

PHARM ACTUEL

La revue internationale francophone de la pratique pharmaceutique en établissement de santé

Octobre - Novembre - Décembre 2016
Volume 49
Numéro 4

Éditorial

Utilisation du dossier numérisé du patient pour aider les professionnels de la santé dans l'exercice de leurs fonctions

Lettre au rédacteur

Validation pharmaceutique des ordonnances : simulation à l'occasion d'un colloque de gestion pharmaceutique

Recherche

Portrait de la présence et de l'influence de la rhinite allergique chez les sujets asthmatiques adultes

Pharmacothérapie

Nouveautés thérapeutiques pour le traitement de la leucémie lymphoïde chronique

Cas clinique en direct de l'unité

Traitement d'une tumeur de Wilms réfractaire chez l'adulte

Votre expérience avec...

Prise en charge des divergences relevées au cours de l'utilisation d'un formulaire d'ordonnances présentant des renseignements issus du Dossier Santé Québec

Gestion

Tarification à l'activité : mise à jour des outils financiers en pharmacie hospitalière

Risques, qualité, sécurité

Le défi d'une réanimation pédiatrique : comment rendre l'administration des médicaments plus sécuritaire?



PHARMACTUEL

La revue internationale francophone de la pratique pharmaceutique en établissement de santé

■ SOMMAIRE

Éditorial

Utilisation du dossier numérisé du patient pour aider les professionnels de la santé dans l'exercice de leurs fonctions 215

Lettre au rédacteur

Validation pharmaceutique des ordonnances : simulation à l'occasion d'un colloque de gestion pharmaceutique 217

Recherche

Portrait de la présence et de l'influence de la rhinite allergique chez les sujets asthmatiques adultes 221

Pharmacothérapie

Nouveautés thérapeutiques pour le traitement de la leucémie lymphoïde chronique 231

Cas clinique en direct de l'unité

Traitement d'une tumeur de Wilms réfractaire chez l'adulte 241

Votre expérience avec...

Prise en charge des divergences relevées au cours de l'utilisation d'un formulaire d'ordonnances présentant des renseignements issus du Dossier Santé Québec 248

Gestion

Tarifification à l'activité : mise à jour des outils financiers en pharmacie hospitalière 255

Risques, qualité, sécurité

Le défi d'une réanimation pédiatrique : comment rendre l'administration des médicaments plus sécuritaire? 262

Dépôt légal

Bibliothèque nationale du Canada
ISSN 2291-3025

Toute reproduction de cette revue, en tout ou en partie, est interdite sans l'autorisation écrite de l'éditeur. Les opinions exprimées n'engagent que la responsabilité de leurs auteurs et ne reflètent pas nécessairement celles des rédacteurs ou des membres du conseil d'administration de l'A.P.E.S. La publication d'annonces publicitaires ne signifie pas l'approbation ou l'endossement par l'A.P.E.S. des produits ou services annoncés.

La revue internationale francophone de la pratique pharmaceutique en établissement de santé

La revue *Pharmactuel* a pour mission de publier en langue française des œuvres originales et novatrices destinées à la pratique pharmaceutique en établissement de santé. Revue francophone, jouissant d'une tribune internationale, *Pharmactuel* s'adresse aux pharmaciens, aux professionnels de la santé et aux décideurs intéressés par la pratique pharmaceutique en établissement de santé dans la francophonie.

L'Association des pharmaciens des établissements de santé du Québec (A.P.E.S.) publie en ligne quatre numéros par année. *Pharmactuel* comporte quatre chroniques révisées par les pairs, portant sur l'évaluation critique de la documentation scientifique, la recherche, la pharmacothérapie, la présentation de cas cliniques ainsi que quatre autres chroniques de nature clinique ou administrative. *Pharmactuel* jouit d'une tribune internationale par l'intermédiaire de son indexation dans l'*International Pharmaceutical Abstract*.

COMITÉ DE RÉDACTION

Rédactrice en chef

Chroniques : Éditorial et lettre au rédacteur

Julie Méthot, B.Pharm., Ph.D.

Pharmacienne, Institut universitaire de cardiologie et pneumologie de Québec;
Professeure adjointe, Faculté de pharmacie, Université Laval, Québec, Canada
Courriel : redaction@pharmactuel.com

Rédactrice adjointe

Chronique : Risques, qualité, sécurité

Louise Mallet, B.Sc.Pharm., Pharm.D., FESCP
Pharmacienne, Centre universitaire de santé McGill;
Professeure titulaire de clinique, Faculté de pharmacie,
Université de Montréal, Montréal, Canada

Rédacteur associé

Chronique : Évaluation critique de la documentation scientifique

Vincent Leclerc, B.Pharm., M.Sc.
Pharmacien, Institut universitaire de cardiologie
et pneumologie de Québec, Québec, Canada

Rédacteur associé

Chronique : Gestion

Jean-François Bussièrès, B.Pharm., M.Sc.
Pharmacien, Chef du département de pharmacie et
de l'Unité de recherche en pratique pharmaceutique,
Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine;
Professeur titulaire de clinique, Faculté de pharmacie,
Université de Montréal, Montréal, Canada

Rédactrice adjointe

Chroniques : Pharmacothérapie

Au centre de l'information, Cas clinique en direct de l'unité

Christine Hamel, B.Pharm., M.Sc.
Pharmacienne, CIUSSS de l'Estrie-CHUS, Installation
La Pommeraie, Cowansville; Clinicienne associée,
Faculté de pharmacie, Université de Montréal; Chargée
d'enseignement clinique, Université Laval, Québec, Canada

Rédacteur associé

Chronique : Recherche

Christian Rochefort, inf., Ph.D.
Chercheur-boursier Junior 1 (FRQ-S) Professeur adjoint
Faculté de Médecine, École des sciences infirmières
Université de Sherbrooke, Sherbrooke, Canada

Rédacteur associé

Chronique : Votre expérience avec

Jean-Philippe Boucher, B.Pharm., M.Sc.
Pharmacien, Hôpital Sainte-Croix (CIUSSS de la Mauricie-
et-du-Centre-du-Québec), Drummondville, Canada

ÉQUIPE ÉDITORIALE

Coordonnatrice de la formation et des publications

Anne Bouchard

A.P.E.S. 4050, rue Molson, bureau 320
Montréal (Québec) H1Y 3N1, Canada
Courriel : coordonnateur@pharmactuel.com

Adjoint professionnel à la direction générale

François E. Lalonde, B.Pharm., M.Sc.

A.P.E.S.
Pharmacien, Clinicien associé, Faculté de pharmacie,
Université de Montréal, Montréal, Canada

Révision des textes

Multimed Inc.

Traduction

Mark Wickens Ph.D., trad. a.

Infographie

Dominic Blais, Graphiste

Représentant publicitaire

Keith Communications inc.

COMITÉ ÉDITORIAL INTERNATIONAL

Benoit Allenet, Pharm.D., Ph.D.

Maître de Conférences des Universités - Praticien hospitalier, Université J Fourier, Grenoble, France

Pr Pascal Bonnabry

Pharmacien-chef, Pharmacie des HUG, Université de Genève, Université de Lausanne, Genève, Suisse

Bruno Charpiat, D.Pharm.

Pharmacien hospitalier, Hôpital de la Croix-Rousse, Hospices civils de Lyon, Lyon, France

Bertrand Guignard, Ph.D.

Pharmacien hospitalier et pharmacien clinicien FPH, Hôpitaux universitaires de Genève, Genève, Suisse

Jean Lefebvre, B.Pharm., Ph.D.

Doyen, Faculté de pharmacie, Université Laval, Québec (Québec) Canada

Felicia Loghin, Pharm.D., Ph.D.

Vice-présidente pour les affaires scientifiques, Université de médecine et pharmacie, Cluj-Napoca, Roumanie

Pierre Moreau, B.Pharm., Ph.D.

Doyen, Faculté de pharmacie, Université de Montréal, Montréal (Québec) Canada

Mounir Rhalimi, D.Pharm.

Pharmacien-chef, Centre hospitalier Bertinot Juël, Chaumont en Vexin, France

Anne Spinewine, M.Pharm., Ph.D.

Faculté de pharmacie et des sciences biomédicales, Université catholique de Louvain, Bruxelles, Belgique

Jacques Turgeon, B.Pharm., Ph.D.

Chef de la direction scientifique
Tabula Rasa HealthCare, Inc., Moorestown, États-Unis

Françoise Van Bambeke, Pharm.D., Ph.D.

Pharmacologie cellulaire et moléculaire, Université catholique de Louvain, Bruxelles, Belgique

Pr Yahya Bensouda

Centre de recherche sur le médicament, Faculté de médecine et de pharmacie, Rabat, Maroc

Olivier Bugnon, Pharm.D., Ph.D.

Pharmacien-chef, Policlinique médicale universitaire, Université de Genève, Université de Lausanne, Lausanne, Suisse

Chantal Csajka, Ph.D.

Pharmacie hospitalière et clinique, Université de Genève, Université de Lausanne, Lausanne, Suisse

Lyne Lalonde, B.Pharm., Ph.D.

Doyenne, Faculté de pharmacie, Université de Montréal, Montréal (Québec) Canada

Linda Lévesque, B.Sc.Pharm., M.Sc., Ph.D.

Département de santé communautaire et d'épidémiologie, Université Queen, Kingston (Ontario) Canada

Claude Mailhot, B.Pharm., DPH, Pharm.D.

Faculté de pharmacie, Université de Montréal, Montréal (Québec) Canada

Paul Poirier, MD, Ph.D., FRCPC, FACC, FAHA

Faculté de pharmacie, Université Laval, Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec, Québec (Québec) Canada

Pr Dolla Karam Sarkis

Doyen, Faculté de pharmacie, Université Saint-Joseph, Beyrouth, Liban

Pr Christian Swine

Chef de service, Gériatrie, Institut de recherche santé et société, Université catholique de Louvain, Bruxelles, Belgique

Régis Vaillancourt, OMM, CD, B.Pharm., Pharm.D.

Directeur de la pharmacie, Hôpital pour enfant de l'Est de l'Ontario, Ottawa (Ontario) Canada

Utilisation du dossier numérisé du patient pour aider les professionnels de la santé dans l'exercice de leurs fonctions

Bénédicte Gourieux¹, D.Pharm.

¹Pharmacien, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, Strasbourg, France

Reçu le 1^{er} novembre 2016; Accepté après révision le 9 novembre 2016

Depuis de nombreuses années, le bilan comparatif des médicaments est largement reconnu comme une initiative importante pour assurer la sécurité des usagers. C'est une pratique organisationnelle requise définie comme priorité stratégique par Agrément Canada, qui a pour objectif de mettre cette pratique en œuvre dans tous les services des établissements de santé. La campagne « Soins de santé plus sécuritaires maintenant! » a également désigné le bilan comparatif des médicaments comme une priorité en matière de sécurité des usagers¹. L'Organisation mondiale de la Santé a également élaboré un protocole normalisé pour la réalisation du bilan comparatif des médicaments, dans le cadre de ses interventions visant à améliorer la sécurité des usagers².

En France, cette pratique, appelée conciliation des traitements médicamenteux, n'est pas encore à proprement parler une pratique exigible prioritaire définie par la Haute Autorité de Santé dans son manuel de certification des établissements de santé. Cependant, les experts de la Haute Autorité de Santé évaluent désormais la mise en œuvre effective d'une telle conciliation dans le cadre du critère d'évaluation « Management de la prise en charge médicamenteuse du patient » (une des pratiques exigibles prioritaires)³.

Si la mise en œuvre étendue du bilan comparatif en établissement de santé est « naturelle » pour prévenir l'iatrogénie médicamenteuse lors des points de transition du parcours de soins du patient, les professionnels de la santé doivent construire ce bilan comme un véritable outil transversal de coordination des soins communautaires et hospitaliers, pour tous les professionnels de la santé participants. Par ailleurs, dans le contexte actuel, l'organisation de cette pratique doit être efficiente et utiliser ou améliorer les ressources informatiques : logiciels de prescription informatisée, dossiers patients informatisés (dossiers médicaux électroniques)⁴. En France, en établissement de santé, le dossier patient informatisé et la prescription informatisée consolident la pratique de la conciliation médicamenteuse, en offrant selon les logiciels une saisie électronique du bilan médicamenteux et une interaction dynamique avec la prescription médicamenteuse réalisée par le médecin. Une telle pratique ne doit cependant pas s'arrêter au milieu hospitalier et doit intégrer les soins communautaires. Il s'agit alors de trouver des progiciels « interoperables » permettant de

disposer d'un flux complet, sécurisé et transversal de renseignements sur les médicaments prescrits et dispensés en milieu hospitalier et communautaire.

En complément, les dossiers patients mis au point par la gouvernance de certains systèmes de santé (p. ex : Dossier Médical Partagé [DMP] en France, Dossier Santé Québec [DSQ] au Québec) ou par certains ordres professionnels (Dossier Pharmaceutique [DP] en France, élaboré par l'Ordre national des pharmaciens) constituent des sources d'information précieuses pour la réalisation des bilans comparatifs⁵⁻⁸.

Pour illustrer l'importance de ces dossiers informatisés, l'article de Blanchet rapporte la prise en charge des divergences relevées au cours de l'utilisation d'un formulaire d'ordonnances présentant des renseignements issus du DSQ dans un établissement de santé du Québec⁹. Les travaux réalisés montrent que les données contenues dans le DSQ constituent une source importante de renseignements qui doit être confrontée aux profils pharmacologiques transmis par les pharmacies communautaires pour permettre une prescription médicale la plus adéquate possible. Cependant, le DSQ est jugé opérationnel dans un service d'urgences à condition que les professionnels de la santé soient bien formés à la nature des données qui y sont enregistrées.

