommandations actuelles concernant la revaccination semblent claires pour le vaccin contre le pneumocoque, mais cette pratique demeure à considérer ou est simplement non recommandée pour les autres vaccins. Le Programme d'immunisation du Québec (PIQ), le Conseil consultatif national de l'immunisation (CCNI) au Canada et le *Center for Disease Control* (CDC) aux États-Unis recommandent un rappel unique pour le vaccin contre le pneumocoque après 5 ans<sup>1,2,12</sup>. Selon Shatz et coll. et soutenu par le CDC, une dose de rappel pour le vaccin contre le méningocoque est à considérer après trois à cinq ans<sup>8,12</sup>.

Rutherford et coll. ont contacté 45 patients ayant subi une splénectomie dans les deux dernières années ou plus. La majorité des patients (89 %) ont accepté de recevoir une dose de rappel du vaccin contre le pneumocoque, et celle-ci a été très bien tolérée. Il en a résulté une augmentation adéquate des titres d'anticorps. Sur une possibilité de 112 patients, environ le tiers a pu être revacciné et seulement la moitié de ces patients étaient au courant qu'ils avaient subi une splénectomie. Les auteurs encouragent fortement les cliniciens à mettre en place des mesures afin d'assurer que tous les patients sont informés des conséquences d'une splénectomie et de l'importance d'une vaccination et d'une revaccination<sup>11,23</sup>. Selon ces auteurs, celle-ci peut être faite dans les deux ans suivant la splénectomie<sup>23</sup>.

Les principales caractéristiques des vaccins recommandés lors d'une splénectomie élective ou d'urgence ainsi que les recommandations des différents organismes sont présentées aux tableaux III et IV respectivement. Notez que le choix du vaccin à administrer parmi ceux disponibles contre le pneumocoque, par exemple, dépend de facteurs autres que celui de l'efficacité. Aucune étude n'existe comparant l'efficacité des trois vaccins disponibles contre les pneumocoques; ainsi, le choix de l'un ou l'autre est basé sur des facteurs de disponibilité avant tout.

**Tableau III : Caractéristiques des principaux vaccins<sup>1,2,12,24</sup>**

Vaccin	Dose	Efficacité	Contre-indications	Effets secondaires
<b>Pneumocoque</b>				
3 vaccins inactivés au Canada :	0,5 mL SC ou IM x 1	60-70 %	- Maladie fébrile aiguë	- Réactions locales : 30-50 %
- Pneumovax® 23	Rappel : 1 dose après 5 ans		- Réaction allergique antérieure grave	- Douleur, enflure, érythème au site d'injection : Pendant 24-48 heures
- Pnu-Imune® 23				- Plus fréquentes lors de la seconde vaccination
- Pneumo® 23	Chaque dose contient 25 mg de chacun des 23 sérotypes			- Réactions systémiques : 3-7 %
Antigènes polysaccharidiques purifiés de 23 sérotypes				- Fièvre, myalgies
				- Réaction anaphylactique : 5 cas/million de doses administrées
<b>Méningocoque</b>				
4 vaccins disponibles au Canada :	0,5 mL SC	Sérogroupe A et C : au moins 90 %	- Maladie fébrile aiguë	- Douleur au site d'injection (17-43 %)
- Menomune®	Rappel : si contact étroit avec un cas d'infection invasive de sérotype Y ou W-135 et vacciné contre sérotypes A et C seulement ou selon les autorités de santé	Protection : 10 à 14 jours après la vaccination	- Réaction allergique antérieure grave	- Induration et rougeur (13-33 %)
Polysaccharides des sérotypes A, C, Y et W-135		Durée : 2 à 5 ans (variable)		- Fièvre (1-3 %)
- Mencevax®				- Céphalées (5-15 %)
Polysaccharides des sérotypes A et C				- Malaises (< 3 %)
- Pasteur Mérieux®	Administrer le Menjugate® en premier, attendre 2 semaines et administrer le vaccin polysaccharidique par la suite. Si ce dernier est administré en premier : attendre 6 mois (minimum 2 semaines en situation à haut risque) avant d'administrer le vaccin conjugué. On doit éviter l'administration simultanée de ces deux vaccins.			- Réactions allergiques et neurologiques rares
Polysaccharides des sérotypes A et C				
- Menjugate®				
Oligosaccharide du groupe C				
<b>Hemophilus Influenzae Type B</b>				
Act-HIB®	0,5 mL SC	90 %	- Maladie fébrile aiguë	- Rares lorsque administré seul
Polysaccharide capsulaire de Hib lié à une protéine tétanique	Rappel : ?	Durée de la protection : inconnue	- Réaction allergique antérieure grave	- Fièvre (2 %)
		Aucune protection contre le tétanos		

## Vaccination contre l'influenza

Le PIQ recommande et offre gratuitement aux patients aspléniques la vaccination annuelle contre l'influenza. La dose est de 0,5 mL administrée sous-cutanée une fois par année, habituellement au mois de novembre<sup>2,24</sup>.

## Mise en situation (suite)

Au jour 3, le patient est transféré à l'étage de chirurgie, où il demeurera pendant les quatre prochains jours. La période post-opératoire se déroule sans problème particulier. Avant son départ de l'unité, vous rencontrez le patient

**Tableau IV : Recommandations actuelles de vaccination pré- ou post-splénectomie<sup>1,2,12</sup>**

	<i>Pneumocoque</i>	<i>Méningocoque</i>	<i>Hemophilus influenzae Type B</i>
<b>PIQ*</b>			
Programme d'immunisation du Québec, 2004	Vaccination : oui Rappel : une dose après 5 ans	Vaccination : oui Rappel : non	Vaccination : oui Rappel : non
<b>CCNI*</b>			
Comité consultatif national de l'immunisation, Canada, 2002	Vaccination : oui Rappel : une dose après 5 ans	Vaccination : oui Rappel : non	Vaccination : oui Rappel : non
<b>CDC*</b>			
Center for Disease Control, États-Unis, 2004	Vaccination : oui Rappel : une dose après 5 ans	Vaccination : oui Rappel : à considérer après 3 à 5 ans pour les patients jugés à risque élevé	Vaccination : oui Rappel : non

\*Pour les splénectomies électives : vaccination deux semaines pré-splénectomie.

et sa famille pour lui expliquer les différentes mesures préventives à suivre à la suite d'une splénectomie et l'importance de la vaccination. Vous l'assurez qu'il recevra les trois vaccins au départ de l'hôpital, mais il devra aviser son médecin de famille de sa condition et de la nécessité d'une dose de rappel contre le pneumocoque dans cinq ans. De plus, vous lui rappelez qu'il doit recevoir la vaccination annuelle contre la grippe. L'ajout de toute vaccination administrée à l'hôpital au carnet d'immunisation du patient lui est suggéré. Vous recommandez au médecin d'inclure la prescription des trois vaccins sur son ordonnance de transfert.

### Étude réalisée à l'Hôpital Général de Montréal

Afin de connaître la pratique de vaccination de notre centre, une revue rétrospective des dossiers médicaux de patients polytraumatisés ayant subi une splénectomie entre 1998 et 2002 a été effectuée. À l'aide des archives médicales, les mots traumatisme et splénectomie ont été utilisés comme diagnostic. Trente-six dossiers médicaux ont été évalués, dont 10 patients sont décédés avant de recevoir les vaccins. La majorité des patients était des hommes (78 %) dont l'âge moyen était de 36,7 ans. Le séjour moyen aux soins intensifs et à l'hôpital a été de 5,3 ± 8,7 jours en 1998-1999 et de 18,3 ± 24,7 jours en 2000-2002. Les principaux résultats sont présentés au tableau V; ils ont été stratifiés selon deux périodes, soit pour les années 1998-1999 et pour les années 2000-2002. La raison principale est que les recommandations du CDC et du PIQ ont changé en 2000, favorisant l'administration des trois vaccins. À partir de ce moment, une plus grande proportion de patients reçoivent les trois vaccins recommandés (81 %).

Les auteurs ont également analysé la façon dont l'information concernant la vaccination était documentée au dossier du patient. Pour tous les patients, l'information concernant l'administration des vaccins était disponible à partir des notes d'infirmières. Une documentation écrite du pharmacien était présente dans seulement 12 % des

**Tableau V : Données sur les pratiques de vaccination de polytraumatisés splénectomisés à l'Hôpital Général de Montréal**

<b>Données pour tous les patients 1998-2002</b>		
	<b>% de patients vaccinés (n = 26)</b>	<b>Délai post-op (en jours)</b>
Pneumocoque	85 %	4,6 ± 4,3
Act-Hib	58 %	5,1 ± 4,2
Méningocoque	58 %	5,1 ± 4,2
<b>Données selon la période, % de patients vaccinés</b>		
	<b>1998-1999 (n = 10)</b>	<b>2000-2002 (n = 16)</b>
3 vaccins	20 %	81 %
Pneumocoque seulement	50 %	13 %
Aucun des trois vaccins*	30 %	6 %

#### Légende :

3 vaccins : Pneumocoque + Act-Hib + Méningocoque

\* Aucun des trois vaccins ou information non disponible au dossier médical

dossiers, tandis que les médecins mentionnent dans leurs notes l'administration des vaccins dans 38 % des cas. La mention d'une rencontre avec les patients ou les membres de la famille n'est documentée que dans 12 % des cas. Cette dernière observation ne tient pas compte des situations où le patient a été informé verbalement mais qui sont non documentées au dossier médical. Pourtant, ce faible pourcentage suggère tout de même qu'il existe une grande place à l'amélioration, et des moyens simples peuvent être déployés comme, par exemple, la création d'une fiche conseils remise à tous les patients splénectomisés.

### Conclusion

La vaccination représente une percée thérapeutique importante qui a permis, dans certains cas, d'éradiquer complètement des maladies infectieuses graves. Pour les patients subissant une splénectomie d'urgence, la vaccination peut leur éviter de contracter des infections qui, dans leur cas, pourraient s'avérer fatales. Malheureusement, le taux de vaccination n'a pas encore atteint

100 %, et les patients sont souvent peu ou pas informés des risques et des mesures à prendre s'ils développent des symptômes infectieux. De simples mesures telles que la mise en place d'un protocole de vaccination post-splénectomie, d'un feuillet explicatif remis à tous les patients et même d'un système de rappel des patients splénectomisés amélioreraient grandement le taux de vaccination.

## Remerciements

Les auteurs désirent remercier Madame Nadia Ahrid pour sa contribution à la collecte de l'information provenant des dossiers médicaux des patients de l'Hôpital Général de Montréal.

Pour toute correspondance :  
Karina Gauthier  
Pharmacienne, unité des soins intensifs  
Cité de la Santé de Laval  
1755, boul. René-Laennec  
Laval (Québec) H7M 3L9  
Courriel : Karina\_gauthier\_csl@ssss.gouv.qc.ca  
Tél. : 450-668-1010, poste 2233

## Abstract

**Objective:** To review the general principles regarding vaccination practices in asplenic patients, best practice preventive measures and recommendations on vaccination in these patients.

**Data sources:** A review of the literature was done using tertiary references, Pub Med from 1964 to September 2004 and internet site assessing vaccination practices.

**Study selection and data extraction:** Studies on splenectomy and preventive measures were reviewed and pertinent data was extracted.

**Data analysis:** Patients who had a splenectomy are at high risk of infections. It is recommended that these patients received the following vaccines ideally 2 weeks before surgery: pneumococcal, meningococcal, and Hemophilus Influenzae Type b. In patients with emergency splenectomy, no specific recommendations have been proposed as to the best time to administer these vaccines. The authors present the results of a study that was performed at the Montreal General Hospital on vaccination status in postsplenectomy patients.

**Conclusion:** Vaccination should be provided in pre and postsplenectomy patients. Furthermore, an immunization program should be implemented to teach patients and family members on the importance of vaccination.

**Key words:** splenectomy, vaccination, septic syndrome postsplenectomy

## Références

1. Comité consultatif national de l'immunisation, Division de l'immunisation de Santé Canada, 6e éd. Ottawa ON : Association médicale canadienne, 2002. Disponible au <http://www.hc-sc.gc.ca/pphb-dgps/dird-dmir/index.html>.
2. Programme d'immunisation du Québec, Direction de la santé publique de Montréal. Montréal, avril 2004. Disponible au : [www.msss.gouv.qc.ca/sujets/santepub/preventioncontrole/immunisation/fs\\_immunisation.html](http://www.msss.gouv.qc.ca/sujets/santepub/preventioncontrole/immunisation/fs_immunisation.html).
3. Dupuy DE, Raptopoulos V, Fink MP. Current concepts in splenic trauma. *J Intensive Care Med* 1995;10:76-90.
4. Brigden ML, Pattullo AI. Prevention and management of overwhelming postsplenectomy infection – An update. *Crit Care Med* 1999;27:836-42.
5. Shaw JHF, Print CG. Postsplenectomy sepsis. *Br J Surg* 1989;76:1074-81.
6. Tortora GJ, Grabowski SR, Parent JC. Principes d'anatomie et de physiologie, nouvelle édition. Centre éducatif et culturel inc., Montréal 1994; 733.
7. Waghorn DJ. Overwhelming infection in asplenic patients : current best practice preventive measures are not being followed. *J Clin Pathol* 2001; 54:214-8.
8. Shatz DV. Vaccination practices among North American trauma surgeons in splenectomy for trauma. *J Trauma* 2002;53:950-6.
9. Styrt B. Infection associated with asplenia : risks, mechanisms and prevention. *Am J Med* 1990;88(5N):33-42N.
10. Read RC, Finch RG. Prophylaxis after splenectomy. *J Antimicrob Chemother* 1994;33:4-6.
11. Waghorn DJ. Overwhelming infection in asplenic patients : current best practice preventive measures are not being followed. *J Clin Path* 2001; 54:214-8.
12. Centers for Disease Control and Prevention. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) MMWR 2003. National Immunization Program. Disponible au : [www.cdc.gov/nip](http://www.cdc.gov/nip).
13. Cullingford GL, Watkins DN, Watts AD, Mallon DF. Severe late postsplenectomy infection. *Br J Surg* 1991;78:716-21.
14. Eber SW, Langendorfer CM, Ditzig M, Reinhardt D, Stohr G, Soldan W et coll. Frequency of very late fatal sepsis after splenectomy for hereditary spherocytosis : Impact of insufficient antibody response to pneumococcal infection. *Ann Hematol* 1999;78:524-8.
15. Steinberg MH. Management of sickle cell disease. *New Engl J Med* 1999; 340:1021-30.
16. Tong DC, Rothwell BR. Antibiotic prophylaxis in dentistry : A review and practice recommendations. *J Am Dent Assoc* 2000;131:366-74.
17. Collins MF. Revaccination with pneumococcal vaccine following splenectomy. *Can J Hosp Pharm* 1996;49(2):65-66.
18. Williams DN, Kaur B. Post splenectomy care – strategies to decrease the risk of infection. *Postgrad Med* 1996;100:195-205.
19. Kyaw MH, Holmes EM, Chalmers J, Jones IG, Campbell H. A survey of vaccine coverage and antibiotic prophylaxis in splenectomized patients in Scotland. *J Clin Pathol* 2002;55:472-4.
20. Shatz DV, Schinsky NF, Pais LB, Romero-Steiner S, Kirton OC, Carlone GM. Immune response of splenectomized trauma patients to the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine at 1 versus 7 versus 14 days after splenectomy. *J of Trauma : Injury, Infection and Critical Care* 1998;44:760-5.
21. Schreiber MA, Pusateri AE, Veit BC, Smiley RA, Morrison CA, Harris RA. Timing of vaccination does not affect antibody response or survival after pneumococcal challenge in splenectomized rats. *J of Trauma : Injury, Infection and Critical Care* 1998;44:692-7.
22. Shatz DV, Romero-Steiner S, Elie CM, Holder PF, Carlone GM. Antibody response in postsplenectomy trauma patients receiving the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine at 14 versus 28 days postoperatively. *J of Trauma : Injury, Infection and Critical Care* 2002;53:1037-42.
23. Rutherford EJ, Livengood J, Higginbotham M, Miles WS, Koestner J, Edwards KM et coll. Efficacy and safety of pneumococcal revaccination after splenectomy for trauma. *J of Trauma : Injury, Infection and Critical Care* 1995;39:448-52.
24. Association canadienne des pharmaciens. Compendium des produits et spécialités pharmaceutiques. Ottawa : Association canadienne des pharmaciens, 2004;21-23, 1314-1317, 1739-1740.
25. Center for Disease Control and Prevention. Preventing malaria in travelers – A guide for travelers to malaria-risk areas. Disponible à : [www.cdc.gov/ncidod/dpd/parasites/malaria/default.htm](http://www.cdc.gov/ncidod/dpd/parasites/malaria/default.htm).
26. Gauthier K, Ahrid N, Perreault MM. Traumatic splenectomy patients : Assessing vaccination practices. Proceedings of the 2<sup>nd</sup> ACCP-ESCP International Congress on Clinical Pharmacy PT-081, p. 163; Paris, 28-30 avril 2004.

## Maladie de Kawasaki réfractaire : cas clinique

Annie Lavoie

### Résumé

La maladie de Kawasaki est une vasculite dont l'étiologie est encore inconnue. Elle touche surtout les enfants d'âge préscolaire et peut favoriser le développement d'anévrismes des artères coronaires. Le traitement actuel, composé d'acide acétylsalicylique et d'immunoglobulines, a permis de diminuer ce risque de 20-25 % à 2-4 %<sup>1</sup>. Lorsque le traitement est amorcé dans les dix jours suivant le début de la fièvre, 85 à 90 % des patients montrent une amélioration clinique<sup>2</sup>.

Le cas présenté est celui d'une fillette de 22 mois qui a présenté une maladie de Kawasaki réfractaire au traitement usuel. Elle a reçu de la méthylprednisolone pulsée, et la fièvre s'est résolue après deux doses.

Aucune recommandation claire n'a été émise pour le traitement des patients réfractaires à la thérapie initiale. Puisque le risque d'anévrismes des artères coronaires croît avec la durée prolongée de la fièvre<sup>3</sup>, ces patients causent bien des soucis aux cliniciens qui les traitent. L'utilisation de corticostéroïdes est mitigée, car on craint qu'ils n'aggravent les anévrismes des artères coronaires.

**Mots clés :** maladie de Kawasaki réfractaire, immunoglobulines, corticostéroïdes

### Description du cas

Âgée de 22 mois, pesant 11 kg, d'origine chinoise, adoptée depuis l'âge de 12 mois, A.B. se présente à l'urgence d'un hôpital périphérique avec de la fièvre qui persiste depuis la veille, associée à une détérioration de l'état général et à de l'irritabilité.

Ses antécédents médicaux sont inconnus, de même que son histoire familiale. Sa vaccination est à jour, sauf pour l'hépatite B pour laquelle elle n'a reçu qu'une dose. Elle n'a pas été vaccinée contre la varicelle ni contre le pneumocoque (vaccin heptavalent). Le contexte précédant cet épisode fébrile est sans particularité (aucun contact infectieux connu, aucun voyage récent, ne fréquente pas la garderie). Elle ne présente aucun symptôme urinaire, digestif ou respiratoire.

Dès son admission, on commence la céfuroxime IV en traitement empirique dans le but de couvrir les germes les plus fréquemment retrouvés lors d'infections des voies respiratoires et otiques chez un enfant de cet âge.

Dans les deux jours qui suivent son arrivée, il y a apparition d'une éruption cutanée pancorporelle, plus marquée dans la région péri-anale, de même qu'un érythème des paumes et des pieds avec œdème. On note également une stomatite, des fissures aux lèvres, une conjonctivite bilatérale non purulente et des adénopathies cervicales en progression (jusqu'à 5 cm x 4,5 cm). La fièvre persiste et l'échographie cardiaque du jour 3 de l'hospitalisation révèle une dilatation uniforme du tronc de l'artère coronaire gauche et de la descendante antérieure, sans évidence de dilatation anévrismale. Le diagnostic de syndrome de Kawasaki est posé ce jour-là, malgré le fait que A.B. n'en soit qu'à son quatrième jour de fièvre. Les valeurs de laboratoires et les signes vitaux pertinents sont présentés au tableau I.

Dès que le diagnostic est posé, A.B. reçoit 20 g d'immunoglobines intraveineuses (IGIV) (2 g/kg) et de l'acide acétylsalicylique (AAS) à 240 mg po qid (87,3 mg/kg/jour). Les jours 4 et 5, la fièvre persiste. Le jour 5, on administre 10 g d'IGIV (1 g/kg), vu la persistance de la fièvre. Le jour 6, la fièvre continue toujours, mais on cesse l'AAS, car on observe une chute subite de l'hémoglobine (de 115 g/L à l'arrivée, à 91 g/L le jour 4 et 81 g/L le jour 6) et du méléna. A.B. est alors transférée dans un hôpital pédiatrique. On prescrit de l'acétaminophène pour sa fièvre, de l'oméprazole 10 mg po bid et l'on redonne une autre dose d'IGIV de 20 g (2 g/kg).

Le jour 7, on répète l'échographie cardiaque, qui démontre une augmentation de la dilatation du tronc de l'artère coronaire et de l'artère descendante antérieure depuis le dernier examen ainsi qu'une dilatation uniforme de l'artère coronaire droite dans sa portion I. Les portions II et III sont normales. On observe des conjonctives hyperémies, un amas d'adénopathies de 5 x 4 cm au cou, des lèvres fissurées et une muqueuse buccale framboisée ainsi qu'une desquamation de la région péri-anale. La fièvre continue d'être présente.

Le jour 8, on diagnostique une probable entéropathie exsudative secondaire au Kawasaki. On commence le pantoprazole intraveineux et on recommence l'AAS à 240 mg po qid.

Le jour 9, comme la fièvre refuse de diminuer, on prend la décision d'amorcer une thérapie pulsée de méthylprednisolone 30 mg/kg/dose pendant trois jours. A.B. ne

*Annie Lavoie, B. Pharm. M. Sc., est pharmacienne à l'Hôpital Sainte-Justine de Montréal.*

**Tableau I : Valeurs de laboratoire et autres paramètres cliniques observés au cours de l'hospitalisation**

LABORATOIRES PERTINENTS	Hôpital périphérique			Hôpital pédiatrique							
	JOUR 1	3	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Leucocytes 10 <sup>9</sup> /L	20,1		20,5	20,1	28,68	37,3	25,37	21,68	23,95	30,57	27,1
Neutrophiles 10 <sup>9</sup> /L	12,9		16,6	12,6	20,8	28,5	17,9	16,4	17,8	20,2	14,8
Plaquettes 10 <sup>9</sup> /L	392		364	346	531	655	729	877	996	1008	1146
Hémoglobine g/L	115		91	81	75	71	68	72	76	81	82
Albumine g/L			27		19	16	17	19	20	22	24
Protéine C réactive						359	312		103		77,5
Vitesse de sédimentation						66	69		65		61
Analyse et culture d'urine	✓	Négatif				✓		Négatif			
Culture de gorge	✓	Négatif									
Hémoculture	✓			Négatif	✓						
Temp max. (°C, rectale)	41,1		40	40,3	40	39,8	38,6	36,6	36,9		37

**Tableau II : Médicaments reçus pendant l'hospitalisation**

	Hôpital périphérique					Hôpital pédiatrique							
	JOUR 1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
IGIV				2 g/kg	1 g/kg	2 g/kg							congé
AAS 240 mg po qid				✓	✓			✓	✓	✓			
AAS 40 mg po die											✓	✓	✓
MP IV 30 mg/kg/dose									✓	✓			
Oméprazole oral						✓	✓						
Pantoprazole IV								✓	✓	✓			

MP : Méthylprednisolone

reçoit que deux doses, la fièvre étant tombée le jour 10. Elle obtient son congé de l'hôpital le douzième jour. Le tableau II montre la thérapie reçue tout au long de l'hospitalisation.

L'échocardiographie, répétée chaque mois depuis sa sortie de l'hôpital, a démontré une régression de la dilatation des différentes artères coronaires. Ainsi, trois mois après avoir obtenu son congé, A.B. ne présente maintenant qu'une légère dilatation du tronc de l'artère coronaire gauche. Elle prend toujours de l'AAS à dose antiplaquettaire.

### Maladie de Kawasaki

Tomisaku Kazasaki est celui qui a publié les premiers cas de ce syndrome vasculitique en 1974. Depuis, des cas de maladie de Kawasaki ont été observés chez des enfants de toutes origines ethniques<sup>3,4</sup>.

### Présentation

Cette maladie touche particulièrement les enfants âgés de moins de cinq ans. Puisque aucun test spécifique n'existe pour confirmer le diagnostic, l'identification de la

maladie de Kawasaki est basée sur l'évaluation clinique du patient. D'autres pathologies ayant une symptomatologie semblable doivent avoir été exclues. Les critères diagnostiques élaborés par l'*American Heart Association's Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis and Kawasaki Disease* sont décrits au tableau III. Le diagnostic se confirme lorsqu'il y a présence de fièvre depuis au moins cinq jours et quatre des cinq symptômes majeurs. Toutefois, la découverte d'anomalies des artères coronaires accompagnées de fièvre peut suffire à conclure à un Kawasaki.

La complication la plus sérieuse de la maladie est l'apparition d'anévrismes des artères coronaires, qui avait lieu dans 20 à 25 % des cas avant l'ère des immunoglobulines. Avec le traitement actuel, on rapporte une incidence de dilatation des artères coronaires de 5 % et d'anévrismes géants de 1 % selon le ministère japonais de la Santé<sup>5</sup>.

Dans le cas de A.B., tous les signes cliniques majeurs sont présents, mais la fièvre persiste depuis moins de cinq jours. Le diagnostic de syndrome de Kawasaki est tout de même posé, les autres causes semblant moins probables (cultures virales et bactériennes négatives).

### **Tableau III : Présentation clinique et critères diagnostiques de la maladie de Kawasaki.**

*Adapté des références*<sup>3-5, 7</sup>

---

#### **Présence de fièvre pendant $\geq$ 5 jours et 4 des symptômes suivants :**

---

- Exanthème polymorphe
  - Conjonctivite bulbaire bilatérale sans exsudat
  - Changement des muqueuses des voies respiratoires supérieures : érythème et fissures des lèvres, langue framboisée, hyperémie oropharyngée
  - Changement aux extrémités : œdème des mains et des pieds, érythème des paumes et de la plante des pieds, desquamation des doigts et des orteils.
  - Adénopathie cervicale  $\geq$  1,5 cm
- 

#### **Autres manifestations associées :**

- Vomissements
  - Diarrhée
  - Douleur abdominale
  - Arthrite
  - Arthralgie
  - Irritabilité
  - Hydrops de la vésicule biliaire
  - Méningite aseptique
  - Insuffisance mitrale
  - Effusion péricardique
  - Myocardite
- 

#### **Laboratoires :**

- Leucocytose
  - Anémie
  - Thrombocytose
  - Protéine C réactive augmentée
  - Vitesse de sédimentation augmentée
  - Hypoalbuminémie
  - Pyurie stérile
  - Pléocytose
- 

Commentaire: Le terme pléocytose sous-entend que c'est dans le liquide céphalo rachidien (LCR)

#### **Épidémiologie**

Bien que le syndrome de Kawasaki ait été rapporté dans tous les groupes d'âge pédiatrique, 85 % des patients sont âgés de moins de cinq ans. Les enfants de moins de six mois et de plus de huit ans sont cependant plus à risque de développer un anévrisme des artères coronaires<sup>3,4</sup>. Les garçons, plus que les filles, sont touchés dans un ratio de 1,5 pour un<sup>6</sup>.

L'incidence semble varier d'un pays à l'autre et selon l'origine ethnique. Ainsi, on rapporte une incidence annuelle chez les enfants de moins de cinq ans de trois sur 100 000 en Amérique du Sud, de 134 sur 100 000 au Japon, de 8,1 sur 100 000 au Royaume-Uni et de 17,1 sur 100 000 aux États-Unis. À Hawaï, où le système de déclaration est jugé rigoureux, on rapporte une incidence de 140 cas par 100 000 enfants d'origine japonaise ou coréenne et de 9 cas par 100 000 enfants caucasiens. L'incidence parmi les enfants d'origine hispanophone, noire, chinoise, philippine ou polynésienne se situe entre les deux<sup>7</sup>.