En 2016, 99,8 % des pharmacies communautaires de France ont mis en œuvre le DP⁸. L'enjeu du DP est aussi bien sécuritaire qu'économique, et il permet la prévention des redondances et des iatrogénies médicamenteuses. Le DP permet aux pharmaciens de consulter l'historique des médicaments qui ont été dispensés (avec et sans ordonnance) au cours des quatre derniers mois (au cours des trois dernières années pour les médicaments biologiques et au cours des 21 dernières années pour les vaccins). Cependant, l'accord du patient est requis pour l'ouverture du DP, et le patient peut s'opposer à l'enregistrement de certains médicaments dans le dossier. Le DP peut être consulté par les pharmaciens exerçant en milieu hospitalier (8,9 % des pharmacies d'établissement de santé en France sont connectées au DP). Entre le printemps 2013 et la fin 2015, le DP a fait l'objet d'une expérimentation auprès de certains médecins hospitaliers (anesthésistes, urgentistes, gériatres), qui ont été autorisés à le consulter avec l'accord des patients¹⁰. Cette expérimentation visait à mieux coordonner

l'action entre les professionnels de santé communautaires et hospitaliers. Elle a donné lieu à la publication de l'article 97 de la loi n° 201641 du 26 janvier 2016 (*Loi de modernisation de notre système de santé*), qui généralise l'accès au DP à tous les médecins des établissements de santé¹¹. Ainsi, le déploiement du DP dans les établissements de santé devrait s'accélérer en 2017. L'utilisation du DP à l'hôpital, qui contribue donc à relier les soins communautaires aux soins hospitaliers, fait l'objet de divers travaux¹². C'est également un dispositif intégré dans certains projets de recherche portant sur l'organisation des soins.

Quant au DMP, il contient des renseignements relatifs à la prise en charge des patients : données d'identification du titulaire du DMP, données personnelles de santé, données médicales générales, données de soins, données de prévention, données images, et un espace d'expression du titulaire. Le DMP a donc pour vocation première d'améliorer la qualité des soins en facilitant la coordination et les échanges d'information entre les professionnels de la santé, mais sa mise en œuvre peine à prendre de l'ampleur. Il faut noter que le DP sera déversé à terme dans le DMP (décret n° 2016-914 du 4 juillet 2016 relatif au dossier médical partagé)¹³. Les professionnels de la santé pourront alors disposer de données de santé plus complètes pour mieux prendre en charge leurs patients.

Le DSQ représente un fort enjeu du plan stratégique de la Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ). Sa mise en œuvre est étendue en milieu communautaire (95 % des pharmaciens du Québec mettent à jour la base de données

avec les médicaments dispensés)¹⁴. Les banques de données du DSQ couvrent les domaines suivants : médicaments, laboratoire, imagerie médicale, immunisation, allergie et intolérance, résumés d'hospitalisation. Les efforts de la Régie portent actuellement sur la mise en place du dispositif dans les hôpitaux et les cliniques. Les professionnels de la santé, dont les pharmaciens, devront alors utiliser le DSQ pour rendre leur pratique professionnelle plus efficiente et pour sécuriser davantage la prise en charge et la coordination des soins de chaque patient.

En conclusion, même si à l'heure actuelle les systèmes informatiques et les bases de données en santé existent aussi bien en milieu hospitalier que communautaire et contribuent à fiabiliser l'information sur les traitements médicamenteux, ces richesses doivent être davantage exploitées dans le respect des professionnels et des patients.

Financement

Aucun financement en relation avec le présent article n'a été déclaré par l'auteur.

Conflits d'intérêts

L'auteur a rempli et soumis le formulaire de l'ICMJE pour la divulgation de conflits d'intérêts potentiels. L'auteur n'a déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec le présent article.

Références

1. Agrément Canada. Pratiques organisationnelles requises ; livret 2016. 77 pages. [en ligne] <http://accreditation.ca/sites/default/files/rop-handbook-2016-fr.pdf> (site visité le 1^{er} novembre 2016).
2. Organisation mondiale de la Santé. The High 5s Project – Standard Operating Protocol for Medication Reconciliation. Version 3, 2014. 36 pages. [en ligne] http://www.who.int/patient_safety/implementation/solutions/high5s/h5s-sop.pdf (site visité le 1^{er} novembre 2016).
3. Haute Autorité de Santé. Manuel de certification des établissements de santé v2010. Janvier 2014. 112 pages. [en ligne] http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1732464/fr/manuel-de-certification-des-etablissements-de-sante-v2010-edition-janvier-2014 (site visité le 1^{er} novembre 2016).
4. The Electronic Medication Reconciliation Group. Boîte à outils pour le remplacement du bilan comparatif des médicaments sur papier par sa version électronique. L'Institut pour l'utilisation sécuritaire des médicaments du Canada. 2014. 50 pages. [en ligne] <http://www.patientsafetyinstitute.ca/fr/toolsresources/Pages/Paper-to-Electronic-MedRec-Implementation-Toolkit.aspx> (site visité le 1^{er} novembre 2016).
5. Commissio Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL) : Le dossier pharmaceutique. [en ligne] <https://www.cnil.fr/fr/le-dossier-pharmaceutique-dp> (site visité le 31 octobre 2016).
6. Fieschi M. L'opportunité du DMP pour l'élaboration d'un système d'information en santé. Numéro Spécial – Le dossier médical personnel. Actual Doss Santé Publ. Mars 2007 ;58:48-49.
7. Ministère de la Santé et des Services sociaux. Dossier Santé Québec. [en ligne] <http://www.dossierdesante.gouv.qc.ca/> (site visité le 1^{er} novembre 2016).
8. Ordre national des pharmaciens. Le dossier pharmaceutique. [en ligne] <http://www.ordre.pharmacien.fr/Le-Dossier-Pharmaceutique> (site visité le 1^{er} novembre 2016).
9. Blanchet M. Prise en charge des divergences relevées au cours de l'utilisation d'un formulaire d'ordonnances présentant des renseignements issus du Dossier Santé Québec. *Pharmactuel* 2016;49:248-54.
10. Décret n° 2013-31 du 9 janvier 2013 – Conditions de l'expérimentation relative à la consultation du DP par les médecins. <https://www.legifrance.gouv.fr/eli/decree/2013/1/9/AFSH1240405D/jo>
11. Loi n° 2016-41 du 26 janvier 2016 de modernisation de notre système de santé. Journal Officiel du 27 janvier 2016 et rectificatif au JO du 9 avril 2016. [en ligne] <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000031912641&categorieLien=id> (site visité le 1^{er} novembre 2016).
12. Henry C, Fellous L, Lagrange A, Chiarabini T, Bedos A, Dinh A et coll. Intérêt du dossier pharmaceutique dans la conciliation médicamenteuse à l'entrée du patient en service de médecine aiguë. *Pharm Hosp Clin* 2016;51:68.
13. Décret n° 2016-914 du 4 juillet 2016 relatif au dossier médical partagé, pris en application de l'article 96 de la loi du 26 janvier 2016. Journal Officiel de la République Française du 5 juillet 2016. [en ligne] https://www.legifrance.gouv.fr/jo_pdf.do?id=JORFTEXT000032842901 (site visité le 1^{er} novembre 2016).
14. Les données personnelles de santé gérées par l'assurance maladie. Mars 2016. 167 pages. Cour des comptes. [en ligne] [www.ccomptes.fr - @Courdescomptes](http://www.ccomptes.fr/@Courdescomptes) (site visité le 1^{er} novembre 2016).

Validation pharmaceutique des ordonnances : simulation à l'occasion d'un colloque de gestion pharmaceutique

Sophie Dubois^{1,2}, Suzanne Atkinson³, B.Pharm., M.Sc., Maxime Thibault⁴, B.Pharm., M.Sc.,

Jean-François Bussièrès^{5,6}, B.Pharm., M.Sc., MBA, FCSHP

¹Candidate au Doctorat en pharmacie, Faculté de pharmacie, Université de Rennes, Rennes, France;

²Assistante de recherche, Unité de recherche en pratique pharmaceutique, Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine, Montréal (Québec) Canada;

³Pharmacienne, Adjointe aux services pharmaceutiques, Département de pharmacie et Unité de recherche en pratique pharmaceutique,

Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine, Montréal (Québec) Canada;

⁴Pharmacien, Département de pharmacie et Unité de recherche en pratique pharmaceutique, Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine, Montréal (Québec) Canada;

⁵Pharmacien, Chef du département de pharmacie et de l'Unité de recherche en pratique pharmaceutique, Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine, Montréal (Québec) Canada;

⁶Professeur titulaire de clinique, Faculté de pharmacie, Université de Montréal, Montréal (Québec) Canada

Reçu le 20 juin 2016; Accepté après révision le 11 septembre 2016

La validation pharmaceutique des ordonnances fait partie des activités essentielles et fondamentales du pharmacien. Le plus souvent, elle consiste à vérifier la pertinence et l'exactitude des données d'une ordonnance manuscrite saisies par le personnel technique dans le dossier pharmacologique informatisé. Malgré l'existence de plusieurs standards de pratique pharmaceutique précisant les éléments nécessaires à la validation des ordonnances, aucun de ces standards ne précise l'ordre optimal dans lequel ces éléments doivent être vérifiés¹⁻⁴.

Afin de sensibiliser des résidents en pharmacie à la validation pharmaceutique des ordonnances et d'évaluer l'importance relative accordée à 22 éléments de validation définis à partir des standards de pratique de l'Ordre des pharmaciens du Québec (l'Ordre), nous avons mis au point une simulation à l'automne 2015. Les éléments de validation ont été définis par les auteurs dans le cadre d'une séance de remue-méninges et la liste définitive a été adoptée par consensus. Au total, 41 résidents en pharmacie de la cohorte 2015-2016 du programme de maîtrise en pharmacothérapie avancée de la Faculté de pharmacie de l'Université de Montréal ont participé à la simulation, dans le cadre d'une période de trois heures du cours de gestion pharmaceutique en établissement de santé (PHA6032). La simulation comportait trois parties. La première partie ciblait les éléments nécessaires à la validation d'une ordonnance de médicaments par un pharmacien dans un contexte de distribution centralisée, selon deux scénarios distincts (en présence OU en absence d'un pharmacien décentralisé présent dans les unités de soins), ainsi que l'ordre préférentiel de ces éléments. La seconde partie de la simulation correspondait à une activité de validation d'ordonnances réalisée à partir de deux cas pratiques fondés sur des ordonnances pédiatriques réelles. La sélection des ordonnances a été effectuée par les auteurs et les ordonnances ont été rendues anonymes. Durant l'activité, qui a duré environ 30 minutes, les résidents devaient valider

au moins un des deux cas en se chronométrant. Au cours de la troisième partie de la simulation, les auteurs ont présenté aux résidents un questionnaire pour mieux comprendre la façon dont ils percevaient la validation d'ordonnances de médicaments ainsi que leur formation à cette activité. L'outil SurveyMonkey^{MD} a servi à recueillir les réponses des étudiants. La méthode et les résultats de cette simulation sont publiés dans un résumé⁵. Les réponses obtenues sont hétérogènes en ce qui concerne la séquence des éléments et le temps nécessaire à la validation d'un cas (3-13 minutes). Une majorité de résidents ont affirmé que leur formation universitaire sur la validation d'ordonnances de médicaments était insuffisante (29/41), que les pharmaciens avec lesquels ils travaillaient validaient les ordonnances de différentes façons (27/41) et qu'il était impossible de valider les 22 éléments proposés pour chaque ordonnance dans le cadre de l'exercice de la pharmacie (30/41).

Afin de poursuivre nos travaux de recherche sur le sujet, nous avons proposé à une cohorte de chefs et d'adjoints de département de pharmacie de participer à une partie de cette simulation à l'occasion du Colloque de gestion pharmaceutique des chefs et des adjoints de département de pharmacie du Montréal Métropolitain, qui s'est tenu les 19 et 20 mai 2016, à l'Estérel, au Québec. L'objectif principal était d'analyser les réponses des chefs et des adjoints de département de pharmacie pour les mêmes éléments que ceux évalués lors de la première partie de la simulation effectuée auprès des résidents en pharmacie. Les participants devaient préciser les éléments nécessaires à la validation centralisée d'ordonnances dans deux situations distinctes : (1) le pharmacien centralisé valide les ordonnances en étant seul à la pharmacie centrale (le soir, le samedi et le dimanche, en l'absence de pharmacien décentralisé dans les unités de soins ou les cliniques externes); (2) le pharmacien centralisé valide les ordonnances en tenant compte de la présence et du soutien d'un second pharmacien décentralisé exerçant dans

les unités de soins ou les cliniques externes, le plus souvent durant la semaine. Les participants devaient également définir l'ordre préférentiel – ou séquence optimale – de validation de ces éléments. Les objectifs secondaires de la simulation étaient de connaître les mesures prises par chaque département de pharmacie pour la formation, l'encadrement et le suivi de performance du personnel pharmaceutique en ce qui concerne la validation d'ordonnances, et d'obtenir les avis des chefs et des adjoints de département de pharmacie sur le processus de validation d'ordonnances.

Les participants inscrits au Colloque de gestion ont été invités par courriel à répondre à l'enquête en ligne avant la tenue du Colloque. Les participants ont été avisés que les résultats anonymes recueillis seraient analysés, présentés lors du Colloque de gestion pour une discussion et un échange, et soumis pour publication.