Certains investigateurs ont émis l'hypothèse que le fait d'être exposé à des tapis fraîchement lavés, d'utiliser un humidificateur, de demeurer près d'un plan d'eau pouvait augmenter le risque de développer un syndrome de Kawasaki. Cependant, aucune étude n'a corroboré ces faits.

#### **Étiologie**

La cause de ce syndrome est jusqu'à ce jour inconnue. Comme on observe un pic d'incidence en hiver et au printemps, l'étiologie infectieuse demeure la plus plausible. De plus, sa symptomatologie n'est pas sans rappeler celle du rhumatisme articulaire aigu et de la scarlatine. Néanmoins, aucun pathogène, viral ou bactérien, n'a encore été identifié<sup>3,4</sup>.

#### **Traitement**

Le but du traitement est de supprimer la réponse inflammatoire, d'enrayer la fièvre et surtout de réduire le risque d'anévrismes des artères coronaires. Le traitement standard est l'administration d'immunoglobulines intraveineuses et d'acide acétylsalicylique<sup>3</sup>.

Bien qu'elle n'ait jamais démontré un effet sur l'incidence des complications coronaires dans le cadre d'études prospectives<sup>6</sup>, l'AAS est utilisé pour ses actions antipyrétique, anti-inflammatoire et anti-plaquettaire. Une étude publiée en 1979 par Kato et ses collaborateurs<sup>8</sup> comparait cinq protocoles de traitement différents :

- 1) céphalexine 50 mg/kg seule,
- 2) céphalexine 50 mg/kg + AAS 30 mg/kg,
- 3) céphalexine 50 mg/kg + AAS 30 mg/kg + prednisolone 2-3 mg/kg suivis de 1,5 mg/kg,
- 4) céphalexine 50 mg/kg + warfarin + prednisolone 2-3 mg/kg suivis de 1,5 mg/kg,
- 5) céphalexine 50 mg/kg + prednisolone 2-3 mg/kg suivies de 1,5 mg/kg.

Aucune différence statistiquement significative n'a été observée quant à l'incidence d'anomalies anévrismales entre les groupes recevant de l'aspirine et le groupe recevant l'antibiotique seulement. Cependant, les auteurs suggèrent que l'aspirine contribuait à diminuer le risque de mortalité reliée à une thrombose d'une artère coronaire.

La dose utilisée en période aiguë diffère d'un continent à l'autre. Au Japon, on préconise une dose modérée (30 à 50 mg/kg/jour) tandis que l'*American Heart Association* recommande une dose élevée (80 à 100 mg/kg/jour). La dose modérée a pour but de réduire le risque d'hépatotoxicité, à laquelle les Asiatiques semblent plus sensibles<sup>6</sup>.

Une méta-analyse américaine<sup>9</sup> a revu les études contrôlées à répartition aléatoire japonaises et américaines qui comparaient des doses variées d'immunoglobulines avec l'aspirine. On y rapporte une diminution significative du risque d'anomalies des artères coronaires inversement proportionnelle à la dose d'IGIV ( $R^2 = 0,966$ ,  $p = 0,0017$ ),

tant dans les études américaines que japonaises. On y conclut alors que l'incidence d'anomalies coronaires est indépendante de la dose d'AAS. Une étude rétrospective japonaise récente<sup>10</sup> a évalué l'effet d'une dose d'IGIV de 2 g/kg sans aspirine sur le délai de résolution de la fièvre chez 153 enfants. Les chercheurs ont observé un taux de réponse comparable aux études similaires, c'est-à-dire que 94,4 % des enfants ont vu leur fièvre disparaître dans les trois jours suivant l'administration des IGIV. Les auteurs concluent qu'il n'est peut-être pas nécessaire d'utiliser l'aspirine en phase aiguë de la maladie.

Pour le moment, l'AAS demeure un pilier du traitement initial malgré l'arrivée des IGIV. La dose optimale fait toujours l'objet de controverse. En Amérique du Nord, on convient d'administrer l'AAS à raison de 80 à 100 mg/kg/jour divisés en quatre prises jusqu'à ce que l'enfant ait été apyrétique pour 2-7 jours ou jusqu'au quatorzième jour de la maladie<sup>3,4,11</sup>. Ensuite, on diminue la dose à 3-5 mg/kg/jour (dose antiplaquettaire) jusqu'à ce que les marqueurs inflammatoires se soient normalisés et que l'on ait confirmé l'absence de complications anévrismales, ce qui prend habituellement six à huit semaines. L'AAS à dose antiplaquettaire est poursuivi tant que l'on observe des anomalies coronaires.

Certains suggèrent de doser les taux sanguins d'AAS et visent 150-250 mcg/L, la concentration anti-inflammatoire. Ces taux semblent difficiles à atteindre chez les patients souffrant d'un Kawasaki. Toutefois, il faut garder à l'esprit que l'hypoalbuminémie, souvent présente dans la phase aiguë, peut produire des concentrations libres d'AAS plus élevées proportionnellement aux taux d'AAS total<sup>1</sup>. Les inhibiteurs des glycoprotéines IIB/IIIA plaquettaires tel le clopidogrel ont été utilisés de façon anecdotique.

Les IGIV font partie du traitement standard du syndrome de Kawasaki depuis la fin des années 1980. En 1986, Newsburger et coll.<sup>12</sup> ont publié une étude dont les résultats ont corroboré ceux des Japonais, publiés quelques années auparavant, et encouragé l'utilisation d'IGIV dans la phase aiguë de la maladie. Ainsi, on y comparait l'efficacité des IGIV associées à l'AAS versus l'AAS seul à réduire la fréquence de complications des artères coronaires. Les deux groupes recevaient 100 mg/kg/jour d'AAS jusqu'au quatorzième jour de maladie, suivis de 3-5 mg/kg/jour. Un des deux groupes recevait en plus des IGIV à raison de 400 mg/kg/jour pendant quatre jours consécutifs. On a noté des anomalies des artères coronaires chez 23 % des enfants ayant reçu l'AAS seul et chez 8 % des enfants ayant reçu l'AAS et les IGIV ( $p = 0,01$ ) au quatorzième jour de l'étude. À sept semaines, les anomalies étaient présentes chez 18 % des enfants du groupe AAS et chez 4 % des enfants du groupe IGIV ( $p = 0,005$ ). Les auteurs ont conclu que l'administration d'IGIV est sécuritaire et efficace pour diminuer le risque d'anomalies des artères coronaires. Quelques années plus tard, on propose une dose unique d'IGIV à 2 g/kg qui doit être administrée dans les dix premiers jours de fièvre.

Le premier critère, la fièvre d'une durée de cinq jours ou plus, est nécessaire pour le diagnostic. Il arrive cependant qu'on conclue à une maladie de Kawasaki avant d'attendre les cinq jours de fièvre, par exemple lorsque l'on a déjà exclu toute autre cause et que des anomalies des artères coronaires sont présentes. Dans ces cas, l'administration hâtive d'IGIV demeure controversée. Muta et coll.<sup>13</sup> ont recruté rétrospectivement 4 731 patients ayant reçu des IGIV dans les quatre premiers jours de fièvre et 4 020 patients, dans les jours 5 à 9. Ils ont évalué le besoin de doses additionnelles d'IGIV et la prévalence de séquelles cardiaques des deux groupes. Ils n'ont trouvé aucune différence entre les deux groupes pour la prévalence d'anomalies et de séquelles cardiaques. Par contre, le recours à des doses supplémentaires d'IGIV était supérieur dans le groupe traité hâtivement. Les auteurs ont conclu à l'absence d'évidence qu'un traitement hâtif est plus efficace qu'un traitement pendant les jours 5 à 9. À l'opposé, Tse et coll.<sup>14</sup> ont rapporté une incidence moins élevée d'ectasie coronaire à un an chez les patients ayant reçu des IGIV dans les cinq premiers jours de fièvre. Ils ont toutefois mentionné ne pas connaître l'impact à long terme de telles complications. De plus, ils n'ont rapporté aucune différence dans le délai de résolution de la fièvre, le nombre d'échecs au traitement initial, la durée d'hospitalisation ou le développement d'anévrismes des artères coronaires.

### Traitement de la fièvre persistante ou recrudescente

On observe chez 10 à 15 % des enfants souffrant du syndrome de Kawasaki une recrudescente ou une persistance de la fièvre malgré l'AAS à haute dose et 2 g/kg d'IGIV. On juge le cas réfractaire lorsque la fièvre est présente 48 heures après la dose d'immunoglobulines<sup>2</sup>. Plus la fièvre est prolongée, plus le risque d'anévrisme est augmenté<sup>2,3,15,16</sup>. Il est impossible de prédire quel enfant sera réfractaire au traitement initial. Bien que l'étude de Muta<sup>13</sup> suggère que les patients traités plus tôt sont plus enclins à être réfractaires, d'autres études n'arrivent pas aux mêmes conclusions<sup>14</sup>.

Il n'existe aucune recommandation claire quant à la conduite à adopter pour le traitement du Kawasaki réfractaire. Évidemment, il est d'abord indiqué de remettre en question le diagnostic initial. Une deuxième dose d'IGIV de 2 g/kg est suggérée dans la plupart des références<sup>2,3</sup>. De plus, il est possible d'optimiser la dose anti-inflammatoire d'AAS en mesurant le taux sanguin<sup>2</sup>. Aucune étude ne compare des doses variables d'IGIV en retraitement. Soixante-sept pour cent des cas réfractaires répondent à la seconde dose d'IGIV<sup>2</sup>. Dans une étude rétrospective<sup>15</sup>, Burns et coll. ont recruté 378 patients dans le but d'évaluer le pronostic des patients ayant reçu plus d'une dose d'IGIV. Quarante-huit heures post-immunoglobulines 2 g/kg et AAS 80-100 mg/kg/jour, 328 sont devenus apyrétiques et le sont demeurés (86,8 %). Des cinquante ayant

une fièvre persistante ou recrudescente, 29 ont reçu au moins une dose supplémentaire d'IGIV. De ces 29 patients, 24 avaient une échocardiographie de base normale. De ces 24 patients, 17 ont reçu une dose additionnelle de 2 g/kg d'IGIV et les sept autres, une infusion ou plus de 1 g/kg. La durée de la fièvre s'est avérée non statistiquement différente, mais on a retrouvé une incidence d'anomalies coronaires moindre dans le groupe ayant été retraité avec 2 g/kg en une seule fois (4 sur 7 c. 1 sur 17,  $p = 0,014$ ). Les auteurs mentionnent qu'il est difficile d'expliquer ce résultat. Toutefois, l'âge des enfants du groupe ayant reçu des doses multiples de 1 g/kg tend à être inférieur. Le risque d'anomalies coronaires étant plus élevé chez les enfants de moins de douze mois, il est possible que la nature de ces résultats y soit reliée.

Il est naturel de croire que les corticostéroïdes pourraient avoir un rôle dans le traitement du syndrome de Kawasaki, puisqu'ils s'avèrent utiles pour d'autres types de vasculites. Cependant, dans l'étude de Kato en 1979<sup>8</sup>, des anévrismes des artères coronaires avaient été retrouvés chez 64,7 % des sujets traités avec la prednisolone orale. Malgré la mince taille de l'échantillon et le devis ouvert non contrôlé de l'étude, ces résultats avaient mené à contre-indiquer l'utilisation des corticostéroïdes pour le traitement du Kawasaki<sup>11</sup>.

Une étude à répartition aléatoire plus récente qui avait pour but d'évaluer l'effet des corticostéroïdes ajoutés aux IGIV en phase aiguë de la maladie de Kawasaki a inclus 32 patients et 12 témoins sains<sup>17</sup>. Les 32 patients recevaient 1 g/kg/jour d'IGIV pendant deux jours consécutifs. Quatorze de ces patients recevaient en plus 2 mg/kg/jour de prednisolone orale jusqu'à normalisation de la protéine C réactive, puis 1 mg/kg/jour pendant cinq jours et finalement, 0,5 mg/kg/jour pendant cinq jours. Tous les patients recevaient également de l'AAS 30 mg/kg/jour et du dipyridamole 2 mg/kg/jour pour toute la durée de l'étude. La durée de la fièvre de même que le délai pour la normalisation de la PCR furent statistiquement inférieurs dans le groupe traité avec la prednisolone. De plus, on a noté une diminution plus rapide de l'interleukine 2, 6, 8 et 10 chez ces mêmes patients. Aucune anomalie des artères coronaires ne fut détectée parmi les patients. Les auteurs considèrent que la rapide diminution des cytokines circulantes est cruciale dans la prévention des anévrismes coronaires. Ces résultats tendent à réfuter l'effet délétère des corticostéroïdes mais ne sont toutefois pas applicables à des patients réfractaires.

Sundel et coll.<sup>5</sup>, dans une étude à répartition aléatoire, ont évalué l'effet de la méthylprednisolone IV à 30 mg/kg/dose pour une dose avant l'administration des IGIV, c'est-à-dire dans la phase initiale du traitement. Tous les patients recevaient 2 g/kg d'IGIV et de l'AAS à raison de 20-25 mg/kg/jour QID jusqu'à disparition de la fièvre pour 48 heures; après quoi la dose était réduite à 3-5 mg/kg/jour. Dix-huit des 39 patients enrôlés ont reçu la

méthylprednisolone IV. La fièvre fut plus brève dans le groupe méthylprednisolone (0,5 jour c. 2 jours,  $p = 0,009$ ). Au quatorzième jour, on a trouvé une anomalie d'au moins une artère coronaire chez 25 % des enfants du groupe méthylprednisolone et chez 10 % des enfants du groupe témoin. Cette différence n'était pas statistiquement significative étant donné la faible taille de l'étude, mais néanmoins préoccupante.