Un total de 28 participants sur les 36 chefs et adjoints inscrits au Colloque de gestion a répondu à l'invitation par courriel et fourni des données exploitables. Le tableau I présente les résultats correspondants.

En l'absence d'un pharmacien dans les unités de soins et les cliniques externes, au moins 75 % des personnes enquêtées considèrent 16 des 22 éléments comme étant nécessaires à la validation d'ordonnances de médicaments. Les personnes qui ont répondu au sondage sont moins nombreuses à juger nécessaire la consultation du diagnostic d'admission (46 %) et l'évaluation de la pertinence clinique (57 %). De plus, seulement 54 % d'entre elles considèrent nécessaire de consulter le meilleur schéma thérapeutique possible (MSTP) lors d'une admission et 43 % de comparer le MSTP aux ordonnances d'admission afin de mettre en évidence d'éventuelles divergences. Ce fait est surprenant, étant donné que la consultation du MSTP est une pratique organisationnelle requise par Agrément Canada et un élément du standard de pratique de l'Ordre des pharmaciens^{4,6}. Quelques facteurs expliquent le fait que certains éléments de validation ne soient pas jugés indispensables à la validation d'une ordonnance par les chefs et les adjoints. Il n'existe pas toujours d'interface entre les différents systèmes d'information utilisés lors de la validation d'une ordonnance à la pharmacie centrale, ce qui ne permet pas d'accéder rapidement aux données d'admission, de laboratoire ou de MSTP. De plus, la validation centralisée d'ordonnance à la pharmacie doit être efficace afin que le personnel soignant de l'établissement puisse disposer d'ordonnances validées et de médicaments en temps opportun. Avec l'arrivée du Dossier Santé Québec, l'information est désormais plus facilement accessible et devrait être systématiquement contrôlée et intégrée au processus de validation, même en l'absence de pharmacien dans les unités et les cliniques externes⁷. Cependant, cette intégration représente un enjeu de productivité en période de pointe.

Lorsqu'un pharmacien est présent dans les unités de soins et les cliniques externes, au moins 75 % des personnes qui ont participé à l'enquête considèrent 12 des 22 éléments comme étant nécessaires à la validation centralisée. Les participants accordent relativement moins d'importance à tous les éléments de validation lorsqu'un pharmacien est présent dans les unités de soins et les cliniques externes, considérant que ce pharmacien participe à cette validation. Les systèmes actuels permettent encore difficilement de tracer la contribution des pharmaciens décentralisés à la validation des ordonnances. Il est fréquent que le

pharmacien décentralisé soit consulté pour la validation d'une ordonnance problématique, sans que cette consultation soit systématiquement consignée par écrit dans le dossier pharmacologique informatisé. Le pharmacien décentralisé est alors tout autant responsable de l'approbation des ordonnances de ses patients que le pharmacien centralisé. Dans les unités de soins, le pharmacien prodigue des soins de façon discontinue (p. ex. 5 jours par semaine, x heures par jour, selon les autres activités) et une validation plus complète des ordonnances de médicaments est attendue. En revanche, la validation centralisée des ordonnances est réalisée de façon continue puisque les ordonnances doivent être valides en tout temps (c.-à-d. 7 jours sur 7 pour 100 % des ordonnances), notamment pour la distribution unitaire quotidienne et l'administration sans danger des médicaments. Bien qu'un pharmacien décentralisé puisse aider à la validation de certains éléments, il apparaît nécessaire d'assurer une validation centralisée de qualité en tout temps. Notre étude ne permet toutefois pas de confirmer la faisabilité d'une validation des 22 éléments proposés dans 100 % des cas en validation centralisée.

La troisième partie de l'enquête concerne l'ensemble du personnel attiré à la saisie et à la validation des ordonnances de médicaments. Seulement trois départements de pharmacie sur 28 possèdent une politique et une procédure pour la validation d'ordonnances. Onze participants à l'enquête confirment la présence d'une formation standardisée sur la validation d'ordonnances à la distribution destinée au nouveau personnel, d'une durée allant de deux heures à quatre semaines. Dans tous les départements de pharmacie, ce sont les pharmaciens qui forment le nouveau personnel à la validation et la saisie d'ordonnances à la distribution, et dans neuf départements sur 28, des assistants techniques peuvent également former le nouveau personnel. Seul un département de pharmacie délivre un certificat initial au personnel pharmaceutique après la formation sur la validation d'ordonnances. Onze départements de pharmacie utilisent des indicateurs de performance pour le suivi de la validation d'ordonnances de médicaments et six d'entre eux partagent les résultats avec le personnel concerné. Les indicateurs de performance concernent essentiellement le nombre d'ordonnances validées selon différents ratios (c.-à-d. par heure, par pharmacien, par quart de travail, etc.) et les taux d'erreurs détectées. Enfin, après avoir répondu à toutes les questions, tous les participants considèrent qu'il est nécessaire d'apporter des améliorations aux pratiques actuelles de leur département de pharmacie concernant la formation sur la validation d'ordonnances et la réalisation de cette validation. Les principales actions d'amélioration citées par les personnes qui ont participé à l'enquête concernent la mise en place ou l'actualisation des politiques et des procédures, la formation initiale et périodique du personnel, la certification initiale et renouvelée du personnel, l'instauration d'une méthode standardisée de validation pour toute l'équipe pharmaceutique et la mise en place d'indicateurs de performance afin d'assurer le suivi de cette activité.

Cette simulation apporte un éclairage important sur la validation pharmaceutique des ordonnances. L'ordre optimal des éléments de validation reste à déterminer. Bien que nous pensions que l'ordre initial proposé était optimal, les chefs et les adjoints proposent une autre séquence optimale de validation. De plus, les opinions exprimées ne concernent

Tableau I. Résultats concernant le caractère nécessaire et la séquence optimale des éléments de validation pharmaceutique des ordonnances

Description des éléments de validation d'ordonnances	Séquence optimale des éléments, selon les chefs et les adjoints de départements de pharmacie (score moyen ± écart type) ^a	Séquence optimale des éléments, selon les auteurs	Nombre de personnes ayant participé à l'enquête qui jugent l'élément de validation nécessaire... n (%)	
			... en l'ABSENCE d'un pharmacien dans les unités de soins ^b	... en PRÉSENCE d'un pharmacien dans les unités de soins ^c
Vérifier que l'identité du patient figure sur l'ordonnance (c.-à-d. prénom, nom, n° dossier)	1 (1,46 ± 2,46)	1	28 (100 %)	23 (82 %)
Vérifier que la présence d'allergies est signalée	2 (3,64 ± 1,77)	8	27 (96 %)	24 (86 %)
Vérifier que l'âge est indiqué	3 (4,57 ± 2,73)	3	26 (93 %)	23 (82 %)
Vérifier la localisation du patient (unité de soins, n° chambre)	4 (4,68 ± 4,15)	2	24 (86 %)	20 (71 %)
Vérifier que le poids est précisé	5 (6,14 ± 2,03)	4	24 (86 %)	19 (68 %)
Vérifier que la présence d'intolérances est signalée	6 (6,86 ± 2,74)	9	25 (89 %)	22 (79 %)
Vérifier la fonction rénale ^d	7 (7,25 ± 2,53)	11	28 (100 %)	22 (79 %)
Vérifier que la taille du patient est précisée	8 (7,82 ± 3,03)	5	17 (61 %)	13 (46 %)
Vérifier que la présence de contre-indication liée à l'état du patient (p. ex. grossesse, allaitement, dysphagie, pédiatrie) est signalée	9 (8,29 ± 2,61)	7	22 (79 %)	22 (79 %)
Vérifier la présence du diagnostic d'admission	10 (9,07 ± 3,03)	6	13 (46 %)	9 (32 %)
Vérifier la présence de résultats anormaux de laboratoire	11 (10,32 ± 2,57)	12	22 (79 %)	15 (54 %)
Consulter le MSTP, lorsqu'il s'agit d'une admission	12 (11,18 ± 2,07)	13	15 (54 %)	9 (32 %)
Vérifier la présence de remarques liées à des hospitalisations ou à des visites antérieures	13 (11,43 ± 2,12)	10	19 (68 %)	18 (64 %)
Comparer le MSTP aux ordonnances d'admission afin de mettre en évidence les divergences	14 (12,29 ± 2,31)	14	12 (43 %)	7 (25 %)
Vérifier la conformité de chaque ordonnance aux règles administratives de prescription au sein de l'hôpital (c.-à-d. date et heure, ordonnance lisible et complète, ordonnance pré-rédigée autorisée)	15 (3,04 ± 2,56)	18	28 (100 %)	23 (82 %)
Vérifier la conformité de chaque ordonnance en vérifiant que le prescripteur est autorisé (nom, statut, n° permis)	16 (3,39 ± 2,47)	19	27 (96 %)	21 (75 %)
Vérifier la conformité de chaque ordonnance pour la saisie pour dispensation (c.-à-d. forme; dose; voie, fréquence, horaire et débit d'administration; quantité; date et heure de début et de fin du traitement; autres paramètres influençant la distribution; commentaires)	17 (3,46 ± 1,55)	17	28 (100 %)	23 (82 %)
Vérifier la conformité de chaque ordonnance pour la sélection de la fiche informatique exacte du médicament (c.-à-d. nom, forme, concentration, format)	18 (4,07 ± 1,88)	16	27 (96 %)	22 (79 %)
Consulter toutes les ordonnances actives afin d'avoir une vue globale du dossier du patient	19 (4,61 ± 2,27)	15	25 (89 %)	21 (75 %)
Vérifier la conformité de chaque ordonnance en ce qui concerne la pertinence clinique (c.-à-d. par rapport à l'indication et à l'état clinique du patient; aux motifs d'ajustement, y compris les résultats de laboratoire)	20 (4,82 ± 1,52)	20	16 (57 %)	14 (50 %)
Vérifier la conformité de chaque ordonnance pour la détection d'effets ou d'événements indésirables éventuels (c.-à-d. duplication ou interaction médicamenteuse, allergie ou intolérance, dose trop ou pas assez élevée)	21 (5,29 ± 1,63)	21	27 (96 %)	23 (82 %)
Consigner par écrit toute intervention pharmaceutique découlant de la collecte et de l'interprétation des données et de l'évaluation des ordonnances	22 (7,32 ± 1,02)	22	23 (82 %)	20 (71 %)

Abréviation : MSTP : meilleur schéma thérapeutique possible

^a Le score moyen d'un élément correspond à la moyenne du rang attribué à cet élément par chacun des chefs et des adjoints. Les éléments ont été séparés en deux questions dans l'enquête en ligne : les éléments 1 à 14 correspondent à la collecte et à l'interprétation des données; les éléments 15 à 22 correspondent à l'évaluation des ordonnances.

^b Le pharmacien centralisé valide les ordonnances en étant seul à la pharmacie centrale (le soir ainsi que le samedi et le dimanche).

^c Le pharmacien centralisé valide les ordonnances appuyé par un pharmacien décentralisé dans les unités de soins (c.-à-d. la semaine).

^d Aucun paramètre précisé; le participant pouvait consulter les outils de son choix pour vérifier la fonction rénale.

que les chefs et les adjoints de pharmacie. Il serait intéressant de répéter cette simulation auprès de pharmaciens exerçant en établissement de santé. Dans le cadre de la révision des standards de pratique de l'Ordre, une liste des éléments de validation pharmaceutique est en cours de production et recoupe largement celle proposée dans le cadre de notre simulation⁸. Avec l'émergence des dossiers cliniques informatisés, la diffusion de ces résultats peut contribuer à harmoniser les pratiques et à mobiliser les pharmaciens d'établissement de santé dans leur encadrement de la validation pharmaceutique des ordonnances.

Financement

Aucun financement en relation avec le présent article n'a été déclaré par les auteurs.

Conflits d'intérêts

Tous les auteurs ont rempli et soumis le formulaire de l'ICMJE pour la divulgation de conflits d'intérêts potentiels. Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec le présent article.

Références

1. American Society of Health-System Pharmacists. ASHP guidelines on a standardized method for pharmaceutical care. 1996 [en ligne] <http://www.ashp.org/DocLibrary/BestPractices/OrgGdlStndMethod.aspx> (site visité le 10 août 2016).
2. Société Française de Pharmacie Clinique. Recommandation de bonne pratique en pharmacie clinique – Analyse d'ordonnance. 2012 [en ligne] <http://www.sfp.c.eu/fr/item1/finish/34-documents-sfpc-public/432-sfpcrecommandationbppharmaciecliniqueanalyseordonnancesept12/0.html> (site visité le 10 août 2016).
3. The National Institute for Health and Care Excellence. Medicines optimisation: the safe and effective use of medicines to enable the best possible outcomes. 2015 [en ligne] <http://www.nice.org.uk/guidance/ng5> (site visité le 10 août 2016).
4. Ordre des Pharmaciens du Québec. Standards de pratique. 2010 [en ligne] http://www.opq.org/cms/Media/290_38_fr-CA_0_2982_standards_pratique_opq_web.pdf (site visité le 10 août 2016).
5. Dubois S, Barbier A, Thibault M, Atkinson S, Bussières JF. Séquence optimale des éléments de validation d'ordonnances : une simulation avec des résidents en pharmacie. Affiche présentée lors du Congrès de l'Association des pharmaciens de santé du Québec. *Pharmactuel* 2016;49:209.
6. Agrément Canada. Pratiques organisationnelles requises - Livret 2017. 2016 [en ligne] <https://accreditation.ca/sites/default/files/por-livret-2017.pdf> (site visité le 9 août 2016).
7. Santé et services sociaux Québec. Dossier Santé Québec. Gouvernement du Québec 2013 [en ligne] <http://www.dossierdesante.gouv.qc.ca/index.php> (site visité le 9 août 2016).
8. Bertrand G. Communication orale et échanges dans le cadre de nos travaux. *Ordre des pharmaciens du Québec*. Juin 2016.