Une étude japonaise, réalisée de janvier à août 2001 par Jibiki et coll.<sup>18</sup>, a évalué l'efficacité de la dexaméthasone 0,15 mg/kg/dose deux fois par jour pendant trois jours avec des IGIV 2 g/kg pendant 4-5 jours consécutifs. Quarante-six patients ont reçu cette combinaison en plus d'une perfusion d'héparine de 10 u/kg/heure et ont été comparés à un groupe témoin formé de 46 patients traités avec de l'AAS 30 mg/kg/jour et des IGIV 2 g/kg pendant 4-5 jours consécutifs avant janvier 2001. Six patients dans chaque groupe se sont avérés résistants au traitement initial et ont reçu une dose additionnelle d'IGIV. Deux de ces six patients ont développé une complication anévrismale. Aucun autre des 46 patients de chaque groupe n'a développé d'anévrisme. La durée de la fièvre a été plus courte dans le groupe dexaméthasone ( $p = 0,015$ ). Les auteurs concluent à l'innocuité de la dexaméthasone en première intention, mais n'ont pas réussi à démontrer son influence sur l'évolution de l'inflammation ni sur l'incidence de complications coronaires. Encore une fois, l'effet négatif des corticostéroïdes n'a pas été observé, mais les résultats ne s'appliquent pas à une population réfractaire.

L'utilisation de la thérapie pulsée à la méthylprednisolone lors de résistance au traitement standard fait l'objet de quelques rapports de cas mais d'aucune étude contrôlée d'envergure. Hashino a publié une petite étude où il a recruté dix-sept patients ayant une fièvre persistante malgré un traitement standard (IGIV 2 g/kg et AAS 30 mg/kg/jour) et une dose additionnelle d'IVIG de 1 g/kg. Il a administré à huit d'entre eux une autre dose d'IVIG de 1 g/kg et aux neuf autres, des stéroïdes pulsés<sup>19</sup>. Il a observé une incidence semblable d'anomalies des artères coronaires dans les deux groupes (respectivement 62,5 % et 77,8 %,  $p = NS$ ) et conclu à l'importance d'une échocardiographie précise pour les patients susceptibles de recevoir des corticostéroïdes pulsés.

Les similarités de la maladie de Kawasaki avec les vasculites de diverses origines ont aussi mené à l'utilisation de cyclophosphamide et de cyclosporine. Des rapports de cas relatent leur usage chez des patients ayant pour la plupart été réfractaires à de multiples doses d'IGIV et aux stéroïdes pulsés<sup>2</sup>.

Les taux de facteurs de nécrose tumorale alpha (TNF-alpha) ont été rapportés comme étant élevés durant la phase aiguë de la maladie de Kawasaki<sup>20</sup>. Dans cette foulée, certains chercheurs ont utilisé l'infliximab dans quelques cas réfractaires. On rapporte, chez certains

patients, une défervescence et l'amélioration des marqueurs inflammatoires de même qu'une régression des anévrismes<sup>2,20</sup>. Toutefois, une étude clinique contrôlée est requise pour mieux évaluer l'effet de cette médication.

## Conclusion

Le traitement standard de la maladie de Kawasaki en Amérique du Nord est l'AAS 80-100 mg/kg/jour et une dose unique de 2 g/kg d'IGIV. La dose d'AAS est réduite à 3-5 mg/kg/jour (dose antiplaquettaire) lorsque l'enfant est apyrétique depuis 24-48 heures.

Le traitement de la maladie Kawasaki réfractaire est moins clairement défini. À l'heure actuelle, l'administration additionnelle d'IGIV est une approche souvent préconisée. L'administration de corticostéroïdes suscite encore des craintes, bien que les études plus récentes n'aient pas réussi à démontrer leur effet néfaste. Les études publiées jusqu'à maintenant portaient surtout sur l'utilisation de corticostéroïdes en traitement initial de la maladie. Ces résultats ne peuvent s'appliquer à une population réfractaire.

En outre, il n'est pas possible pour le moment de prédire comment un enfant atteint du syndrome de Kawasaki réagira au traitement. La plupart des études démontrent des caractéristiques de base comparables entre les cas réfractaires et les cas répondant au traitement. Des recherches plus approfondies sur les marqueurs inflammatoires et sur les cytokines pourraient fournir une réponse à cette question<sup>2</sup>.

Enfin, puisqu'il n'existe aucun test pour diagnostiquer la maladie de Kawasaki, le clinicien doit demeurer vigilant quant à la possibilité d'un autre diagnostic devant un cas réfractaire.

L'évaluation du patient atteint d'une maladie de Kawasaki réfractaire doit d'abord comporter une remise en question du diagnostic. Aucun consensus clair n'a encore été établi pour la prise en charge de tels patients. Des études multicentriques sont nécessaires pour mieux évaluer les bénéfices et les risques associés aux thérapies de deuxième intention.

Pour toute correspondance :

Annie Lavoie

Pharmacienne

Hôpital Sainte-Justine

3175, chemin côte Sainte-Catherine

Montréal (Québec) H3T 1C5

Courriel : Annie.lavoie.hs@ssss.gouv.qc.ca

Tél. : (514) 345-4603

## Abstract

**Objective:** To describe the case of a patient who presented with refractory Kawasaki disease.

**Case summary:** A 22 month-old infant presented to the emergency room with fever, irritability and general deterioration. She received empirically intravenous cefuroxime. She was transferred to the university children hospital where a diagnosis of Kawasaki with unknown etiology was made. She received intravenous gamma-globulin, intravenous corticosteroids and aspirin. The patient recovered from this episode and was discharged home on aspirin.

**Discussion:** No specific guidelines on the treatment of Kawasaki disease refractory to aspirin and intravenous gamma-globulin have been published. The utilization of corticosteroids therapy in refractory Kawasaki patients is still controversial.

**Key words:** Refractory Kawasaki disease, intravenous gamma-globulin, corticosteroids.

## Références

1. Newburger JW, Takahashi M, Beiser AS et coll. A single intravenous infusion of gamma globulin as compared with four infusions in the treatment of acute Kawasaki syndrome. *N Engl J Med* 1991;324:1633-9.
2. Freeman AF, Shulman ST. Refractory Kawasaki disease. *Pediatr Infect Dis J* 2004;23:463-4.
3. Burns JC, Glode MP. Kawasaki syndrome. *Lancet* 2004; 364(9433):533-44.
4. Williams RV, Minich LL, Tani LY. Pharmacological therapy for patients with Kawasaki disease. *Paediatr Drugs* 2001;3:649-60.
5. Sundel RP, Baker AL, Fulton DR, Newburger JW. Corticosteroids in the initial treatment of Kawasaki disease : report of a randomized trial. *J Pediatr* 2003;142:611-6.
6. Onouchi Z, Kawasaki T. Overview of pharmacological treatment of Kawasaki disease. *Drugs* 1999; 58:813-22.
7. Morens DM. Kawasaki disease. In: *Textbook of pediatric infectious diseases*; 1998.
8. Kato H, Koike S, Yokoyama T. Kawasaki disease: effect of treatment on coronary artery involvement. *Pediatrics* 1979;63:175-9.
9. Terai M, Shulman ST. Prevalence of coronary artery abnormalities in Kawasaki disease is highly dependent on gamma globulin dose but independent of salicylate dose. *J Pediatr* 1997;131:888-93.
10. Hsieh KS, Weng KP, Lin CC, Huang TC, Lee CL, Huang SM. Treatment of acute Kawasaki disease : aspirin's role in the febrile stage revisited. *Pediatrics* 2004;114:e689-93.
11. Lang B, Duffy CM. Controversies in the management of Kawasaki disease. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2002;16:427-42.
12. Newburger JW, Takahashi M, Burns JC, Beiser AS, Chung KJ, Duffy CE, et coll. The treatment of Kawasaki syndrome with intravenous gamma globulin. *N Engl J Med* 1986;315:341-7.
13. Muta H, Ishii M, Egami K, Furui J, Sugahara Y, Akagi T, et coll. Early intravenous gamma-globulin treatment for Kawasaki disease: the nationwide surveys in Japan. *J Pediatr* 2004;144:496-9.
14. Tse SM, Silverman ED, McCrindle BW, Yeung RS. Early treatment with intravenous immunoglobulin in patients with Kawasaki disease. *J Pediatr* 2002;140:450-5.
15. Burns JC, Capparelli EV, Brown JA, Newburger JW, Glode MP. Intravenous gamma-globulin treatment and retreatment in Kawasaki disease. *US/Canadian Kawasaki Syndrome Study Group. Pediatr Infect Dis J* 1998;17:1144-8.
16. Al-Mayouf SM. The use of corticosteroid therapy in refractory Kawasaki patients. *Clin Rheumatol* 2004;23:11-3.
17. Okada Y, Shinohara M, Kobayashi T, Inoue Y, Tomomasa T, Morikawa A. Effect of corticosteroids in addition to intravenous gamma globulin therapy on serum cytokine levels in the acute phase of Kawasaki disease in children. *J Pediatr* 2003;143:363-7.
18. Jibiki T, Terai M, Kurosaki T, Nkajima H, Suzuki K, Inomata H et coll. Efficacy of intravenous immune globulin therapy combined with dexamethasone for the initial treatment of acute Kawasaki disease. *Eur J Pediatr* 2004;163:229-33.
19. Hashino K, Ishii M, Iemura M, Akagi T, Kato H. Re-treatment for immune globulin-resistant Kawasaki disease : a comparative study of additional immune globulin and steroid pulse therapy. *Pediatr Int* 2001;43:211-7.
20. Weiss JE, Eberhard BA, Chowdhury D, Gottlieb BS. Infliximab as a novel therapy for refractory Kawasaki disease. *J Rheumatol* 2004;31:808-10.

## Organisation d'une pharmacie dans un centre hospitalier à Oyem, Gabon

Hélène Roy

### Résumé

**Objectif :** Décrire l'expérience d'un pharmacien dans la réorganisation d'un service de pharmacie au Gabon.

**Mise en contexte :** Au cours des années 2003-2004, les activités de l'Hôpital Régional d'Oyem, au Gabon, ont été transférées dans de nouveaux bâtiments. En entrant dans le nouvel hôpital, on voulait rehausser le niveau de l'ensemble des soins. Afin de rencontrer cet objectif, beaucoup de changements étaient nécessaires en ce qui avait trait à la pharmacie. Des modifications majeures devaient être apportées à la gestion des médicaments (approvisionnement, entreposage, gestion des dates d'expiration) et à la distribution des médicaments dans les unités de soins. J'ai effectué deux séjours à Oyem. Au cours de ma première visite d'un mois (mi-septembre à mi-octobre 2003), un travail plus théorique a été effectué. À ce moment, le nouvel hôpital n'était pas ouvert. Lors de mon deuxième séjour de deux mois (mi-janvier à mi-mars 2004), la moitié du nouvel hôpital était ouvert.

**Conclusion :** Mon travail a d'abord consisté à discuter avec les différentes personnes impliquées dans la gestion et le service des médicaments (pharmacienne, préparateurs en pharmacie, infirmières, médecins) afin d'établir de nouveaux modes de fonctionnement optimaux, en tenant compte des caractéristiques du milieu. Il m'a fallu par la suite superviser l'implantation des nouvelles procédures dans le travail quotidien et apporter des modifications au nouveau mode de fonctionnement lorsque cela était nécessaire. À la lumière du travail accompli, seul le temps pourra nous dire si les changements pourront perdurer.

### Introduction

Le Gabon est une ancienne colonie française située en Afrique Centrale, du côté de l'océan Atlantique. Le pays compte un peu plus de 1,2 million d'habitants, concentrés dans les grandes villes, notamment à Libreville, la capitale. L'hôpital où nous nous sommes rendue est situé à Oyem, une petite ville d'environ 20 000 habitants au nord du pays, près de la frontière du Cameroun. Les principales ressources du pays sont le pétrole et la forêt. La forêt équatoriale occupe d'ailleurs une grande partie du pays. Malgré un revenu par habitant parmi les plus élevés d'Afrique, la

population est très pauvre. La mortalité infantile est très élevée et l'espérance de vie tourne autour de 56 ans<sup>1</sup>.

Chez les adultes, la principale maladie rencontrée demeure le paludisme. Cette maladie entraîne beaucoup d'absentéisme, d'hospitalisation et de décès. Le Gabon se situe dans une région de résistance à la chloroquine, selon l'Organisation mondiale de la santé<sup>2</sup>. En pédiatrie, la première cause de décès chez les 0-4 ans est la diarrhée infectieuse. Les maladies respiratoires (grippe, pneumonie) sont également une cause de mortalité importante jusqu'à l'âge de 4 ans. Le paludisme est aussi très fréquent chez les enfants. On retrouve également de nombreuses infections parasitaires, la tuberculose, la lèpre, les MTS et le sida. Le Gabon semble moins touché par l'épidémie de SIDA que d'autres pays africains. Néanmoins, il est difficile de connaître la proportion exacte de la population atteinte du virus, car peu de dépistage est fait.

Le système de santé gabonais comprend trois niveaux : primaire, secondaire et tertiaire. Le niveau primaire assure le premier accueil des usagers et dispense des prestations de type curatif, préventif, éducatif et promotionnel. Il est composé des cases de santé communautaire, des dispensaires, des centres de santé de district, des centres de santé urbains et des centres médicaux. Le niveau secondaire de soins est dispensé par l'hôpital régional. Ce niveau possède une capacité technique de diagnostic et de traitement pour les cas ne pouvant pas être pris en charge par le niveau de soins primaires. Il offre également des prestations de type préventif, éducatif et promotionnel. Le niveau tertiaire est dispensé par les hôpitaux nationaux. Ces hôpitaux doivent fournir des soins de référence spécialisés que ne peuvent assurer les structures des niveaux inférieurs.

L'hôpital d'Oyem est un établissement de soins secondaires. Il a été conçu comme un centre de référence pour la région nord du Gabon. Malheureusement, de nombreux problèmes faisaient en sorte que l'hôpital ne fonctionnait que comme un dispensaire. Parmi les problèmes, on dénotait un grand manque d'organisation sur tous les plans (médical, administratif), un manque flagrant de motivation de la part du personnel se traduisant par un absen-

---

*Hélène Roy, B. Pharm., M. Sc., est pharmacienne à l'Hôpital Sainte-Justine.*

téisme fréquent et de l'indifférence, un délabrement important des infrastructures (rendant certaines situations dangereuses pour les patients) et une diminution de la qualité des soins depuis les dernières années. De nouveaux bâtiments, inaugurés en novembre 2001, étaient toujours inoccupés. Il restait beaucoup de travail technique à faire avant de pouvoir déménager dans les nouveaux locaux.