Portrait de la présence et de l'influence de la rhinite allergique chez les sujets asthmatiques adultes

Rose Dupont-Foisy¹, B.Sc., Amélie Forget², B.Sc, M.Sc., Geneviève Lalonde², B.Sc., M.Sc.,

Lucie Blais³, B.Sc, Ph.D., Marie-France Beauchesne⁴, B.Pharm., Pharm.D.

¹Candidate au D.É.S.S. en développement du médicament, Faculté de pharmacie, Université de Montréal, Montréal (Québec) Canada;

²Agente de recherche, Faculté de pharmacie, Université de Montréal, Montréal (Québec) Canada et Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal, Montréal (Québec) Canada;

³Professeure titulaire, Faculté de pharmacie, Université de Montréal, Montréal (Québec) Canada et Chercheure, Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal, Montréal (Québec) Canada;

⁴Pharmacienne, Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke, Sherbrooke (Québec) Canada et Professeure titulaire de clinique, Faculté de pharmacie, Université de Montréal, Montréal (Québec) Canada

Reçu le 27 avril 2016; Accepté après révision par les pairs le 28 juillet 2016

Résumé

Objectif : La rhinite allergique est une comorbidité fréquente qui peut influencer la maîtrise de l'asthme. Le but de cette étude est de caractériser la présence de la rhinite allergique et l'influence de cette comorbidité sur la maîtrise de l'asthme chez des patients adultes.

Méthode : Les patients qui satisfaisaient aux critères requis ont été recensés à partir du Registre de données en Santé Pulmonaire (RESP). Ils devaient être suivis pour leur asthme en pneumologie à l'Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal ou au Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke, être âgés de plus de 18 ans et avoir la comorbidité de rhinite allergique. Un questionnaire a été envoyé par la poste à 92 patients, et ils ont été contactés par téléphone pour le remplir.

Résultats : Parmi les 92 patients sollicités, 47 ont participé à l'étude. La moyenne d'âge des participants était de $61,7 \pm 13,6$ ans, et 70,2 % étaient des femmes. Selon la classification des lignes directrices de l'« Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) », 57,4 % présentaient une rhinite allergique intermittente et 42,6 %, une rhinite persistante. La majorité (80,9 %) avait une rhinite modérée à sévère. Près de la moitié des patients ont rapporté avoir modifié leur traitement de l'asthme à cause de cette condition.

Conclusion : Cette étude a permis de mettre en lumière que le pourcentage de patients avec une rhinite allergique modérée à sévère est très important et peut influencer la maîtrise de l'asthme.

Mots-clés : Asthme, classification, questionnaire, rhinite allergique

Introduction

L'asthme est une maladie chronique causée par l'inflammation des voies respiratoires¹. Cette maladie très prévalente entraîne des retombées importantes sur la qualité de vie des personnes qui en sont atteintes lorsqu'elle n'est pas maîtrisée. Au Canada, en 2014, l'asthme touchait 8,1 % de la population de plus de 12 ans; on estime que 65,6 % des asthmatiques maîtrisent mal leur maladie, ce qui engendre des coûts associés s'élevant à 189 millions de dollars canadiens chaque année, principalement liés aux médicaments²⁻⁴. Pour la seule province du Québec, les coûts totaux liés à l'asthme, y compris ceux générés par une mauvaise maîtrise de la maladie, sont estimés à 150 millions de dollars annuellement⁵.

L'asthme entraîne des signes et des symptômes respiratoires tels que des sifflements expiratoires, une dyspnée, une oppression thoracique, une toux et des sécrétions (mucus)¹. L'objectif du patient est de pouvoir bien maîtriser son asthme, à savoir maîtriser de façon adéquate les symptômes, les risques futurs de répercussions néfastes et les problèmes associés au traitement¹. Selon le programme *Global Initiative for Asthma* (GINA), « le but [du traitement de l'asthme] est de réduire le fardeau qui pèse sur le patient et le risque d'exacerbation [de la maladie], de lésion des voies respiratoires et d'effets indésirables des médicaments »¹.

L'asthme allergique et non allergique est souvent associé à la rhinite allergique, qui touche près de 80 % des asthmatiques selon une étude parue en 2008⁶. La rhinite allergique représente également un fardeau économique pour la

société, avec un coût annuel estimé entre 156 et 240 millions de dollars en 2005 au Québec⁷.

La rhinite chronique peut être de type allergique (perannuelle, saisonnière, liée au milieu professionnel) ou non allergique (infectieuse, médicamenteuse, atrophique ou autre)⁸. La rhinite allergique est une inflammation de la muqueuse nasale causée par une réponse immunitaire médiée par l'immunoglobuline E (IgE) et dirigée contre certains allergènes domestiques ou extérieurs⁶. La réponse aux médiateurs chimiques libérés se caractérise par une rhinorrhée, une obstruction nasale, des éternuements, une démangeaison, des symptômes oculaires et un écoulement nasal rétropharyngé⁶. Une hypothèse est que les voies aériennes sont unifiées et que l'asthme et la rhinite seraient les manifestations d'un même processus inflammatoire, respectivement dans les voies respiratoires inférieures et supérieures⁹. L'inflammation engendrerait une bronchoconstriction due à la contraction des muscles lisses des poumons¹⁰.

La plus récente classification de la rhinite allergique, selon les lignes directrices ARIA (*Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma*), se base sur les symptômes et leurs répercussions sur la qualité de vie. Selon la durée des symptômes, elle se classe en maladie intermittente ou persistante. Le degré de sévérité de la maladie (maladie légère ou modérée à sévère) se détermine selon la présence de symptômes incommodes ou de perturbations du sommeil, des activités quotidiennes ou du travail⁶.

Les études montrent que l'asthme et la rhinite allergique possèdent des liens épidémiologiques et physiopathologiques. Les médiateurs inflammatoires de la muqueuse nasale se retrouvent dans la circulation systémique, ce qui provoque une réponse inflammatoire dans toutes les voies respiratoires. L'asthme et la rhinite allergique ont également en commun l'atopie, une « prédisposition héréditaire à développer des manifestations d'hypersensibilité immédiate »^{9,11}. De ce fait, la rhinite allergique est reconnue comme étant un facteur de risque pour l'asthme, puisqu'elle augmente le risque d'hyperréactivité bronchique¹². La présence de rhinite allergique chez les sujets asthmatiques contribue à l'aggravation des symptômes respiratoires, à une mauvaise qualité de vie et à l'augmentation de la sévérité de l'asthme^{13,14}. De plus, le traitement supplémentaire de la rhinite allergique peut compliquer la pharmacothérapie du patient et augmenter en moyenne le coût annuel de traitement de 46 %¹⁰.

Il est reconnu qu'un traitement adapté de la rhinite allergique influence la maîtrise de l'asthme, en diminuant les symptômes et en réduisant les risques d'exacerbations, ce qui limite le recours aux soins de santé^{9,10,15}. Il importe donc d'envisager un traitement complémentaire pour soulager ces maladies associées¹⁵. Une étude publiée en 2005 laisse entendre que les corticostéroïdes intranasaux pourraient améliorer la maîtrise de ces deux maladies pour certains sujets¹⁵.

Une étude canadienne, conduite au nord de l'Alberta, avait pour objectif principal d'estimer la prévalence de l'asthme non diagnostiqué auprès de sujets ayant des symptômes de rhinite allergique et consultant un otorhino-laryngologiste. Près de 26 % des sujets ont reçu un diagnostic d'asthme. Cette étude ne précise pas l'influence

de la rhinite allergique sur les symptômes d'asthme auprès de patients Canadiens¹⁶. Autant que nous sachions, aucune donnée ne rapporte spécifiquement l'influence de la rhinite allergique chez des sujets atteints d'asthme plus sévère, suivis par des pneumologues.

L'objectif de ce projet est de caractériser la présence de la rhinite allergique et l'influence de cette maladie sur la maîtrise de l'asthme des sujets adultes suivis en pneumologie. L'étude, qui utilise un questionnaire, se veut descriptive. L'objectif secondaire de l'étude est d'évaluer si la sévérité et la classification de la rhinite allergique corrélaient avec diverses caractéristiques cliniques et démographiques des sujets asthmatiques.

Méthodologie

Population à l'étude

Cette étude a été réalisée en sélectionnant des participants potentiels à partir du Registre de données en Santé Pulmonaire (RESP). Cette banque de données, créée en 2010 par la chercheuse Lucie Blais et son équipe, vise à recueillir des renseignements cliniques sur des sujets adultes asthmatiques ou atteints de maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC). Les sujets inclus dans le RESP doivent avoir plus de 18 ans et doivent avoir reçu un diagnostic d'asthme ou de MPOC posé par un pneumologue de l'Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal (HSCM) ou du Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke (CHUS). Au moment du recrutement d'un sujet, plusieurs renseignements sont recueillis, notamment des variables sociodémographiques et cliniques. Une mise à jour annuelle du registre est également effectuée pour les données provenant du dossier médical, comme les tests de fonction pulmonaire, les renseignements sur les médicaments prescrits pour l'asthme et les allergies, les comorbidités et les tests cutanés. En acceptant d'être inscrits au registre, les sujets acceptent également d'être contactés pour des projets futurs¹⁷.

Pour ce projet, les sujets sélectionnés à partir du RESP devaient être francophones, avoir un diagnostic d'asthme posé par un pneumologue inscrit au dossier médical, ainsi qu'un diagnostic de rhinite allergique auto-rapporté par le sujet ou inscrit au dossier médical. Les sujets atteints d'une MPOC ou d'autres comorbidités n'ont pas été exclus afin d'obtenir un portrait réel de la population asthmatique atteinte de rhinite allergique, étant donné que, dans la pratique, les deux maladies coexistent fréquemment¹⁸.

Taille de l'échantillon

L'objectif initial était de contacter 200 personnes afin d'obtenir au minimum 100 questionnaires remplis, puisque, selon l'expérience passée, le taux de réponse attendu est d'environ 50 %.

Déroulement de l'étude

Les sujets ont reçu par la poste en janvier 2016 une lettre d'invitation pour participer à ce projet, deux copies du formulaire d'information et de consentement, ainsi que le questionnaire sur la rhinite allergique et son influence sur l'asthme. Après avoir pris connaissance de ces documents, les sujets souhaitant participer au projet pouvaient : 1) nous

retourner le questionnaire rempli ainsi qu'une copie du formulaire de consentement signé, ou 2) attendre quelques jours afin de répondre au questionnaire par téléphone auprès d'une assistante de recherche. Quelle que soit la méthode utilisée pour répondre au questionnaire, les données recueillies ont été incluses dans l'étude une fois que le formulaire de consentement signé nous a été retourné. La date limite pour recevoir les documents avait été fixée au 14 mars 2016.

Données recueillies

Questionnaire

Le questionnaire utilisé pour caractériser la présence de rhinite allergique et son influence sur l'asthme a été élaboré pour cette étude, puis testé au préalable auprès de 10 sujets en 2015 pour vérifier la clarté des questions. Le questionnaire comporte sept questions (voir l'annexe). Les trois premières questions permettent de mettre en évidence la présence et la fréquence des symptômes de rhinite allergique. La quatrième question vérifie si le sujet a consulté un médecin pour traiter ses allergies et s'enquiert, s'il y a lieu, du type de médecin consulté. La cinquième question interroge le sujet sur l'influence que les symptômes d'allergie peuvent avoir sur ses activités quotidiennes. Enfin, les deux dernières questions abordent l'influence des symptômes de la rhinite allergique sur les symptômes de l'asthme et sur les habitudes de traitement de l'asthme.

Banque de données RESP

Une extraction de données de RESP a permis de déterminer les caractéristiques démographiques (âge, sexe, ethnicité, type d'assurance médicaments, niveau de scolarité) et cliniques (statut tabagique, comorbidités, durée de l'asthme, tests de la fonction respiratoire, médicaments contre l'asthme et les allergies, visites antérieures au service des urgences ou hospitalisations dues à l'asthme, tests cutanés, score de maîtrise de l'asthme selon le *Asthma Control Questionnaire* [ACQ] et observance du traitement) des participants et des non-participants.

Pour ce projet, l'âge de chaque sujet a été calculé au début des appels (le 27 janvier 2016), et les valeurs les plus récentes des tests de la fonction pulmonaire et des tests cutanés ont été extraites du RESP. Les comorbidités suivantes ont été relevées : MPOC, bronchite chronique, emphysème, cancer du poumon, sinusite chronique, polypes. L'information sur les médicaments prescrits pour l'asthme et les allergies a été recueillie pour l'année précédant l'entrée du sujet dans le RESP. Les médicaments contre l'asthme inclus dans la catégorie « autres » sont les suivants : omalizumab, cromoglycate sodique, roflumilast, théophylline et aminophylline. Les médicaments contre la rhinite allergique de la catégorie « autres » comprennent les dispositifs nasaux de solution saline, l'ipratropium nasal, le cromoglycate sodique, le gel nasal d'hyaluronate de sodium ainsi que les comprimés associant l'acétaminophène et le chlorhydrate de phényléphrine.

Définition des variables

Les réponses au questionnaire ont permis d'évaluer la classification (intermittente ou persistante) et la sévérité (légère ou modérée à sévère) de la rhinite allergique. Les

questions posées pour déterminer la présence de symptômes et leur fréquence, ainsi que la sévérité de la rhinite allergique reposent sur les lignes directrices ARIA. Les réponses aux questions 2 et 3 portant sur la fréquence des symptômes ont servi à déterminer si le sujet devait être classé comme ayant une rhinite allergique intermittente ou persistante. Lorsque le participant répondait que ses symptômes d'allergies étaient présents pour moins de quatre semaines consécutives ou pour moins de quatre jours au cours d'une semaine, la rhinite était catégorisée comme intermittente. Par contre, si le participant observait des symptômes d'allergies pour au moins quatre semaines consécutives et pour au moins quatre jours par semaine, la rhinite était catégorisée comme persistante. La détermination de la sévérité de la rhinite allergique s'est faite selon les réponses aux questions 1 (symptômes de rhinite) et 5 (perturbation des activités). Dès qu'un sujet rapportait être incommodé pendant son sommeil, au travail ou à l'école, ou pendant ses activités quotidiennes, ou qu'il mentionnait la présence d'au moins un symptôme se manifestant « très souvent », ou qu'il rapportait au moins trois symptômes se manifestant « assez souvent », la rhinite allergique était catégorisée comme modérée à sévère. Dans les autres cas, elle était classée comme légère.

Les réponses à la question 6 du questionnaire (influence des symptômes de rhinite allergique sur la détérioration des symptômes d'asthme) ont servi à calculer le score d'aggravation des symptômes d'asthme utilisé dans les analyses de corrélation. Pour chacun des quatre symptômes, la fréquence de détérioration a été associée à un chiffre (Jamais = 0, Parfois = 1, Assez souvent = 2, Très souvent = 3). Ensuite, les valeurs des réponses pour chacun des symptômes ont été additionnées pour donner un score de zéro à 12 : un score de zéro signifiait que les symptômes d'asthme n'étaient jamais aggravés, tandis qu'un score de 12 signifiait une détérioration très fréquente des symptômes d'asthme.

Le score au questionnaire *Asthma Control Questionnaire* (ACQ) – rempli au moment de l'inscription du participant au registre RESP – a servi à déterminer le niveau de maîtrise de l'asthme¹⁹. Ce questionnaire comporte six questions ayant une échelle de 0 à 6, et le score total représente la moyenne des réponses aux questions. Un score inférieur à 1 indique une bonne maîtrise de l'asthme. Pour caractériser l'observance du traitement de l'asthme, l'équipe de recherche a conçu un score d'observance thérapeutique en s'inspirant du questionnaire Morisky (rempli au moment de l'inscription au RESP)²⁰. Le questionnaire comporte six questions (de 1 à 5) et le score total représente la moyenne des réponses aux questions. Plus le score est élevé, meilleure est l'observance thérapeutique.

Analyse statistique

Les analyses statistiques ont été effectuées avec le logiciel SPSS (IBM SPSS Statistics 2013, version 19.0.0.0). Les données ont été analysées à l'aide de statistiques descriptives : les variables catégorielles ont été exprimées en pourcentage et les variables continues ont été rapportées sous forme de moyennes et d'écart-types. Les distributions des variables catégorielles entre les groupes de sujets participants et non-participants ont été comparées en utilisant le test du Khi carré (χ^2), et celles des variables continues à l'aide d'un test t de Student. Le seuil de signification statistique a été fixé à 0,05. Nous avons déterminé la corrélation entre la

sévérité ou la classification de la rhinite allergique et les variables suivantes : consultation d'un médecin concernant les symptômes de rhinite allergique; score des symptômes d'asthme; changement de traitement de l'asthme; score ACQ; score d'observance thérapeutique; sexe. Ces analyses de corrélations ont été effectuées en utilisant les coefficients de corrélation Tau de Kendall : le coefficient Tau-b est plus adapté pour une table carrée, tandis que Tau-c est propre aux tables rectangulaires. Ces analyses ont permis d'évaluer la force de la relation entre les variables; par exemple, un coefficient Tau de 0,30 représente une association moyenne.

Éthique

Le Comité d'éthique de la recherche et de l'évaluation des technologies de la santé de l'HSCM et le Comité d'éthique de la recherche en santé chez l'humain du CHUS ont approuvé la conduite de cette étude.

Résultats

Un questionnaire a été envoyé à 92 sujets (85 étaient suivis à l'HSCM et sept étaient suivis au CHUS). Au total, 47 participants (dont trois du CHUS) ont rempli le questionnaire et retourné le formulaire de consentement. Le taux de participation est donc de 51 %. Des 45 personnes qui n'ont pas participé à l'étude, huit ont refusé et cinq personnes ont été exclues (deux étaient décédées, une a rapporté ne pas avoir d'asthme, une autre a signalé ne plus avoir de rhinite allergique et une personne ne possédait pas une maîtrise suffisante du français). Au total, 15 personnes ont accepté verbalement de retourner le questionnaire, mais ne l'ont pas fait. De plus, trois personnes ont répondu au questionnaire par téléphone, mais n'ont pas retourné le formulaire de consentement. Enfin, 14 personnes étaient injoignables.

Le tableau I présente les caractéristiques des participants (ceux ayant rempli le questionnaire) et des non-participants au projet. Environ les deux tiers des participants sont des femmes, et l'âge moyen des participants est de $61,7 \pm 13,6$ ans. La grande majorité des participants est caucasienne, et environ la moitié possédaient une assurance médicaments privée. Plusieurs de ces sujets sont atteints d'une comorbidité respiratoire inscrite au dossier : 17 personnes souffrent d'une MPOC, 11 de bronchite chronique, huit d'emphysème et quatre de sinusite ou de polypes. Près de la moitié des participants sont d'anciens fumeurs et un dixième d'entre eux sont des fumeurs actifs. Dans le groupe des participants, il y a autant de personnes retraitées que de travailleurs. De plus, près de la moitié des participants possèdent un diplôme d'études collégiales ou universitaires. Enfin, dans ce groupe, la classe de médicament d'entretien contre l'asthme la plus souvent prescrite est l'association de corticostéroïdes inhalés et de bêta-2-agonistes à longue action (CSI/BALA). Pour la rhinite allergique, les médicaments les plus souvent prescrits sont les corticostéroïdes intranasaux.

Il est possible de constater plusieurs différences entre les sujets ayant répondu au questionnaire et ceux n'ayant pas participé à l'étude. D'abord, la moyenne d'âge est plus élevée dans le groupe des participants, et ce groupe contient une plus grande proportion de personnes retraitées. Ensuite, une plus grande proportion de ces sujets est atteinte de MPOC et leur volume expiratoire maximal par seconde (VEMS) moyen est

plus faible que celui des non-participants. En ce qui concerne les médicaments contre l'asthme, ceux de la catégorie « autres » (comme l'omalizumab) et les anticholinergiques à longue durée d'action (ACLA) sont davantage prescrits dans le groupe des participants. Enfin, les sujets ayant répondu au questionnaire sont plus nombreux à avoir reçu une prescription de médicaments contre les allergies (notamment un corticostéroïde intranasal) comparativement aux non-participants.

Le tableau II présente les résultats du questionnaire sur la rhinite allergique et son influence sur l'asthme. En ce qui concerne les symptômes de rhinite allergique, l'éternuement est celui le plus rapporté (87,2 % des sujets) tandis que les yeux rouges correspondent au symptôme le moins rapporté (46,8 % des sujets). Le raclement de gorge est le symptôme qui se manifeste le plus fréquemment (25,5 % des sujets disent le ressentir « très souvent »). Le nez qui pique est le symptôme le moins fréquent, avec seulement 4,3 % des participants qui disent le ressentir « très souvent ». On constate qu'environ 60 % des sujets ont une rhinite allergique de type intermittente. Notez que la majorité des sujets (environ 80 %) semblent avoir une rhinite allergique modérée à sévère. Près des deux tiers des sujets ont consulté un médecin, le plus souvent un pneumologue, pour leurs symptômes de rhinite allergique; pour près de 80 % d'entre eux, le médecin leur a confirmé verbalement qu'il souffre de rhinite allergique. Enfin, environ la moitié des sujets ont rapporté devoir changer leurs habitudes de traitement de l'asthme lorsqu'ils avaient des symptômes de rhinite allergique. Ces changements correspondent principalement à une prise plus fréquente des inhalateurs de secours.

Les analyses de corrélation effectuées entre les variables collectées et la sévérité ou la classification de la rhinite allergique sont associées à deux résultats statistiquement significatifs (voir tableau III). En effet, la présence de rhinite allergique modérée à sévère est associée à une consultation plus fréquente d'un médecin pour ce problème de santé (Tau-b=0,335; $p = 0,04$). Les résultats montrent que le sexe féminin est associé à une plus grande fréquence de rhinite allergique persistante (Tau-b=0,372; $p = 0,003$).

Discussion

Cette étude a permis de caractériser la présence de la rhinite allergique et son influence sur l'asthme chez des patients suivis en clinique externe de pneumologie. La majorité des sujets souffrent d'une rhinite allergique modérée à sévère et la moitié d'entre eux sont amenés à changer leurs habitudes de traitement de l'asthme en raison des symptômes associés à la rhinite allergique.

Les analyses de corrélation laissent penser qu'il existe une association moyenne entre la sévérité de la rhinite allergique et la consultation d'un médecin en raison des symptômes d'allergies. En effet, on s'attend bien à ce que les sujets ayant une rhinite allergique modérée à sévère consultent davantage un médecin que ceux atteints d'une rhinite légère, puisqu'ils sont sans doute plus incommodés par les symptômes. Ces analyses mettent également en évidence une association moyenne entre la classification de la rhinite allergique et le sexe de la personne. Ainsi, la majorité des sujets ayant une rhinite persistante sont des femmes. Selon Pesut et coll.,

Tableau I. Caractéristiques des sujets (partie 1)^a

Variables	Participants (n = 47)	Non-participants (n = 45)	Valeur de p
Âge moyen, ans (ÉT)	61,7 (13,6)	52,3 (15,8)	0,003
Femme, n (%)	33 (70,2)	25 (55,6)	0,14
Ethnicité, n (%)			0,29
Caucasien	46 (97,9)	42 (93,3)	
Autre ^b	1 (2,1)	3 (6,7)	
Assurance médicaments privée, n (%) ^c	25 (53,2) n = 47	26 (59,1) n = 44	0,57
Plus haut niveau de scolarité obtenu, n (%) ^c	n = 45	n = 43	0,16
Aucun ou primaire	2 (4,4)	4 (9,3)	
Secondaire 3 ou 5	18 (40,0)	18 (41,9)	
Collégial	9 (20,0)	14 (32,6)	
Universitaire	16 (35,6)	7 (16,3)	
Emploi, n (%) ^c	n = 46	n = 43	0,009
Travail rémunéré, n (%)	18 (39,1)	30 (69,8)	
Retraité, n (%)	20 (43,5)	7 (16,3)	
Sans emploi, n (%)	8 (17,4)	6 (14,0)	
Statut tabagique			
Fumeur, n (%)	5 (10,6)	9 (20,0)	0,21
Ex-fumeur, n (%)	23 (48,9)	17 (37,8)	0,37
Comorbidité respiratoire, n (%)			
MPOC	17 (36,2)	5 (11,1)	0,005
Bronchite chronique	11 (23,4)	3 (6,7)	0,02
Emphysème	8 (17,0)	1 (2,2)	0,02
Sinusite ou polypes	4 (8,5)	3 (6,7)	0,74
Durée moyenne de l'asthme, ans (ÉT) ^c	25,6 (16,2) n = 37	19,4 (12,0) n = 37	0,06
Asthmatique depuis l'âge de, ans, M (ÉT) ^c	30,2 (20,9) n = 38	29,2 (21,5) n = 38	0,85
Asthme déclenché par les allergies, n (%) ^c	22 (73,3) n = 30	25 (75,8) n = 33	0,82
Prise de la médication de secours pour l'asthme en nombre de fois par semaine, M (ÉT) ^c	3,6 (5,4) n = 26	7,3 (10,1) n = 27	0,11

Abréviations : ÉT : écart type; M : moyenne; MPOC : maladie pulmonaire obstructive chronique; RESP : registre de données en santé pulmonaire

^a Toutes les données, sauf celles concernant l'âge et les comorbidités, sont celles obtenues au moment du recrutement dans le RESP

^b La catégorie « autre » comprend toute race non représentée par les autres catégories susmentionnées

^c Puisque des données sont manquantes, le nombre de sujets pour lesquels des données sont disponibles est précisé sous la forme n = x

les femmes percevraient la rhinite allergique comme une maladie plus menaçante que les hommes²¹. Il se pourrait donc que les hommes minimisent la durée des symptômes, lorsque ces derniers sont présents. De plus, Larsson et coll. ont démontré que les femmes de 50 à 64 ans atteintes de rhinite allergique ou d'asthme sont plus sensibles à la douleur corporelle et rapportent avoir une moins bonne qualité de vie que celles sans rhinite, tandis qu'aucune différence n'est observée pour les hommes²².

La fréquence des symptômes rapportés dans notre étude est similaire à celle mentionnée dans l'étude de Keith et coll., menée sur 1001 sujets atteints de rhinite allergique d'âge inconnu, dont 27 % étaient atteints d'asthme²³. Entre autres, les sujets de cette étude ont rapporté les symptômes

suivants : nez qui coule (77 %, comparativement à 68,1 % dans notre étude), éternuements (79 %, contre 87,2 % dans notre étude), nez bouché (92 %, comparativement à 76,6 % dans notre étude), nez qui pique (61 %, contre 68,1 % dans notre étude), yeux qui piquent (67 %, comparativement à 76,6 % dans notre étude) et raclement de gorge (écoulement rétropharyngé; 56 %, contre 78,7 % dans notre étude)²³. Une autre étude turque de Baran et coll., menée auprès de 268 sujets atteints de rhinite allergique et âgés en moyenne de 30,7 ans, rapporte la présence des yeux rouges chez 64,9 % des sujets (contre 46,8 % des sujets de notre étude)²⁴. Le pourcentage plus élevé observé dans l'étude turque pourrait s'expliquer par l'utilisation d'un questionnaire différent du nôtre.