Le nouvel hôpital a une capacité de 170 lits répartis en quatre secteurs : médecine générale, pédiatrie, gynécobstétrique et chirurgie. De plus, on y retrouve un service d'urgence, une salle de soins intensifs, une maternité, une pouponnière, deux blocs opératoires, un service de stomatologie, un service d'ophtalmologie et un d'ORL. Les services de support diagnostique sont composés de deux salles de radiologie, d'un laboratoire d'analyse avec une salle de préparation et une de prélèvement. En plus, il y a un ensemble de stérilisation et de production d'eau stérile, une morgue, un incinérateur, un groupe électrogène, un atelier, une buanderie et un bloc cuisine. La pharmacie est très adéquate. Les locaux sont suffisamment grands, climatisés, propres et peuvent être verrouillés. On y retrouve une grande zone de stockage, une zone pour la préparation des médicaments et un bureau pour la pharmacienne.

En entrant dans la nouvelle bâtisse, on voulait rehausser l'hôpital à son niveau de soins secondaires. Une équipe canadienne de l'Unité de santé internationale de l'Université de Montréal a eu comme mandat d'aider les Gabonais dans cette tâche. Cette équipe était composée de gestionnaires, d'infirmières, de médecins, d'un ingénieur et d'une pharmacienne. Certains des coopérants étaient là-bas à long terme (3 ans) et plusieurs consultants ne sont venus que pour de courts séjours ponctuels (1 à 3 mois). J'ai effectué deux courts séjours à Oyem, dont nous discuterons maintenant.

### **Situation de la pharmacie dans l'ancien hôpital**

Lorsqu'on observait la pharmacie dans l'ancien hôpital, deux problèmes majeurs sautaient aux yeux : une gestion des stocks inefficace et une distribution des médicaments inadéquate.

En ce qui concerne la gestion des stocks, un système de fiches de stocks était en place, mais les fiches n'étaient pas remplies de façon rigoureuse et systématique. Résultat : beaucoup de temps passé à les remplir, mais impossible de s'y fier pour connaître l'état des stocks. Les commandes étaient passées lorsqu'on se rendait compte qu'un médicament manquait sur les rayons. Comme le fournisseur prenait environ quatre semaines pour livrer la marchandise et que les commandes n'étaient pas toujours exactes (mauvais produits ou quantité), on était souvent aux prises avec des ruptures d'approvisionnement.

Le service des médicaments, quant à lui, fonctionnait de la façon suivante. Tout d'abord, le major (infirmier-chef) de chaque unité dressait une liste des médicaments et des quantités nécessaires au traitement des patients hospitalisés dans son unité, selon son jugement. Cette liste était acheminée à la pharmacie. La pharmacienne révisait la liste en fonction de critères empiriques (unité de provenance de la commande, commandes antérieures, jugement relatif à la commande passée) et des médicaments disponibles à la pharmacie. Les médicaments commandés pouvaient donc ne pas être servis, remplacés par d'autres ou servis en plus petite quantité. Lorsque des médicaments approchaient de leur date d'expiration, ils étaient souvent envoyés dans les unités, indépendamment des besoins réels de celles-ci. La pharmacienne ne voyait donc jamais les prescriptions, et il n'existait pas de lien entre une ordonnance pour un patient donné et les médicaments qui étaient remis à chaque unité.

De retour dans l'unité, les médicaments étaient conservés au poste des infirmières. Malheureusement, ils étaient souvent volés et n'étaient pas administrés aux patients. Les patients devaient donc se procurer leur traitement dans les pharmacies privées de la ville, s'ils en avaient les moyens. Ensuite, pour être sûrs de ne pas se les faire voler, ils les conservaient sous leur lit. Il n'y avait aucun moyen de s'assurer que les patients recevaient leur traitement, qu'ils recevaient le bon traitement, que les médicaments étaient conservés de façon adéquate ou administrés correctement. Il était, par conséquent, extrêmement difficile de juger de l'efficacité des traitements et d'apporter les ajustements adéquats à la thérapie.

### **Mission de développement**

Il y avait beaucoup de travail à faire à la pharmacie. Les principaux objectifs sont présentés au tableau I. J'ai effectué deux séjours : un premier avant l'ouverture du nouvel hôpital afin d'établir les nouvelles procédures et un deuxième un mois après l'ouverture pour superviser l'implantation des nouvelles méthodes de travail et y apporter les correctifs nécessaires.

Tout le travail s'est fait en collaboration avec le personnel de l'hôpital d'Oyem, plus particulièrement avec les membres de la pharmacie. Le personnel de la pharmacie était composé de six personnes : une pharmacienne, trois préparateurs en pharmacie et deux commis en pharmacie. La pharmacienne avait suivi une formation universitaire au Sénégal et les préparateurs en pharmacie avaient également reçu une formation académique sur les médicaments. Les commis en pharmacie n'avaient aucune formation relative aux médicaments. Par contre, puisqu'ils étaient à la pharmacie depuis déjà quelques années, ils avaient acquis des connaissances très utiles.

La pharmacie était ouverte du lundi au vendredi, de 8 h à 18 h. La pharmacienne ne demeurant pas très loin de

**Tableau I : Objectifs des missions**

	Première mission	Deuxième mission
Gestion des stocks	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Établir le formulaire de l'hôpital</li> <li>- Mettre en place un système de gestion des stocks évitant les ruptures d'approvisionnement</li> <li>- Mettre en place un système de gestion des dates d'expiration</li> <li>- Formation du personnel de la pharmacie</li> <li>- Rédaction des politiques et procédures</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Superviser l'implantation des nouvelles procédures et apporter les correctifs nécessaires</li> <li>- Assurer les tâches de la pharmacienne durant son congé de maternité</li> </ul>
Service des médicaments	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Mettre en place une procédure de distribution journalière des médicaments</li> <li>- Assurer des soins pharmaceutiques de base</li> <li>- Établir la liste des médicaments au commun pour chacune des unités et le mode de distribution</li> <li>- Élaborer un fonctionnement pour permettre l'accès aux médicaments lors des heures de fermeture de la pharmacie</li> <li>- Formation du personnel de la pharmacie et infirmier</li> <li>- Rédaction des politiques et procédures</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Superviser l'implantation des nouvelles procédures et apporter les correctifs nécessaires</li> <li>- Assurer les tâches de la pharmacienne durant son congé de maternité</li> </ul>
Ressources humaines	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Revoir les descriptions de tâches des employés de la pharmacie</li> <li>- Rédaction des politiques et procédures</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Diriger le personnel de la pharmacie en l'absence de la pharmacienne</li> </ul>
Documentation	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Documentation à acquérir</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Élaborer un guide de dilution des médicaments intraveineux à l'usage des infirmières</li> </ul>

l'hôpital, on pouvait toujours la contacter en cas de problèmes majeurs en dehors des heures d'ouverture. Lorsque la pharmacie était fermée, les médicaments étaient disponibles dans l'armoire de premières doses. La fin de semaine, un préparateur en pharmacie était présent de 8 h à 15 h.

### Premier séjour

La première mission a eu lieu du 15 septembre au 15 octobre 2003. Lors de cette mission, j'ai surtout travaillé avec la pharmacienne, la directrice médicale et la directrice des soins infirmiers.

#### Gestion des stocks

À mon arrivée, le fournisseur avait déjà été changé. Les deux nouveaux fournisseurs étaient adéquats. Les commandes étaient livrées dans un délai d'une à deux semaines, les médicaments livrés correspondaient à ce qui avait été commandé et les dates d'expiration des produits étaient suffisamment éloignées. Malheureusement, peu de produits génériques étaient disponibles et les médicaments étaient distribués dans des emballages unitaires coûteux. Puisque le gouvernement gabonais déposait des sommes d'argent à l'avance chez les fournisseurs, il était impossible à ce moment de changer de fournisseur. Cependant, la recherche de nouveaux fournisseurs était en cours.

La première étape consistait à établir une liste de médicaments pour lesquels aucune rupture de stocks ne serait

tolérée. Un formulaire a été créé à l'aide de la liste des médicaments essentiels du Gabon pour les centres régionaux, de la liste de l'Organisation mondiale de la santé<sup>3</sup>, de la liste de Médecins sans frontières<sup>4</sup> et de l'expérience de la pharmacienne en place. Par la suite, la directrice médicale a présenté la liste aux médecins du centre hospitalier afin de recueillir leurs commentaires et de leur expliquer l'utilité d'un formulaire. La liste officielle a finalement été diffusée aux médecins et au personnel infirmier.

Le système qu'on implantait devait être un système manuel et facile à utiliser. Le système des fiches de stocks déjà en place constituait une bonne base. Ce type de système fonctionne de la façon suivante : il y a une fiche de stock pour chacun des produits disponibles dans la pharmacie et on inscrit sur cette fiche toutes les entrées et les sorties de ce produit. Lorsque cette tâche est accomplie de façon rigoureuse, le système des fiches nous permet de connaître l'inventaire de la pharmacie en tout temps et d'effectuer des commandes au moment opportun. Cependant, comme précisé auparavant, le système ne fonctionnait pas, car les fiches n'étaient pas remplies régulièrement.

Il n'existe pas plusieurs façons de tenir un inventaire manuel. Nous sommes donc partis du système en place et avons tenté de le simplifier au maximum. Tout d'abord, nous avons réduit la quantité d'informations apparaissant sur la nouvelle fiche; n'y figuraient plus que les nom générique, teneur, forme pharmaceutique, noms commerciaux,

format, minimum et maximum. Une fiche de stocks par produit figurant au formulaire a été préparée et placée dans un classeur. Étant donné l'importance de la tâche, il a été convenu que la pharmacienne demeurerait la personne responsable de cette activité.

Ensuite, puisqu'il était très fastidieux d'aller inscrire dans les fiches de stocks la sortie de chaque comprimé de chaque produit utilisé, des outils pour alléger la charge de travail ont dû être implantés. On a mis en place un cahier de sorties de l'inventaire et aménagé une zone de médicaments hors inventaire. Physiquement, cette zone consistait en une étagère située dans la zone de préparation des médicaments. Lorsqu'on avait besoin d'un comprimé, on sortait un format complet de l'inventaire, on inscrivait la quantité totale de comprimés dans le cahier de sorties de l'inventaire et on plaçait les comprimés restants dans la zone hors inventaire. La fois suivante, on n'avait qu'à prendre le comprimé dans la zone hors inventaire, sans avoir à faire l'inscription dans le cahier de sorties. Par exemple, pour un format de 100 comprimés, cette façon de procéder n'exigeait qu'une inscription au lieu de 100 dans le cahier de sorties. À la fin de la journée, la pharmacienne prenait le cahier de sorties et inscrivait les quantités de médicaments utilisés dans les fiches de stocks.

L'étape suivante consistait à établir les minimums et les maximums de chacun des médicaments figurant au formulaire. Le minimum est la quantité minimale de chaque médicament devant être disponible en tout temps à la pharmacie pour éviter les ruptures de stocks. Il a été fixé selon la quantité nécessaire de médicaments pour fournir l'hôpital pendant deux mois. Le maximum est la quantité maximale de chaque médicament devant se trouver à la pharmacie. Le maximum ne doit pas être trop élevé pour éviter que les produits deviennent expirés ou que l'espace de rangement soit insuffisant. Puisque nous visions des commandes trimestrielles, le maximum a été fixé à cinq mois de roulement, soit le stock de sécurité (2 mois) + la fréquence des commandes (3 mois). Cette étape fut plutôt difficile à réaliser, puisqu'on avait peu de données sur lesquelles se baser. Les médicaments dans l'ancien hôpital n'étaient pas majoritairement utilisés pour les patients, on n'avait pas de données d'un hôpital comparable et les pratiques médicales étaient appelées à changer considérablement avec la mise en place de protocoles de soins dans le nouvel hôpital. Une réévaluation à la suite de l'ouverture de l'hôpital était donc primordiale. Pour les premiers mois, la pharmacienne devait vérifier l'état des stocks à l'aide des fiches de stocks une fois par semaine et effectuer au besoin une commande.

### **Service des médicaments**

Le nouveau système de distribution devait rencontrer plusieurs objectifs : diminuer les vols, s'assurer que les patients recevaient leur traitement et diminuer les erreurs médicamenteuses. Afin de rencontrer ces objectifs, on a choisi de faire une distribution unitaire, c'est-à-dire que

les médicaments étaient servis chaque jour par la pharmacie pour chacun des patients.

Les prescriptions étaient inscrites dans le dossier de chaque patient dans les unités d'hospitalisation. Il fallait trouver un moyen de faire parvenir les prescriptions à la pharmacie. Il n'y avait pas de télécopieur à l'hôpital, le papier carbone était rare et dispendieux et on ne voulait pas que les feuilles de prescription sortent des dossiers en raison des risques de pertes élevées. Il a finalement été décidé que les préparateurs en pharmacie se rendraient dans les unités pour transcrire les prescriptions dans les dossiers pharmacologiques de chaque patient. Le dossier pharmacologique est un outil qui a été développé lors du premier séjour. Il contient les données de base des patients : nom, âge, allergies, diagnostic, poids et la liste des médicaments consommés par le patient. Au départ, trois tournées par jour effectuées par les préparateurs avaient été prévues dans les unités : une le matin pour les patients admis durant la nuit, une autre en fin de matinée après la tournée médicale et une dernière en après-midi pour les nouvelles admissions et les changements de prescriptions de la journée. À tout moment durant la journée, les infirmières pouvaient se rendre à la pharmacie pour une prescription urgente. Le travail des préparateurs lors des tournées de la pharmacie consistait à prendre les dossiers de chacun des patients pour mettre à jour les dossiers pharmacologiques, c'est-à-dire y inscrire les prescriptions terminées et les nouveaux médicaments utilisés par le médecin. Une infirmière de l'unité assistait le préparateur en pharmacie pour accélérer la transcription et diminuer les risques d'erreurs.