Tableau I. Caractéristiques des sujets (suite)

Variables	Participants (n = 47)	Non-participants (n = 45)	Valeur de p
≥ 1 visites au service des urgences à cause de l'asthme, n (%) ^{a,b}	5 (10,9) n = 46	11 (25,6) n = 43	0,07
≥ 1 hospitalisation à cause de l'asthme, n (%) ^{a,b}	7 (15,2) n = 46	8 (18,6) n = 43	0,67
Fonction pulmonaire, M (ÉT) ^c			
VEMS prédit, %	77,0 (30,9)	82,1 (22,1)	0,37
VEMS, l	1,9 (0,9)	2,5 (0,9)	0,003
Test cutané positif, n (%) ^{b,c}	32 (88,9) n = 36	27 (84,4) n = 32	0,58
Médicaments prescrits contre l'asthme, n (%) ^a			
Combinaison CSI/BALA	33 (70,2)	31 (68,9)	0,89
Corticostéroïdes inhalés	24 (51,1)	19 (42,2)	0,40
B2-agoniste à longue action	11 (23,4)	5 (11,1)	0,12
B2-agoniste à courte action	34 (72,3)	31 (68,9)	0,72
Antagonistes des leucotriènes	17 (36,2)	15 (33,3)	0,78
ACLA	12 (25,5)	4 (8,9)	0,04
Autre ^d	19 (40,4)	6 (13,3)	0,004
Médicaments prescrits contre la rhinite allergique, n (%) ^a	39 (83,0)	29 (64,4)	0,04
Antihistaminiques oraux	6 (12,8)	6 (13,3)	0,94
Corticostéroïdes intranasaux	21 (44,7)	10 (22,2)	0,02
Autre ^d	1 (2,1)	1 (2,2)	0,98
Score ACQ de maîtrise de l'asthme, M (ÉT) ^{a,b,e}	1,1 (0,8) n = 35	1,4 (1,2) n = 40	0,24
Score d'observance thérapeutique, M (ÉT) ^{a,b,f}	4,6 (0,6) n = 31	4,2 (0,7) n = 29	0,05

Abréviations : ACLA : anticholinergiques à longue durée d'action; ACQ : Asthma Control Questionnaire; CSI/BALA : corticostéroïde inhalé/B2-agoniste à longue action; ÉT : écart type; l : litre; M : moyenne; RESP : registre de données en santé pulmonaire; VEMS : volume expiratoire maximal par seconde

^a Ces données sont celles relevées dans l'année précédant le recrutement dans le RESP

^b Puisque des données sont manquantes, le nombre de sujets pour lesquels des données sont disponibles est précisé sous la forme n = x

^c Ces données sont les plus récentes disponibles

^d La catégorie « autre » comprend tout médicament non représenté par les autres catégories susmentionnées

^e Un score < 1 correspond à une bonne maîtrise de l'asthme (le score va de 0 à 6)

^f Plus le score est élevé, meilleure est l'observance (le score va de 1 à 5)

En ce qui concerne le degré de sévérité de la rhinite allergique, 80,9 % des participants à notre étude ont une rhinite allergique modérée à sévère, comparé à 69 % des patients de l'étude suisse de Taegtmeier et coll. (comprenant 950 sujets atteints d'asthme et de rhinite allergique, d'un âge moyen de 42 ans)²⁵. Dans notre étude, 42,6 % des patients étaient atteints d'une rhinite allergique persistante, comparativement à 35 % des patients de l'étude suisse. Globalement, les sujets de notre étude semblent donc avoir une rhinite allergique plus sévère et plus persistante que ceux de l'étude de Taegtmeier et coll. Une telle différence pourrait s'expliquer par la moyenne d'âge plus élevée des patients de notre étude et par le fait que ces derniers sont tous suivis par un pneumologue.

De plus, 66 % des sujets de notre étude ont rapporté avoir consulté un médecin pour leurs symptômes d'allergies, tandis que ce pourcentage s'élevait à 81 % dans l'étude de Keith et coll.; le type de médecin consulté n'était toutefois

pas précisé²³. Dans notre étude, 80,9 % des sujets se sont fait confirmer par le médecin qu'ils étaient atteints de rhinite allergique, comparativement à 77 % des sujets de l'étude de Valovirta et coll. (mené auprès de 813 adultes atteints d'asthme et de rhinite allergique ayant en moyenne 40 ans) et à 63 % des patients de l'étude de Keith et coll.^{13,23}. Ce pourcentage plus important de sujets ayant reçu une confirmation de diagnostic dans notre étude peut s'expliquer par le fait qu'un grand nombre de participants de notre étude étaient suivis par un pneumologue.

En ce qui concerne l'inconfort dû aux symptômes d'allergies, 48,9 % des sujets de notre étude se réveillaient durant la nuit, 11,1 % avaient parfois dû s'absenter du travail ou de l'école et 27,7 % devaient éviter certaines activités quotidiennes. Dans l'étude de Taegtmeier et coll., ces pourcentages s'élevaient respectivement à 36 %, 33 % et 55 %²⁵. Le plus faible pourcentage observé ici pour l'absentéisme peut s'expliquer par le fait qu'une grande proportion de nos sujets

Tableau II. Résultats du questionnaire (n = 47)

Symptômes de rhinite allergique au cours des 12 derniers mois (Q1), n (%)	Jamais	Parfois	Assez souvent	Très souvent
Nez qui coule	15 (31,9)	15 (31,9)	10 (21,3)	7 (14,9)
Éternuement	6 (12,8)	24 (51,1)	12 (25,5)	5 (10,6)
Nez bouché	11 (23,4)	13 (27,7)	17 (36,2)	6 (12,8)
Yeux rouges	25 (53,2)	13 (27,7)	5 (10,6)	4 (8,5)
Nez qui pique	15 (31,9)	21 (44,7)	9 (19,1)	2 (4,3)
Yeux qui piquent	11 (23,4)	16 (34,0)	17 (36,2)	3 (6,4)
Raclerement de gorge	10 (21,3)	12 (25,5)	13 (27,7)	12 (25,5)
	Moins de 4 semaines consécutives		Au moins 4 semaines consécutives	
Présence de symptômes d'allergie dus à la rhinite (Q2), n (%)	23 (48,9)		24 (51,1)	
	Moins de 4 jours par semaine		Au moins 4 jours par semaine	
Présence de symptômes d'allergie dus à la rhinite (Q3), n (%)	22 (46,8)		25 (53,2)	
	Intermittente		Persistante	
Classification de la rhinite, n (%)	27 (57,4)		20 (42,6)	
	Légère		Modérée à sévère	
Sévérité de la rhinite, n (%)	9 (19,1)		38 (80,9)	
	Oui		Non	
Consultation d'un médecin concernant les symptômes de rhinite (Q4), n (%)	31 (66,0)		16 (34,0)	
	Omnipraticien	Allergologue	Pneumologue	Autre^a
Type de médecin consulté, n (%)	5 (10,6)	8 (17,0)	19 (40,4)	5 (10,6)
	Oui	Non	Donnée manquante	
Le médecin rapporte au sujet qu'il souffre de rhinite, n (%)	38 (80,9)	8 (17,0)	1 (2,1)	

Abréviation : ORL : oto-rhino-laryngologue; Q : question

^aLes réponses obtenues étaient : dermatologue, ophtalmologiste, ORL

Tableau II. Résultats du questionnaire (suite) (n = 47)

Incommodé par les symptômes de rhinite allergique (Q5), n (%)	Jamais	Parfois	Assez souvent	Très souvent	
Réveil durant la nuit	24 (51,1)	16 (34,0)	6 (12,8)	1 (2,1)	
Absence au travail ou à l'école, n = 27 ^a	24 (88,9)	3 (11,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	
Évitement des activités quotidiennes	34 (72,3)	10 (21,3)	2 (4,3)	1 (2,1)	
Détérioration des symptômes d'asthme (Q6), n (%)	Jamais	Parfois	Assez souvent	Très souvent	Donnée manquante
Toux	17 (36,2)	21 (44,7)	7 (14,9)	2 (4,3)	0 (0,0)
Oppression de la poitrine	17 (36,2)	23 (48,9)	6 (12,8)	1 (2,1)	0 (0,0)
Essoufflement	12 (25,5)	16 (34,0)	10 (21,3)	8 (17,0)	1 (2,1)
Respiration sifflante	16 (34,0)	16 (34,0)	11 (23,4)	3 (6,4)	1 (2,1)
	Oui			Non	
Changement des habitudes de traitement de l'asthme (Q7), n (%)	25 (53,2)			22 (46,8)	
Prise plus fréquente d'inhalateurs de secours	17 (36,2)			—	
Prise plus fréquente d'inhalateurs de contrôle	14 (29,8)			—	
Utilisation d'un traitement supplémentaire	5 (10,6)			—	
Autre ^b	5 (10,6)			—	

Abréviation : Q : question

^a Cette question ne s'appliquait pas à 20 sujets, car ils ne travaillaient pas

^b Les réponses obtenues étaient : augmentation de la dose de salmétérol-fluticasone, prise d'antibiotiques, prise de corticostéroïdes

Tableau III. Analyses de corrélation entre la sévérité ou la classification de la rhinite allergique et diverses caractéristiques cliniques et démographiques des sujets à l'étude

Variables	Sévérité de la rhinite allergique		
	Légère (n = 9)	Modérée à sévère (n = 38)	Valeur de Tau ^a et valeur de p
Consultation d'un médecin pour les symptômes de rhinite allergique (Q4), n (%)			
Oui	3 (33,3)	28 (67,7)	Tau-b : 0,335 p = 0,04
Non	6 (66,7)	10 (26,3)	
Score des symptômes d'asthme (Q6), M (ÉT) ^b	2,7 (2,3) n = 9	4,3 (2,5) n = 36	Tau-c : 0,251 p = 0,07
Changement de traitement de l'asthme (Q7), n (%)			
Oui	3 (33,3)	22 (57,9)	Tau-b : 0,194 p = 0,18
Non	6 (66,7)	16 (42,1)	
Score ACQ, M (ÉT) ^b	1,3 (0,7) n = 7	1,1 (0,8) n = 28	Tau-c : -0,111 p = 0,44
Score d'observance thérapeutique, M (ÉT) ^b	4,7 (0,4) n = 7	4,5 (0,7) n = 24	Tau-c : -0,121 p = 0,52
Sexe, n (%)			
Femme	5 (55,6)	28 (73,7)	Tau-b : -0,156 p = 0,33
Homme	4 (44,4)	10 (26,3)	
Classification de la rhinite allergique			
Variables	Intermittente (n = 27)	Persistante (n = 20)	Valeur de Tau et valeur de p
Consultation d'un médecin pour les symptômes de rhinite allergique (Q4), n (%)			
Oui	17 (63,0)	14 (70,0)	Tau-b : 0,073 p = 0,61
Non	10 (37,0)	6 (30,0)	
Score des symptômes d'asthme (Q6), M (ÉT) ^b	4,0 (3,0) n = 25	4,0 (1,9) n = 20	Tau-c : 0,006 p = 0,97
Changement de traitement de l'asthme (Q7), n (%)			
Oui	13 (48,1)	12 (60,0)	Tau-b : 0,117 p = 0,42
Non	14 (51,9)	8 (40,0)	
Score ACQ, M (ÉT) ^b	1,1 (0,8) n = 19	1,2 (0,8) n = 16	Tau-c : 0,088 p = 0,65
Score d'observance thérapeutique, M (ÉT) ^b	4,6 (0,4) n = 18	4,5 (0,9) n = 13	Tau-c : -0,021 p = 0,92
Sexe, n (%)			
Femme	15 (55,6)	18 (90,0)	Tau-b : 0,372 p = 0,003
Homme	12 (44,4)	2 (10,0)	

Abréviation : ACQ : Asthma Control Questionnaire; ÉT : écart type; M : moyenne; Q : question

^a Une valeur de Tau d'environ 0,3 correspond à un effet de taille moyenne, à savoir une corrélation moyenne entre les deux variables

^b Puisque des données sont manquantes, le nombre de sujets pour lesquels des données sont disponibles est précisé sous la forme n = x.

est retraitée (43,5 %). Le fait que les participants à notre étude souffrent d'une rhinite plus sévère pourrait expliquer que leur sommeil ait été plus perturbé.

Les résultats de notre étude montrent que la rhinite allergique aggrave les symptômes d'asthme : 63,9 % des sujets voyaient leur toux empirer, 72,3 % étaient plus essoufflés, 63,8 % avaient une respiration sifflante et 63,8 % ressentait une oppression thoracique. Dans leur étude, Baran et coll. ont rapporté 45,1 % de toux, 44,4 % de dyspnée et 19,4 % de respiration sifflante²⁴. L'âge moyen des sujets de leur étude était inférieur à celui des participants à notre étude, ce qui pourrait expliquer les pourcentages moins élevés observés

pour ces symptômes d'asthme. De plus, dans l'étude de Baran et coll., les symptômes rapportés n'étaient pas directement corrélés à la présence de symptômes de rhinite.