De retour à la pharmacie, les préparateurs se rendaient dans la zone de préparation pour remplir les bacs de médicaments. Un bac était préparé pour chacun des patients à l'aide des dossiers pharmacologiques. Le bac de chaque patient contenait l'ensemble des médicaments qu'il prenait sur une période de 24 heures. Chaque médicament était identifié par son nom et sa force mais pas au nom du patient. Les doses servies quotidiennement étaient indiquées dans le dossier pharmacologique. Une fois le remplissage d'un bac terminé, le dossier pharmacologique y était déposé, ce qui permettait l'identification des bacs. Ensuite, la pharmacienne vérifiait les dossiers pharmacologiques (doses, interactions, etc.) et s'assurait que les bons médicaments avaient été placés dans les bacs. Les médicaments topiques et les liquides étaient servis en format complet et remis au patient lors de son départ de l'hôpital si le traitement devait être poursuivi; les médicaments devant être réfrigérés étaient également identifiés au nom du patient, puisqu'ils ne se retrouvaient pas dans les bacs.

Les préparateurs retournaient ensuite dans les unités. Une deuxième série de bacs s'y trouvaient. Le numéro de chambre et le nom du patient étaient indiqués sur ces bacs. Une infirmière recevait le transfert des médicaments. Elle s'assurait que les médicaments servis par la

pharmacie étaient bien ceux qui avaient été prescrits, et ce, à l'aide de la prescription au dossier. Cette vérification ne pouvait être faite par la pharmacienne, puisque la prescription originale n'arrivait jamais à la pharmacie. Ensuite, les médicaments étaient transférés dans les bacs de l'unité, qui étaient rangés dans une armoire verrouillée au poste des infirmières.

Une feuille d'administration des médicaments pour les infirmières a également été conçue avec l'aide de la directrice des soins infirmiers. L'infirmière y notait les médicaments consommés par le patient et y indiquait les doses administrées.

### **Autres objectifs de la première mission**

D'autres tâches ont été accomplies durant la première mission :

- L'organisation physique de la pharmacie a été revue. Les médicaments étaient auparavant plus ou moins rangés par classes thérapeutiques. Les employés de la pharmacie s'y retrouvaient bien, puisqu'ils connaissaient par cœur l'emplacement des produits, mais il en allait autrement pour quelqu'un fraîchement arrivé. Il a donc été décidé de classer les médicaments par ordre alphabétique de noms génériques, toutes classes pharmaceutiques confondues. Au devant de chaque rangée a été placée une liste des médicaments s'y trouvant, avec les noms commerciaux correspondants.
- On a déterminé une liste de médicaments au commun et un coffret d'urgence pour chacune des unités et défini le mode d'utilisation et de commande de ces médicaments.
- Une armoire de premières doses a été créée, où l'on pouvait se procurer des médicaments en dehors des heures d'ouverture de la pharmacie. Il fallait établir la liste et la quantité des médicaments s'y trouvant et le mode de fonctionnement. J'ai même eu à dessiner les plans de l'armoire et à rencontrer l'ébéniste pour être certaine qu'il comprenait mon plan.
- Les descriptions de tâches de chacun des employés de la pharmacie ont été revues et les politiques et procédures de la pharmacie ont été rédigées.

### **Deuxième séjour**

Je suis retournée à Oyem du 15 janvier au 19 mars 2004. Une partie de l'hôpital était alors ouverte : la pédiatrie, la médecine, les soins intensifs, l'urgence et les cliniques externes. L'ouverture des autres secteurs de l'hôpital était alors mise sur la glace en raison d'un important problème d'approvisionnement en eau. L'objectif de ce séjour était de superviser la mise en place des nouvelles procédures, d'y apporter les correctifs nécessaires et de remplacer la pharmacienne gabonaise en congé de maternité. J'ai, au

cours de cette période, beaucoup travaillé avec le personnel de la pharmacie de même qu'avec les infirmières et les médecins de l'hôpital.

### **Gestion des stocks**

Lors de mon retour, les fiches de stocks n'étaient toujours pas à jour et plusieurs produits furent en rupture d'inventaire au cours de la première semaine suivant mon arrivée. La pharmacienne comprenait très bien l'importance de la tenue d'inventaire, mais elle avait beaucoup de difficulté à remplir de façon rigoureuse les fiches de stocks. Il a donc été décidé de former un commis en pharmacie à la tenue de l'inventaire. Son rôle était le même que ce qui avait été fixé au départ, soit de remplir quotidiennement les fiches de stocks. Pour encore diminuer le nombre d'entrées dans le cahier de sorties, on a également ciblé quelques médicaments largement utilisés. En commençant sa journée, le commis en pharmacie devait s'assurer qu'ils étaient disponibles en quantité suffisante pour les besoins de la journée dans la zone de remplissage (la zone hors inventaire).

Un inventaire a été produit à l'arrivée et un autre, un mois après. On a ainsi pu établir une consommation mensuelle approximative de chacun des médicaments et revoir les minimums et les maximums de chacun des produits. L'hôpital n'étant pas complètement ouvert, ces nouveaux minimums-maximums reflétaient donc la consommation réelle au mois de janvier 2004 et non ce qu'elle serait lorsque l'hôpital roulerait à plein régime. De plus, les protocoles de soins, qui modifieront éventuellement les habitudes de prescription, n'étaient pas encore en place. Les minimums-maximums ayant été établis arbitrairement lors de la première visite, il était tout de même essentiel de faire cet exercice à ce moment. On prévoyait refaire l'exercice trois mois après l'ouverture complète de l'hôpital.

La méthode de gestion des dates d'expiration implantée en septembre a été revue. On avait initialement prévu inscrire les dates d'expiration sur les fiches de stocks. Cette méthode était difficile à appliquer, car nous avons souvent plusieurs dates d'expiration pour le même produit. Nous avons donc finalement établi une grille pour l'année en cours où nous avons inscrit les produits expirant chaque mois. Les dates d'expiration étaient vérifiées lors des entrées de nouvelles commandes, inscrites sur cette grille dans le cas de produits expirant dans l'année; les produits expirés étaient retirés des rayons au moment opportun. La grille devait être vérifiée au moment de passer une commande et refaite au début de chaque année. Les médicaments expirés allaient être incinérés à l'hôpital.

### **Service des médicaments**

Au mois de janvier, on s'est vite aperçu qu'il y avait beaucoup à faire de ce côté. Premièrement, il a fallu revoir l'horaire des tournées de la pharmacie dans les unités de soins. Les médecins ne se rendaient pas toujours à la même heure dans les unités et la durée de leur visite pouvait varier grandement. La direction médicale a insisté sur

l'importance d'amorcer les tournées à heure fixe, mais de nombreux facteurs rendaient difficile la mise en place d'un système rigide, notamment le manque de médecins (le médecin responsable de l'unité de médecine interne devait également voir les patients de l'urgence et des cliniques externes!) et le personnel limité de la pharmacie. En conséquence, nous avons apporté plus de flexibilité à l'horaire de la pharmacie et conservé seulement deux tournées : une en matinée et une en après-midi. La tournée matinale de la pharmacie était effectuée au moment où le médecin avait terminé sa visite. L'infirmier-chef de chaque unité nous informait de la fin de la visite médicale. Une heure maximale a été fixée; si à 11 h le médecin n'était pas passé, la pharmacie commençait la préparation des bacs avec les dossiers de la veille et les modifications étaient faites en après-midi. La tournée de l'après-midi demeurait comme elle avait été prévue au départ.

En ce qui a trait au service des médicaments comme tel, le système implanté (dossiers pharmacologiques, système de bacs) semblait fonctionner relativement bien. Peu de correctifs ont dû y être apportés. Le défi était plutôt dans l'application. Il a fallu faire énormément d'enseignement et de supervision. Les changements apportés étaient majeurs, affectaient plusieurs personnes et, comme partout au monde, des changements de cette envergure demandaient du temps et de la patience. J'ai donc suivi quotidiennement le personnel de la pharmacie et des soins infirmiers dans leurs tâches et tenu plusieurs rencontres d'information. La majorité du personnel semblait accepter et comprendre la nécessité du changement.

## Conclusion

Après ces deux missions, tout ne fonctionne pas parfaitement, mais si on compare la situation avec ce que celle était avant, on ne peut qu'être satisfait. Le chemin parcouru est énorme. L'hôpital ne répondra sûrement jamais à nos standards canadiens, mais la qualité des soins a été grandement améliorée. C'est sûrement ce qui est le plus dur dans ce type de mission : être capable de réduire nos exigences tout en conservant un niveau de pratiques sécuritaires et de qualité. Il est également facile de se décourager. Les choses ne changent jamais assez rapidement à notre goût. On a parfois l'impression de faire un pas en avant et deux en arrière. Il faut être patient; il est évident que les habitudes et manières de faire ne peuvent changer en deux mois. La directrice médicale, une Canadienne à Oyem pour dix-huit mois, assurera le suivi de la pharmacie. Le temps seul pourra nous dire si les changements

pourront perdurer. Pour moi, il ne fait aucun doute que la pharmacienne, Sylvie, les trois préparateurs de la pharmacie, Rachel, Bernadette et Pamphile, ainsi que les deux commis, Christian et Angèle, ont toutes les qualités nécessaires pour relever le défi.

Pour toute correspondance :  
Hélène Roy, pharmacienne  
Département de pharmacie  
Hôpital Sainte-Justine  
3175, Côte-Sainte-Catherine  
Montréal (Québec) H3T 1C5  
Tél. : (514) 345-4603  
Courriel : helene\_roy@ssss.gouv.qc.ca

## Abstract

**Objective:** To describe the experience of a pharmacist in the organization of a pharmacy service in Gabon.

**Data Sources:** In 2003-2004, services at the Oyem Regional Hospital in Gabon were transferred in new facilities. Clinical services needed to be enhanced upon moving to the new facilities. In order to meet this objective, a number of changes were necessary in the pharmacy department such as supplies, stock and distribution of medications on the units. The first visit was in September October 2003 where an evaluation of the situation was performed. At this time, the new hospital was not open. At the second visit from January to Mars 2004, half of the new hospital was open.

**Conclusion:** The author consulted different partners who were implicated in the management and distribution of medications in order to establish new guidelines. New procedures were implemented and adjustment made under the supervision of the author.

## Références

1. Richard A, Léonard G. Le Gabon, géographie active. Libreville EDIG-EDICEF; 1993.
2. Organisation mondiale de la santé. <http://www.who.int/ith/fr/countrylist05.html#gabon> (site visité le 24 janvier 2005).
3. Organisation mondiale de la santé. Liste modèle des médicaments essentiels (révision avril 2003). [http://www.who.int/medecine/organization/par/edl/expcom13/eml13\\_fr.pdf](http://www.who.int/medecine/organization/par/edl/expcom13/eml13_fr.pdf) (site visité le 24 janvier 2005).
4. Médecins sans frontières. Médicaments essentiels : guide pratique d'utilisation pour l'emploi et la gestion de médicaments et matériel médical dans les dispensaires, les centres médicaux et les camps de réfugiés, à l'usage des médecins, infirmier(e)s et auxiliaires de santé. 3<sup>e</sup> éd. Paris : Hatier; 2002.

## Comment gérer les échantillons de médicaments dans les cliniques externes?

*Josianne Malo et Jude Goulet*

### Résumé

Le présent article décrit la problématique reliée à la gestion des échantillons de médicaments dans les cliniques externes d'un centre hospitalier affilié universitaire et les solutions suggérées afin de résoudre ce problème. Après mûre réflexion, nous avons choisi d'impliquer les représentants pharmaceutiques dans la documentation de la distribution des échantillons et d'effectuer une campagne de sensibilisation auprès des prescripteurs afin d'exposer les dangers de cette pratique. Dans cette campagne, il sera suggéré de toujours accompagner les échantillons d'une prescription médicale pour la pharmacie communautaire et d'enseigner aux patients de toujours aviser leur pharmacien de la prise des échantillons.

### Problématique

Actuellement, il est toléré que les représentants de compagnies pharmaceutiques remettent aux médecins du centre hospitalier des échantillons de médicaments destinés aux patients des cliniques externes. Ces échantillons constituent un outil promotionnel majeur utilisé par les compagnies pharmaceutiques<sup>1</sup>. Or, la distribution des échantillons de médicaments aux patients par le médecin échappe totalement au contrôle du département de pharmacie. La remise aux médecins, par les compagnies pharmaceutiques, d'échantillons de médicaments est assujettie au Code de déontologie de l'Association des compagnies de recherche pharmaceutique du Canada<sup>2</sup>. Les principes de conduite dictés par cette association sont en accord avec la Loi sur les aliments et drogues et ses règlements<sup>3</sup>. Ainsi, la distribution des échantillons de médicaments doit se faire directement de la compagnie pharmaceutique aux médecins, dentistes, vétérinaires ou pharmaciens<sup>2,3</sup>. De plus, lorsque ces échantillons sont distribués dans les hôpitaux, ils doivent être remis conformément aux règles de l'établissement, et leur distribution doit être autorisée par le chef du département de pharmacie. Autre point à mentionner, les compagnies pharmaceutiques qui distribuent des échantillons de médicaments sont responsables d'assurer la reprise des échantillons excédentaires ou périmés pour s'en défaire adéquatement<sup>2</sup>.

L'utilisation d'échantillons de médicaments comporte tout de même certains avantages. D'abord, ils permettent d'amorcer un traitement dans le bureau du médecin et d'évaluer rapidement l'efficacité et l'innocuité du médicament avant même que le patient se le procure à la pharmacie d'officine<sup>4,5</sup>. Grâce aux échantillons, le médecin offre au patient la possibilité de diminuer les coûts de son traitement<sup>5</sup>. Ensuite, pour certains médicaments couramment utilisés, comme les pompes pour le traitement de l'asthme, les échantillons permettent au personnel médical d'enseigner au patient la technique adéquate de leur utilisation<sup>4,5</sup>. Les médecins peuvent aussi utiliser ces échantillons dans des situations d'urgence et dans des cas où les pharmacies ne sont pas facilement accessibles<sup>6</sup>. Enfin, la distribution d'échantillons permet aux résidents en médecine de mieux connaître les nouveaux médicaments disponibles sur le marché<sup>4</sup>.