Enfin, 53,2 % des sujets ont dit devoir changer leurs habitudes de traitement de l'asthme à cause de la rhinite. Une telle observation pourrait s'expliquer par le fait que l'observance des traitements par corticostéroïdes intranasaux n'est pas optimale. Selon Keith et coll., beaucoup de sujets arrêtent leur traitement en raison des nombreux effets secondaires ou bien parce qu'ils n'en voient pas l'effet à long terme ou qu'ils sentent une perte d'efficacité thérapeutique²³. Il en résulte une répercussion négative sur la qualité de vie des sujets.

Un des points faibles de l'étude réside dans les différences observées entre les caractéristiques des participants et celles des non-participants, notamment un âge moyen plus élevé dans le groupe des participants, ce qui peut limiter la généralisation de nos résultats. La moyenne d'âge élevée peut s'expliquer par le fait que les sujets ont été contactés par téléphone. En effet, les gens plus jeunes sont plus difficiles à rejoindre, puisqu'ils sont plus occupés et ont moins de temps pour répondre à des questionnaires que les personnes retraitées. Par contre, pour optimiser au maximum le taux de réponse, des appels téléphoniques ont également été faits le soir. Un autre point faible de l'étude concerne le nombre de sujets recrutés, qui est inférieur à celui envisagé, puisqu'il n'y avait pas assez de sujets admissibles dans le RESP. Le fait que seules les comorbidités respiratoires aient été prises en considération est une autre limite de l'étude. Pour les sujets, certains symptômes d'asthme, comme l'oppression thoracique et l'essoufflement, pourraient être confondus avec ceux causés par un trouble cardiaque ou l'obésité. De surcroît, le fait d'avoir une comorbidité respiratoire autre, comme une MPOC, influence également les symptômes liés à l'asthme, et il est donc difficile de faire la distinction précise entre ces symptômes et ceux liés à la rhinite allergique. Enfin, les sujets asthmatiques souffrant de rhinite allergique recrutés à partir du RESP ne sont pas nécessairement représentatifs de l'ensemble des sujets atteints de ces deux maladies. Puisque les premiers sont suivis par un pneumologue, on peut penser que le degré de sévérité de leur asthme est plus important que celui, par exemple, de sujets suivis par un médecin de famille.

Bien que la rhinite allergique soit une comorbidité fréquente de l'asthme, très peu d'études au Canada ont suivi des sujets atteints de ces deux maladies. Un des points forts de cette étude est qu'elle permet de caractériser une telle population. Il est également important de préciser que le questionnaire utilisé, même s'il n'est pas validé, a été testé au préalable auprès de sujets asthmatiques atteints de rhinite, également recrutés à partir du RESP. Pour terminer, une autre force de l'étude réside dans le fait que le diagnostic de rhinite ait été posé par un médecin, pour la majorité des sujets.

Conclusion

Cette étude a permis de mettre en lumière que le pourcentage de sujets asthmatiques atteints d'une rhinite allergique modérée à sévère est important. Les cliniciens et les

patients doivent donc rester sensibilisés aux répercussions de cette maladie associée et à l'importance de l'observance thérapeutique, puisque les résultats démontrent que la rhinite allergique influe sur les symptômes de l'asthme. Il faut de plus prendre en considération que la moitié des patients asthmatiques atteints de rhinite allergique doivent changer leurs habitudes de traitement de l'asthme lorsque les symptômes de la rhinite se font sentir. Les résultats de cette étude montrent également une association possible entre le fait de souffrir de rhinite allergique modérée à sévère et de consulter un médecin, d'une part, et d'autre part entre le fait d'être atteint de rhinite persistante et le sexe féminin.

À l'avenir, il serait intéressant de conduire une étude de manière prospective, portant sur un échantillon plus représentatif de la population des personnes asthmatiques atteintes de rhinite allergique.

Annexe

Cet article comporte une annexe; elle est disponible sur le site de *Pharmactuel* (www.pharmactuel.com)

Financement

Les auteurs ont reçu du financement pour effectuer cette étude. Une subvention à visée non restrictive a été obtenue de la compagnie Merck Frosst.

Conflits d'intérêts

Tous les auteurs ont rempli et soumis le formulaire de l'ICMJE pour la divulgation de conflit d'intérêts potentiel. Marie-France Beauchesne a reçu des subventions des compagnies Merck Frosst et AstraZeneca et a donné des conférences pour AstraZeneca. Lucie Blais a reçu des subventions des compagnies AstraZeneca, GlaxoSmithKline et Pfizer et des honoraires de consultation des compagnies Almirall, AstraZeneca et GlaxoSmithKline. Les autres auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec le présent article.

Remerciements

Les auteurs remercient Maryem Mouloudji, qui a développé le questionnaire utilisé dans le cadre de cette étude. Une autorisation écrite a été obtenue de Mme Mouloudji.

Références

1. Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention. [en ligne] <http://ginasthma.org/2016-gina-report-global-strategy-for-asthma-management-and-prevention/> (site visité le 11 juillet 2016).
2. Statistique Canada. Asthma. [en ligne] <http://www.statcan.gc.ca/pub/82-625-x/2015001/article/14179-eng.htm> (site visité le 1^{er} juillet 2016).
3. Agence de la santé publique du Canada. Fast facts about asthma. [en ligne] http://www.phac-aspc.gc.ca/cd-mc/crd-mrc/assets/pdf/asthma_fs_asthme-eng.pdf (site visité le 27 octobre 2016).
4. Lachaine J, Bibeau J, Castonguay A, Barakat S. Cost and resource utilization of uncontrolled and persistent asthma in Canada: a systematic literature review. *Value health* 2015;18:A506.
5. Association pulmonaire du Québec. Asthme. [en ligne] <http://www.pq.poumon.ca/services/info-asthme/> (site visité le 5 janvier 2016).
6. Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, Denburg J, Fokkens WJ, Togias A et coll. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen). *Allergy* 2008;63(suppl.86):8-160.
7. Ministère de la Santé et des Services sociaux du Québec. La rhinite allergique au Québec. Direction des communications. 2011;1-14.
8. Quillen D, Feller D. Diagnosing Rhinitis: Allergic vs. Nonallergic. *Am Fam Physician* 2006;73:1583-90
9. Fuhlbrigge AL, Adams RJ. The effect of treatment of allergic rhinitis on asthma morbidity, including emergency department visits. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2003;3:29-32.
10. Bousquet J, Vignola AM, Demoly P. Links between rhinitis and asthma. *Allergy* 2003;58:691-706.
11. Larousse. Atopie. [en ligne] <http://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/atopie/6150> (site visité le 11 juillet 2016).
12. Thomas M. Allergic rhinitis: evidence for impact on asthma. *BMC Pulm Med* 2006;6(suppl.1):S4.
13. Valovirta E, Pawankar R. Survey on the impact of comorbid allergic rhinitis in patients with asthma. *BMC Pulm Med* 2006;6(suppl.1):S3.
14. Magnan A, Meunier JP, Saugnac C, Gasteau J, Neukirch F. Frequency and impact of allergic rhinitis in asthma patients in everyday general medical practice: a French observational cross-sectional study. *Allergy* 2008;63:292-8.
15. Stelmach R, do Patrocinio TNM, Ribeiro M, Cukier A. Effect of treating allergic rhinitis with corticosteroids in patients with mild-to-moderate persistent asthma. *Chest* 2005;128:3140-7.
16. Jeffery CC, Bhutani M, Vliagoftis H, Wright ED, Seikaly H, Côté DW. Association between allergic rhinitis and asthma in a Northern Alberta cohort. *J Otolaryngol Head Neck Surg*.2013;42:58.
17. Centre de médecine comportementale de Montréal. Registre de données en santé pulmonaire (RESP). [en ligne] <http://mbmc-cmcm.ca/fr/project/registre-de-donnees-en-sante-pulmonaire/> (site visité le 4 février 2016).
18. Prosser R, Carleton B, Smith A. Fardeau de la comorbidité chez les patients asthmatiques traités en Colombie Britannique. *Maladies chroniques au Canada* 2010;30:46-55.
19. American Thoracic Society. Asthma Control Questionnaire (ACQ). [en ligne] <http://www.thoracic.org/members/assemblies/assemblies/srn/questionnaires/acq.php> (site visité le 13 avril 2016).
20. Morisky DE, Green LW, Levine DM. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Med Care* 1986;24:67-74.
21. Pesut D, Raskovic S, Tomic-Spiric V, Bulajic M, Bogic M, Bursuc B et coll. Gender differences revealed by the Brief Illness Perception Questionnaire in allergic rhinitis. *Clin Respir J* 2014;8:364-8.
22. Larsson U, Taft C, Karlsson J, Sullivan M. Gender and age differences in the relative burden of rhinitis and asthma on health-related quality of life: a Swedish population study. *Respir Med* 2007;101:1291-8.
23. Keith PK, Desrosiers M, Laister T, Schellenberg RR, Wasserman S. The burden of allergic rhinitis (AR) in Canada: perspectives of physicians and patients. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2012;8:7.
24. Baran H, Ozcan KM, Selcuk A, Cetin MA, Cayir S, Ozcan M et coll. Allergic rhinitis and its impact on asthma classification correlations. *J Laryngol Otol* 2014;128:431-7.
25. Taegtmeyer AB, Steurer-Stey C, Spertini F, Bircher A, Helbling A, Miedinger D et coll. Allergic rhinitis in patients with asthma: the Swiss LARA (Link Allergic Rhinitis in Asthma) survey. *Curr Med Res Opin* 2009;25:1073-80.

Abstract

Objective: Allergic rhinitis is a common comorbidity that can influence asthma control. The objective of this study is to characterize the presence of allergic rhinitis and this comorbidity's influence on asthma control in adult patients.

Method: Eligible patients were identified from the Registre de données en Santé Pulmonaire (Respiratory Health Database). They had to have a follow-up for their asthma in Respiratory medicine at the Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal or at the Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke, be 18 years of age or older and have allergic rhinitis as a comorbidity. A questionnaire was mailed to 92 patients, who were subsequently contacted by telephone.

Results: Of the 92 patients who were approached, 47 participated in the study. The participants' mean age was 61.7 ± 13.6 years, and 70.2% were women. According to the classification in the Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma guidelines, 57.4% had intermittent allergic rhinitis, and 42.6% had persistent rhinitis. Most (80.9%) had moderate to severe rhinitis. Close to half of the patients reported having modified their asthma treatment because of this condition.

Conclusion: This study showed that the percentage of patients with moderate to severe allergic rhinitis is very high and that this condition can influence asthma control.

Keywords: Allergic rhinitis, asthma, classification, questionnaire

Nouveautés thérapeutiques pour le traitement de la leucémie lymphoïde chronique

Gabriel Gazzé^{1,2}, B.Pharm., DPH, Nushin Sadeghi^{1,2}, Pharm.D., M.Sc.

¹Pharmacien, Centre universitaire de santé McGill, Hôpital Royal Victoria, Montréal (Québec) Canada;

²Clinicien associé, Faculté de pharmacie, Université de Montréal, Montréal (Québec) Canada

Reçu le 16 mars 2016; Accepté après révision par les pairs le 22 août 2016

Résumé

Objectif : Depuis quelques années, plusieurs nouvelles molécules ont fait preuve d'efficacité pour le traitement de la leucémie lymphoïde chronique. L'objectif de cet article est de passer en revue les études pivot évaluant ces molécules, de mentionner les profils d'innocuité de ces dernières et la prise en charge des effets secondaires associés, et de discuter de la place de ces nouvelles molécules dans le choix du traitement de la leucémie lymphoïde chronique.

Sources des données et sélection des études : Une revue de la documentation scientifique publiée entre 2009 et 2015 a permis de mettre en évidence les études de phase III évaluant la bendamustine, l'ibrutinib, l'idélalisib, l'ofatumumab et l'obinutuzumab comme traitement de la leucémie lymphoïde chronique.

Revue du sujet traité : La bendamustine, en monothérapie ou associée au rituximab, s'est avérée une option thérapeutique intéressante en première intention pour les patients âgés et présentant des comorbidités, pour lesquels l'association fludarabine-cyclophosphamide-rituximab n'est pas une option. L'obinutuzumab combiné au chlorambucil a démontré un avantage pour la survie sans progression comparativement à l'association rituximab-chlorambucil pour des patients présentant des comorbidités significatives. L'association ofatumumab-chlorambucil ne s'est pas montrée supérieure au chlorambucil seul en ce qui concerne la survie globale. L'ibrutinib était supérieur à l'ofatumumab ou au chlorambucil, et devrait être envisagé comme traitement de première intention pour les patients présentant une délétion du chromosome 17p. L'idélalisib combiné au rituximab était supérieur au rituximab seul, mais entraîne des toxicités importantes.

Conclusion : L'arrivée de ces agents novateurs offre des nouvelles options pour le traitement de la leucémie lymphoïde chronique, particulièrement pour les patients plus âgés et frêles ainsi que pour ceux présentant une délétion 17p.

Mots clés : Bendamustine, ibrutinib, idélalisib, leucémie lymphoïde chronique, obinutuzumab, ofatumumab

Introduction

La leucémie lymphoïde chronique (LLC) est le type le plus courant de leucémie observé en Occident¹. La LLC est une maladie hématologique maligne qui se manifeste par une évolution clonale de lymphocytes fonctionnellement incompétents qui s'accumulent dans la moelle osseuse, les ganglions lymphatiques, le sang, la rate, le foie et d'autres organes². L'âge moyen au moment du diagnostic est de 72 ans. Cette maladie touche ainsi principalement des patients âgés, une population souvent sous-représentée dans les études cliniques³. La LLC est une maladie fortement hétérogène dont l'évolution clinique peut durer de quelques années à quelques décennies en fonction des facteurs de risque que peut présenter le patient^{2,4}. La LLC reste incurable à moins d'avoir recours à une greffe allogénique, qui n'est pas une option thérapeutique pour la majorité des patients, en raison de leur âge^{1,5,6}.