En contrepartie, l'utilisation des échantillons de médicaments dans les cliniques externes pose de nombreux problèmes de gestion. D'abord, les échantillons peuvent encourager l'utilisation d'un traitement qui n'est pas le premier choix ou qui ne figure pas sur le formulaire du centre hospitalier<sup>4,5,7</sup>. Par exemple, l'utilisation irrationnelle des nouveaux antibiotiques est encouragée par les échantillons de médicaments, ce qui peut contribuer à l'émergence de résistances bactériennes<sup>4</sup>. De plus, les échantillons fournis par les compagnies pharmaceutiques sont rarement des médicaments génériques. Certes, l'utilisation d'un échantillon permet au patient d'économiser sur l'achat de sa première prescription. Toutefois, en favorisant le renouvellement de médicaments brevetés, les échantillons de médicaments peuvent contribuer à l'augmentation des coûts du système de santé<sup>4,5,7</sup>. Enfin, lorsque les médecins remettent à leurs patients des échan-

*Josianne Malo, B. Pharm., candidate M. Sc., est résidente en pharmacie à l'Hôpital Maisonneuve-Rosemont.*

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



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

tillons de médicaments, le département de pharmacie est contourné. Ceci comporte une problématique d'envergure, puisque les patients se voient privés de la protection assurée par le pharmacien, notamment par la création d'un dossier patient, la détection d'interactions médicamenteuses et de duplications thérapeutiques, la remise du médicament préparé et identifié adéquatement, la remise de conseils relatifs au médicament, le suivi du traitement quant à l'efficacité, à l'innocuité et à l'observance, etc<sup>1,4,5,7</sup>.

En milieu hospitalier tout comme en milieu communautaire, le manque de communication entre le médecin et le pharmacien est une source d'erreur considérable, puisque le médicament remis au patient sous forme d'échantillon n'apparaît pas au profil pharmacologique généré par la pharmacie. Mentionnons aussi que, dans les cliniques externes, peu de ressources sont investies relativement à l'entreposage des échantillons de médicaments, à l'organisation des armoires d'échantillons, au suivi des dates de péremption et à la destruction légale des échantillons expirés ou abandonnés<sup>1</sup>.

Lors d'une prise de position conjointe sur les échantillons de médicaments, le Collège des médecins du Québec et l'Ordre des pharmaciens du Québec se sont dits sensibilisés et conscients des problèmes qui existent relativement à la distribution et à l'utilisation des échantillons de médicaments. En ce moment, les deux ordres professionnels travaillent de concert afin de créer une nouvelle forme d'assistance aux patients susceptible de remplacer la forme actuelle d'échantillonnage<sup>6</sup>. Dans l'attente d'une structure claire, nous faisons face à une pratique difficile à encadrer.

À l'Hôpital Maisonneuve-Rosemont (HMR), un centre hospitalier affilié à l'Université de Montréal, on compte environ cinquante cliniques externes. Ces cliniques offrent plusieurs soins ambulatoires, tels les services d'oncologie, de néphrologie et d'ORL. Actuellement, la majorité des médecins du centre hospitalier et plusieurs résidents en médecine pratiquent dans ces cliniques. Chaque semaine, on évalue à environ 5 000 le nombre de visites dans les cliniques externes de l'HMR. Malgré ce débit important, seulement 5,6 équivalents temps plein pharmaciens sont dédiés à ces secteurs. Les services couverts par le département de pharmacie sont les suivants : clinique d'oncologie, clinique de pré-dialyse, clinique d'insuffisance cardiaque, clinique d'anticoagulation, centre d'enseignement sur l'asthme et antibiothérapie à domicile. De plus, la presque totalité du temps pharmacien dans les différentes cliniques externes est consacrée à des activités cliniques plutôt qu'à des activités de distribution.

### Résolution de la problématique

Différentes approches peuvent être utilisées pour mieux encadrer l'utilisation des échantillons de médicaments dans les cliniques externes de centres hospitaliers.

Nous aborderons les stratégies envisageables en faisant ressortir les avantages et désavantages de chacune.

Il y a une vingtaine d'années, le département de médecine familiale du Centre médical de la Caroline du Nord a formé un comité responsable de la gestion de l'armoire d'échantillons<sup>8</sup>. Ce comité, formé d'un médecin, de trois résidents en médecine, d'une infirmière et d'un pharmacien, se réunit quatre fois par année afin de décider quels médicaments seront inclus dans l'armoire d'échantillons. En se basant sur les besoins communs des patients de la clinique, sur la littérature disponible et sur les coûts des médicaments, le comité met à jour une liste de médicaments qui pourront se retrouver dans l'armoire d'échantillons. Les médicaments rarement utilisés ou remplacés par d'autres agents sont retirés de l'armoire. Sous la supervision du pharmacien, l'infirmière commande, entrepose, étiquette ou retire les médicaments de l'armoire d'échantillons. Grâce à ce comité, la clinique réussit à ne garder qu'un seul ou deux médicaments les moins chers d'une même classe thérapeutique, à favoriser l'utilisation de médicaments génériques et à bien connaître les nouveaux médicaments qu'ils incluent sur la liste. Ce groupe interdisciplinaire constitue un système efficace et instructif pour gérer les échantillons de médicaments et limiter l'utilisation de nouvelles molécules plus coûteuses. Cependant, cette approche ne permet pas de retracer la distribution des échantillons et ne favorise pas l'implication du pharmacien dans le traitement du patient et son suivi. De plus, une lourde planification est nécessaire à la création et au bon fonctionnement d'un tel comité.

Au Centre des sciences de la santé de l'Université de Californie, un autre modèle de gestion des échantillons de médicaments en clinique externe est utilisé. De façon générale, les échantillons sont limités aux médicaments apparaissant sur le formulaire du centre hospitalier<sup>9</sup>. Les médecins souhaitant utiliser un médicament hors formulaire doivent soumettre leur demande au Comité de pharmacie et des produits thérapeutiques. Les échantillons du médicament hors formulaire sont alors permis pour une période limitée. Cet encadrement est utile puisqu'il offre la possibilité de mettre à jour le formulaire de l'établissement selon les demandes des médecins. Toutefois, il ne permet pas de retracer les médicaments distribués et ne favorise pas la prestation de soins pharmaceutiques aux patients.

Afin de diminuer les coûts associés au renouvellement de médicaments originaux dispendieux dans leur clinique médicale, Lurk et coll. ont remplacé les échantillons de médicaments des compagnies pharmaceutiques par des trousse de départ<sup>7</sup>. Ces trousse, constituées de médicaments génériques fréquemment prescrits, permettent aux patients d'amorcer leur nouveau traitement pour une durée de 14 jours. Dans le contexte des cliniques externes de l'HMR, de telles politiques sur les échantillons de médicaments sont difficilement réalisables. En effet, les

sources de financement limitées et la pénurie de personnel restreignent les processus d'acquisition des médicaments, de préparation et de distribution des trousseaux de départ. Pour terminer, cette stratégie ne favorise pas le suivi des échantillons distribués ni l'intervention du pharmacien auprès des patients.

Au Texas, certains centres interdisent simplement l'utilisation d'échantillons de médicaments dans leurs cliniques. Toutefois, un changement si radical dans la réglementation entourant les échantillons de médicaments n'est pas envisagé par la direction de la pharmacie et serait probablement mal reçu par les médecins de l'HMR. Effectivement, la littérature mentionne que les médecins perçoivent les échantillons de médicaments comme un privilège leur permettant de renforcer leurs relations avec les patients<sup>9</sup>.

Enfin, à l'Hôpital Sainte-Justine, des politiques et procédures encadrant la gestion des échantillons de médicaments en clinique externe ont récemment été approuvées par le comité de pharmacologie. Selon cette politique, les échantillons ne peuvent être utilisés pour la clientèle hospitalisée, alors qu'ils sont, du moins pour le moment, tolérés pour la clientèle ambulatoire. Afin d'assurer un usage adéquat des médicaments au sein de l'établissement, le médecin ou le représentant pharmaceutique qui le visite doit fournir au chef du département de pharmacie une copie de la liste des échantillons remis, incluant la quantité, la date de péremption et le numéro de lot des produits<sup>10</sup>. Cet encadrement est essentiel puisqu'il permet au département de pharmacie d'être informé sur les échantillons de médicaments distribués dans les cliniques externes du centre. Une telle procédure donne aussi aux pharmaciens la possibilité d'effectuer rapidement un suivi des dates de péremption des échantillons distribués et de gérer adéquatement les médicaments périmés. La faisabilité et l'encadrement qu'offre cette option en font une solution intéressante.

L'année dernière en Nouvelle-Écosse, Sampling Technologies a lancé un système innovateur de distri-

bution des échantillons de médicaments : le Smart Sampling<sup>11</sup>. Tout d'abord, l'entreprise recrute des compagnies pharmaceutiques souhaitant distribuer des échantillons de médicaments. Les compagnies pharmaceutiques intéressées reçoivent des cartes à distribuer aux médecins. Ensuite, les médecins utilisent ces cartes comme une prescription à l'adresse du patient. Ce dernier remet la carte dûment remplie au pharmacien de son choix et reçoit l'échantillon sans devoir en assumer les frais. Le pharmacien est ensuite remboursé par le biais d'un échange électronique avec le tiers payant, ESI Canada. Le Smart Sampling vient tout juste de faire son apparition au Québec, et les impacts de cette stratégie sont nombreux : elle permet d'éviter le stockage des médicaments dans de mauvaises conditions, de documenter la distribution des échantillons de médicaments et de profiter de l'expertise du pharmacien.

Pour résoudre la problématique de l'utilisation des échantillons de médicaments à l'HMR, nous estimons qu'il est essentiel d'en sensibiliser les différentes parties concernées. Dans un premier temps, les représentants pharmaceutiques seront sollicités afin de documenter la distribution des échantillons de médicaments à l'HMR. Ainsi, les représentants devront transmettre au chef du département de pharmacie une copie de la liste des échantillons de médicaments remis aux médecins lors de leurs visites à l'hôpital. Afin d'uniformiser cette procédure, un outil a été créé, permettant de mettre en place au département de pharmacie un registre des échantillons de médicaments (voir tableau I). De plus, le département de pharmacie, qui se rapporte au Code de déontologie de l'Association des compagnies de recherche pharmaceutique du Canada, demande aux compagnies pharmaceutiques qui distribuent les échantillons de médicaments d'assurer la reprise des échantillons excédentaires ou périmés pour s'en débarrasser adéquatement. Dans un deuxième temps, les médecins, résidents en médecine et infirmières qui participent aux cliniques externes de l'HMR seront sensibilisés aux risques encourus par la distribution d'échantillons de médicaments. Lors de cette approche, les politiques suivantes seront précisées.

**Tableau I :** *Liste des échantillons remis par un représentant pharmaceutique pour les cliniques externes*

Nom commercial du médicament	Teneur (mg)	Quantité remise	Date de péremption

Nom du médecin :

Nom du représentant pharmaceutique :

Compagnie pharmaceutique :

Date de remise au médecin :

Premièrement, les échantillons de médicaments ne doivent jamais être remis aux patients hospitalisés, alors qu'ils sont tolérés pour les patients qui visitent les cliniques externes. Deuxièmement, lorsque des échantillons sont offerts à un patient, la durée de traitement ne devrait pas excéder quelques jours. Troisièmement, tout échantillon de médicament devra nécessairement être accompagné d'une prescription médicale et d'un encouragement à rencontrer son pharmacien le plus tôt possible. Enfin, il serait pertinent d'envisager une étude de suivi afin de documenter les problèmes reliés à l'utilisation des échantillons (traitement incomplet, interaction, duplication, etc.).

## Conclusion

En espérant que le Collège des médecins du Québec et l'Ordre des pharmaciens du Québec revoient éventuellement leur position afin de mieux encadrer cette pratique, il nous apparaît présentement difficile pour un département de pharmacie de gérer l'utilisation des échantillons de médicaments en clinique externe. Il s'agit pourtant d'une problématique réelle dont les impacts se reflètent sur plusieurs plans. Il est souhaitable d'impliquer les représentants pharmaceutiques dans la documentation et la déclaration de la distribution des échantillons dans les établissements de santé. Enfin, il est pertinent d'effectuer une campagne de sensibilisation auprès des prescripteurs afin d'exposer les dangers de cette pratique. Effectivement, la distribution d'échantillons de médicaments en établissement de santé et en milieu communautaire prive le patient d'une évaluation de la thérapie médicamenteuse dans son ensemble. En suggérant aux patients d'aviser leur pharmacien de la prise des échantillons, nous pouvons maximiser les chances d'utiliser l'expertise pharmaceutique pour l'évaluation de leur dossier pharmacologique.

Pour toute correspondance :

Josianne Malo

Département de pharmacie

Hôpital Maisonneuve-Rosemont

5415, boulevard de l'Assomption

Montréal (Québec) H1T 2M4

Tél. : (514) 252-3530

Télec. : (514) 252-3450

Courriel : josianne.malo@umontreal.ca

## Abstract

This article describes the problems associated with management of drug sample in outpatient clinics at an affiliated university hospital. A drug sample policy was implemented in order to solve the problem. Drug representatives were involved in the process of documentation the distribution of the drug samples. Health care professionals were informed on the potential danger of such a practice. It was suggested that when a drug sample is given to a patient, it should be accompanied by a prescription. The patient should also inform his community pharmacist that he received drug samples.

## Références

1. Teichman PG, Caffee, AE. Drug sample availability and prescribing behavior. *J Am Board Fam Pract* 2002;15:509-10.
2. Code de déontologie de l'Association des compagnies de recherche pharmaceutique du Canada (Rx&D) [cité le 1<sup>er</sup> janvier 2005] [1 écran]. [http://www.canadapharma.org/Industry\\_Publications/Code/Code\\_of\\_conduct\\_Jan2005wBulletins\\_FR.pdf](http://www.canadapharma.org/Industry_Publications/Code/Code_of_conduct_Jan2005wBulletins_FR.pdf) (site visité le 20 janvier 2005).
3. Ministère de la Justice – Canada. Loi sur les aliments et drogues (L.R. 1985, ch. F-27), disponible en ligne [cité le 31 août 2004] [1 écran]. <http://lois.justice.gc.ca/fr/F-27/> (site visité le 20 janvier 2005)
4. Boltri JM, Gordon ER, Vogel RL. Effect of antihypertensive samples on physician prescribing patterns. *Fam Med* 2002;34:729-31.
5. Chew LD, O'Young TS, Hazlet TK, Bradley KA, Maynard C, Lessler DS. A physician survey of the effect of drug sample availability on physicians' behavior. *J Gen Intern Med* 2000;15:478-83.
6. Collège des médecins du Québec et Ordre des pharmaciens du Québec. Prise de position conjointe sur les échantillons de médicaments, disponible en ligne : [cité le 2 juillet 1997] [1 écran] [http://www.opq.org/fr/prise\\_position/PDF/ECHANTILLON.pdf](http://www.opq.org/fr/prise_position/PDF/ECHANTILLON.pdf) (site visité le 20 janvier 2005).
7. Lurk JT, DeJong DJ, Woods TM, Knell ME, Carroll CA. Effects of changes in patient cost sharing and drug sample policies on prescription drug costs and utilization in a safety-net-provider setting. *Am J Health Syst Pharm* 2004;61:267-72.
8. Sigmon JL, Anastasio GD. Drug sample closet. *J Fam Pract* 1992;34:262-3.
9. Arriola E. The changing relationship between health care professionals and the pharmaceutical industry. *Hosp Formul* 1995;30:161-5; discussion 163-9.
10. Bussièrès JF. Département de pharmacie. Hôpital Sainte-Justine. Politiques et procédures : Échantillons de médicaments en cliniques externes. 2005.
11. Sabourin G. Une « révolution » dans le domaine de l'échantillon de médicaments. *L'actualité pharmaceutique* 2005;13(1):5-6.

## Quand devrait-on donner la vitamine D sous sa forme active lors d'insuffisance rénale chronique?

Laura M. Nenciu et Sylvie Delorme

### Pharmacologie de la vitamine D et de ses dérivés

Les précurseurs de la vitamine D (VD) proviennent soit, comme l'ergocalciférol, de l'apport alimentaire quotidien, soit, comme le cholécalciférol, de la synthèse cutanée en réponse à l'irradiation aux rayons UVB<sup>1</sup>. L'ergocalciférol et le cholécalciférol présentent la même activité biologique<sup>2</sup>. La figure 1 montre la cascade de l'activation métabolique de la VD<sup>1,4</sup> ainsi que les noms et synonymes des produits per os disponibles au Canada.

Plusieurs facteurs affectent la disponibilité de la VD dans l'organisme. Ainsi, avec l'âge, la synthèse cutanée et l'absorption intestinale de VD diminuent; de plus, on observe une diminution progressive de la fonction rénale<sup>3,5</sup>. En présence d'insuffisance rénale chronique (IRC), l'activation rénale de la VD décroît progressivement en raison de la réduction de la masse rénale fonctionnelle. De plus, l'activité de la 1 $\alpha$ -hydroxylase rénale est inhibée par l'urémie et l'hyperphosphatémie associées<sup>5,6</sup>. En effet, on observe que la conversion inadéquate de calcifédiol en calcitriol commence à apparaître de façon progressive lorsque la clairance à la créatinine (Clcr) est inférieure à 30-50 mL/min<sup>5</sup>. De plus, l'altération de la synthèse rénale de calcitriol serait fréquente lorsque la Clcr est inférieure à 40 mL/min, bien que l'organisme ait des réserves en VD<sup>6</sup>. Chez ces patients, une baisse de la production de 1 $\alpha$ ,25-dihydroxyvitamine D jumelée à de l'hyperphosphatémie contribue à diminuer la concentration plasmatique (Cp) de calcium, ce qui déclenche la sécrétion de parathormone (PTH). L'hyperparathyroïdie secondaire est une complication fréquente en IRC qui, lorsqu'elle n'est pas contrôlée, entraîne éventuellement une ostéodystrophie rénale<sup>6</sup>. Lorsqu'on donne des suppléments de VD à ces patients, on devrait faire le suivi du calcium sérique afin de ne pas provoquer ultérieurement d'hypercalcémie.

En pratique, il existe peu de données précises indiquant le stade d'IRC où la forme de VD déjà activée sur le plan rénal devrait être administrée. Certains recommandent l'utilisation de la VD active en prophylaxie de l'hyperparathyroïdie secondaire lorsque la Clcr est inférieure à 40 mL/min et que la PTH est élevée<sup>7</sup>. La VD active a d'ailleurs déjà été utilisée lors de plusieurs études pour cette même indication chez des patients présentant une IRC légère à modérée et une Clcr de 25 à 60 mL/min<sup>8</sup>.

### Paramètres de monitoring

Afin de déterminer l'état de la VD chez un individu (carence, niveau adéquat, excès), on devrait mesurer la Cp de 25-hydroxyvitamine D (25-OH-D). Ce métabolite ayant une demi-vie beaucoup plus longue que la 1 $\alpha$ ,25-dihydroxyvitamine D, il s'agit du plus précis reflet des réserves en VD de l'organisme<sup>1,3,5</sup>. Par contre, les valeurs à viser peuvent varier selon les laboratoires et les références consultées<sup>3</sup>.

De plus, il est suggéré de surveiller la PTH chez les patients ostéoporotiques ou chez ceux ayant une fonction rénale diminuée<sup>5</sup>. En 2003, la National Kidney Foundation a émis des lignes directrices et recommandé de mesurer la PTH chez les patients ayant une Clcr < à 60 mL/min/1,73 m<sup>2,5,9</sup>. Avec la progression de l'IR, une résistance squelettique à la PTH se développe. Les cibles visées de PTH augmentent avec la diminution de la fonction rénale<sup>5,9</sup>. On utilisera donc ces valeurs pour choisir le traitement approprié (voir Tableau I). Ainsi, chez le patient avec IRC de stade 3 ou 4, un supplément d'ergocalciférol devrait être administré si la PTH est supérieure aux valeurs visées et si la 25-OH-D est diminuée. Toutefois, si la 25-OH-D est > 30 ng/mL mais que la PTH demeure élevée, un analogue actif de la VD est alors indiqué<sup>9</sup>. Chez le patient présentant une IRC de stade 5, l'efficacité d'un supplément inactif de VD n'a pas été établie, et un analogue actif de la VD est donc également recommandé<sup>9</sup>.

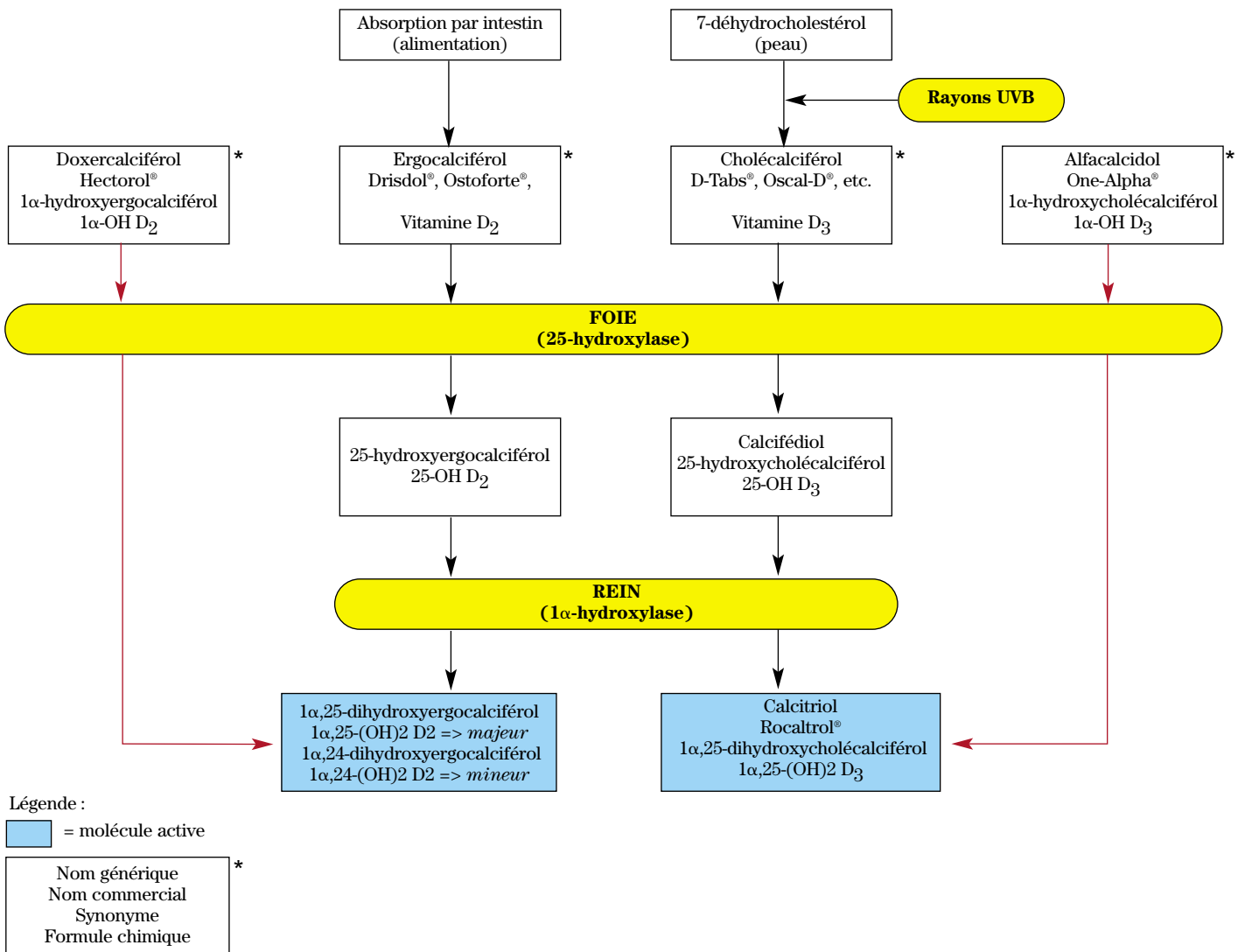
**Tableau I : Choix de vitamine D<sup>9</sup>**

	Stade d'IRC (mL/min/1,73m <sup>2</sup> )	Cp de PTH (pg/mL)	Cp de 25-OH-D (ng/mL)
<b>Ergocalciférol</b>	Stade 3 (30 – 59)	> 35-70	< 30
	Stade 4 (15 – 29)	> 70-110	< 30
<b>Vitamine D active</b> (calcitriol, alfacalcidol, doxercalciférol)			
	Stades 3 ou 4	> valeurs cibles ci-dessus	> 30
	Stade 5 (< 15)		

*Laura M. Nenciu, B. Pharm., est candidate à la maîtrise en pratique pharmaceutique à l'Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal.*

*Sylvie Delorme, B. Pharm., M. Sc., est pharmacienne à l'Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal.*

**Figure 1 : Activation métabolique de la vitamine D et ses dérivés<sup>1-4</sup>**



La *Renal Physicians Association* émet également des lignes directrices pour les patients avec IRC de stade 4. Chez les patients dont la Clcr est ≤ à 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> et dont la PTH est élevée, une mesure de la 25-OH-D plasmatique est tout d'abord suggérée. Si la 25-OH-D est diminuée (< 30 ng/mL), le patient devrait recevoir un supplément d'ergocalciférol, et ce n'est que si la PTH demeure élevée après trois mois de traitement qu'un analogue actif de la VD (calcitriol ou alfacalcidol) devrait être amorcé<sup>10</sup>.

## Conclusion

En conclusion, un équilibre complexe et fragile existe, entre autres, entre le calcium, le phosphore, la PTH et les différents dérivés de la vitamine D. De plus, outre la Clcr, il est désormais évident que les valeurs de PTH et de 25-OH-D devraient être utilisées pour guider le choix de la thérapie et pour adapter le traitement selon la réponse clinique du patient dans sa globalité. Toutefois, selon les

lignes directrices de traitement actuelles, l'utilisation des analogues actifs (ne nécessitant pas d'activation par le rein) semble restreinte aux patients avec IRC grave ou en présence d'hyperparathyroïdie réfractaire aux formes inactives de la VD.

Pour toute correspondance :

Laura M. Nenciu  
 Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal  
 5400, boul. Gouin Ouest  
 Montréal (Québec) H4J 1C5  
 Tél. : (514) 338-2222, poste 2666  
 Téléc. : (514) 338-3200

**Mots clés :** Vitamine D, calcitriol, alfacalcidol, doxercalciférol, calcifédiol, calciférol, ergocalciférol, cholecalciférol, 25-hydroxyvitamine D, insuffisance rénale chronique.

## Références

1. Holick MF. Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancers, and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr* 2004;80(6 Suppl):1678-88S.
2. Johnson CA, Bailie GR. Comparative review of the pharmacokinetics of vitamin D analogues. *Semin Dial* 2002;15:352-7.
3. Thomas MK, Demay MB. Vitamin D deficiency and disorders of vitamin D metabolism. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2000;29:611-27.
4. Ringe JD, Schacht ES. Prevention and therapy of osteoporosis : the role of plain vitamin D and alfacalcidol. *Rheumatol Int* 2004;24:189-97.
5. Drinka PJ. The importance of parathyroid hormone and vitamin D status in the treatment of osteoporosis and renal insufficiency. *J Am Med Dir Assoc* 2004;5:382-6.
6. Fournier A, Morinière PH, Yverneau-Hardy P, Westeel PF, Mazouz H, El Esper N et coll. Traitement vitaminique D et ostéodystrophies rénales : indications et modalités. *Néphrologie* 1995;16:165-90.
7. Froment DH. Comment ralentir la progression de l'insuffisance rénale chronique. *Le clinicien* 1997;Août:91-101.
8. Coburn JW, Elangovan L. Prevention of metabolic bone disease in the pre-end-stage renal disease setting. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9(12 Suppl):S71-7.
9. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2003; 42 (Suppl 3):S1-201.
10. Bolton WK; Renal Physicians Association. Renal Physicians Association Clinical Practice Guideline : appropriate patient preparation for renal replacement therapy : guideline number 3. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14:1406-10.