Dans la plupart des cas, les patients sont asymptomatiques et la LLC se diagnostique après une prise de sang fortuite

qui met en évidence des anomalies hématologiques. Les manifestations hématologiques sont une hyperleucocytose, une lymphocytose, une anémie, une thrombopénie, une hypogammaglobulinémie et une neutropénie. Certains patients consultent parce qu'ils présentent des antécédents d'infections chroniques, des saignements, des lymphadénopathies, une hépatomégalie ou une splénomégalie et, plutôt rarement, des symptômes de type B (fièvre, perte de poids, sudations nocturnes)^{1,7}.

Plusieurs facteurs de risque vont avoir une répercussion importante sur l'évolution de la maladie. Plus le patient est âgé, plus sa LLC est de stade avancé (p. ex. stade III ou IV selon les critères de Rai, ou stade C selon les critères de Binet) et plus son statut de performance est pauvre, plus la maladie évoluera rapidement. Des taux élevés des marqueurs de masse tumorale (lactate déshydrogénase [LDH] et β 2-microglobuline) auront des répercussions négatives sur l'évolution de la LLC¹. Certaines délétions chromosomiques sont des facteurs de mauvais pronostic,

comme les délétions 17p – souvent associée à une inhibition du gène suppresseur TP53 – et 11q : la délétion 17p est présente au moment du diagnostic chez moins de 10 % de patients atteints d'une LLC mais demeure présente chez plus de 50 % des patients présentant une rechute de la maladie ou une maladie réfractaire au traitement. D'autres marqueurs qui peuvent avoir un effet négatif sur l'évolution de la maladie sont la surexpression du CD38, la présence de la protéine ZAP-70, la présence du gène de l'IgVH (immunoglobulin heavy chain variable) non muté et des mutations du gène Notch-1^{1,6}.

Étant donné que le patient atteint d'une LLC est généralement âgé, la présence de comorbidités représente souvent un problème important. Près de 90 % des patients qui ont une LLC présentent au moins une comorbidité au moment du diagnostic, qui s'avère grave pour près de la moitié d'entre eux. Un patient âgé de 65 ans est atteint en moyenne de trois comorbidités. Il n'y a pas de consensus sur la meilleure méthode pour mesurer ou quantifier le degré de fonctionnalité des patients atteints de LLC. Le système ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) est souvent utilisé dans les études en hématologie-oncologie, mais il n'est pas adapté à la population âgée. Le système CIRS (*Cumulative Illness Rating Scale*) est de plus en plus utilisé. Un score CIRS supérieur à six indique un faible degré de fonctionnalité^{3,8}.

De ces observations découle la notion de patient *fit* ou *unfit*. Un patient considéré *fit* serait le candidat idéal pour recevoir l'association fludarabine-cyclophosphamide-rituximab (FCR) : il aurait jusqu'à 65 ans et présenterait peu de comorbidités (voir aucune) ou serait âgé de plus de 65 ans sans aucune comorbidité; son score ECOG serait de 0-2 et son score CIRS serait inférieur ou égal à 6, avec une clairance de la créatinine supérieure ou égale à 70 ml/min. Un patient considéré *unfit* ne pourrait pas recevoir l'association FCR : un tel patient aurait plus de 65 ans et des maladies associées, un score ECOG de 3-4, un score CIRS supérieur à 6 et une clairance de la créatinine inférieure à 70 ml/min³.

Historiquement, le traitement de la LLC reposait sur l'utilisation des agents alkylants, comme le chlorambucil et le cyclophosphamide, qui avaient très peu d'effet sur l'évolution naturelle de la maladie. L'arrivée des analogues de la purine, comme la fludarabine, a permis d'obtenir une augmentation des taux de réponse, ainsi qu'une répercussion positive sur la survie sans progression, mais pas sur la survie globale⁹. Le rituximab a apporté des avantages en matière de survie, tel que démontré dans l'étude CLL8, avec le FCR qui s'est montré nettement supérieur au FC (fludarabine et cyclophosphamide)³. Cependant, il reste des besoins thérapeutiques non comblés : certains patients ne peuvent pas recevoir le FCR en raison de leur état de santé ou de la présence de sévères comorbidités et ne bénéficient donc pas d'une thérapie optimale. De plus, il est connu que les patients atteints d'une LLC et porteurs d'une délétion 17p ne répondent pas à une thérapie anti-CD20. De nouvelles modalités thérapeutiques sont nécessaires pour mieux traiter la LLC^{1,3,4,9,10}.

Depuis quelques années, plusieurs nouvelles molécules se sont montrées efficaces pour le traitement de la LLC. L'avènement de molécules inhibitrices de la voie de signalisation en aval des récepteurs des cellules B, soit les inhibiteurs de la tyrosine kinase de Bruton (BTK), les inhibiteurs de l'isoforme δ de la phosphatidylinositol-3-kinase (PI3K δ) et de nouvelles

molécules anti-CD20 ont transformé la compréhension de la LLC et la façon de traiter cette maladie¹¹⁻¹⁵.

Sources des données et sélection des études

Une revue de la documentation scientifique publiée entre 2009 et 2015 a permis de mettre en évidence les études de phase III évaluant les nouveaux agents pour le traitement de la leucémie lymphoïde chronique, à savoir la bendamustine, l'ibrutinib, l'idélalisib, l'ofatumumab et l'obinutuzumab. Les études pivot ayant amené la commercialisation de ces molécules au Canada ont surtout été retenues.

Revue du sujet traité

Bendamustine

La bendamustine est une molécule qui a été synthétisée en Allemagne durant les années soixante à la recherche d'une option moins toxique que les agents alkylants de l'époque qui coûtaient très cher. La bendamustine est un agent alkylant dont la structure comprend un anneau benzimidazole purine; cet anneau confère à la bendamustine les propriétés cytotoxiques des agents alkylants et des analogues de la purine, ce qui engendre une « mitose catastrophique » caractéristique de la bendamustine¹⁶⁻¹⁹.

Une étude de phase III portant sur 319 patients de moins de 75 ans atteints d'une LLC de stade Binet B ou C a comparé la bendamustine au chlorambucil. Les patients étaient répartis aléatoirement de façon à recevoir de la bendamustine à raison de 100 mg/m² en intraveineuse (IV) une fois par jour pour deux jours tous les 28 jours (162 patients) ou du chlorambucil à raison de 0,8 mg/kg par voie orale les jours 1 et 15 d'un cycle de 28 jours (157 patients). Ces traitements étaient répétés pour six cycles. Les objectifs primaires de l'étude étaient le taux de réponse globale et la survie sans progression; les objectifs secondaires étaient le délai avant la progression, la durée de la rémission et la survie globale²⁰. Après un suivi de 54 mois, les résultats observés dans le groupe bendamustine et dans le groupe chlorambucil étaient respectivement les suivants : taux de réponse globale : 34,6 % contre 29,9 %; survie sans progression : 21,2 mois contre 8,8 mois; taux de réponse complète : 21 % contre 10,8 %. Il faut mentionner que le croisement était permis dans le cadre de cette étude. Le taux de survie globale observé avec les deux options thérapeutiques était similaire. Cependant, il a été démontré qu'une réponse objective ou complète au traitement entraînait un avantage pour la survie globale. Les patients recevant de la bendamustine présentaient également un avantage statistiquement significatif en ce qui concerne le délai avant la prochaine thérapie, soit 31,7 mois pour la bendamustine contre 10,1 mois pour le chlorambucil²¹.

L'étude CLL10 comparait le FCR à l'association bendamustine et rituximab (BR) pour des patients ayant reçu un diagnostic de LLC avec un score CIRS < 6, une clairance de la créatinine > 70 ml/min et ne présentant aucune anomalie chromosomique de type délétion 17p (patients considérés *fit*). Les patients étaient répartis aléatoirement pour recevoir soit du FCR (284 patients) tous les 28 jours pour six cycles (fludarabine : 25 mg/m² en IV une fois par

jour pour trois jours; cyclophosphamide : 250 mg/m² en IV une fois par jour pour trois jours; rituximab : 375 mg/m² en IV pour une dose au cycle 1 puis 500 mg/m² aux cycles 2 et subséquents), soit du BR (280 patients) tous les 28 jours pour six cycles (bendamustine : 90 mg/m² en IV une fois par jour pour deux jours; rituximab : 375 mg/m² en IV pour une dose au cycle 1 et 500 mg/m² aux cycles 2 et subséquents). L'objectif primaire de l'étude était la survie sans progression. La survie sans progression était de 55,2 mois dans le groupe FCR comparativement à 41,7 mois dans le groupe BR, une différence statistiquement significative ($p < 0,001$, rapport de risque [RR] = 1,626). Le taux de réponse globale était similaire entre les deux groupes, soit 95,4 % pour le groupe FCR et 95,7 % pour le groupe BR ($p = 1,0$). Le taux de réponse complète était plus élevé dans le groupe FCR (39,7 %) que dans le groupe BR (30,8 %) ($p = 0,034$). Pour l'instant, les différences de survie globale à trois ans observées entre les deux groupes ne sont pas statistiquement significatives (90,6 % pour le groupe FCR et 92,2 % pour le groupe BR; $p = 0,897$; tableau I)^{11,22}. En ce qui concerne le profil de toxicités des deux schémas thérapeutiques, il y avait plus de cas de neutropénie grave dans le groupe FCR que dans le groupe BR (87,7 % contre 67,8 %; $p < 0,0001$) et plus de cas d'infections graves dans le bras FCR (39,8 % contre 26,8 %; $p = 0,001$)²².

Ces études démontrent l'utilité et la pertinence de la bendamustine en monothérapie ou en association avec le rituximab pour le traitement de la LLC. Les données de l'étude CLL10 montrent qu'il serait prématuré de conclure à une supériorité thérapeutique du FCR par rapport au BR; il faudrait considérer, pour l'instant, que le BR demeure une option thérapeutique efficace avec un profil de toxicité gérable et différent de celui du FCR.

La bendamustine est un agent cytotoxique qui est relativement bien toléré. L'étude de Knauf et coll. montre que les effets secondaires hématologiques de grade 3-4 de cette molécule sont la neutropénie (23 %), la thrombocytopenie (11,8 %), l'anémie (2,5 %), la leucopénie (14,3 %) et la lymphopénie (6,2 %)^{17,20}. Les effets secondaires non hématologiques de grade 3-4 sont principalement une fièvre (1,9 %), une hypersensibilité (1,2 %), une infection (1,9 %), une fatigue (1,2 %), une hyperuricémie (1,9 %) et des éruptions cutanées qui se traitent de manière symptomatique (2,5 %) (tableau II)²⁰.

La bendamustine est considérée comme une molécule modérément émétogène; dans la majorité des cas, une prophylaxie avec un antagoniste des récepteurs sérotoninergiques 5HT₃ (anti-5HT₃) en association avec un

corticostéroïde est suffisante pour bien prévenir et maîtriser les nausées et les vomissements. Afin de prévenir les réactions d'hypersensibilité, certains auteurs recommandent une prophylaxie primaire. Dans notre pratique, nous ne considérons pas le traitement au préalable de tous les patients comme nécessaire et pensons qu'une prophylaxie secondaire avec un antipyrétique et un antihistaminique peut suffire. Les patients atteints d'une LLC courent un risque de lyse tumorale et ceci demeure vrai si l'on instaure un traitement à la bendamustine; tout patient susceptible de présenter une lyse tumorale devrait recevoir un traitement préalable adapté^{17,20}.

Obinutuzumab

L'obinutuzumab est un anticorps monoclonal recombinant anti-CD20 de type 2, modifié par glyco-ingénierie²³. L'efficacité des anticorps de type 2 dépend de la cytotoxicité à médiation cellulaire dépendante des anticorps ainsi que de la cytotoxicité cellulaire directe, tandis que celle des anticorps de type 1 – comme le rituximab – dépend plutôt de la cytotoxicité dépendante du complément. De plus, la glycolysation de la région Fc (fragment cristallisable) de l'obinutuzumab augmente son affinité pour les récepteurs

Tableau II. Effets secondaires de la bendamustine^a

	Tous degrés de gravité confondus	Degré de gravité 3-4
Trouble hématologique		
Neutropénie	27,3 %	23,0 %
Thrombocytopenie	24,8 %	11,8 %
Anémie	21,7 %	2,5 %
Leucopénie	17,4 %	14,3 %
Lymphopénie	6,2 %	6,2 %
Trouble non hématologique		
Nausée	19,3 %	0,6 %
Vomissement	15,5 %	1,2 %
Pyrexie	24,8 %	1,9 %
Fatigue	8,7 %	1,2 %
Hypersensibilité	5,0 %	1,2 %
Infection	6,2 %	1,9 %
Hyperuricémie	7,5 %	1,9 %
Éruption cutanée	9,3 %	2,5 %

^a Adapté de : Knauf et coll.²⁰

Tableau I. Résultats des études cliniques de phase III étudiant la bendamustine pour le traitement de la leucémie lymphoïde chronique

Étude	Nombre de patients	Traitement	Temps de suivi	Taux de réponse	Taux de réponse complète	Survie sans progression	Survie globale médiane	Survie globale à 3 ans
Knauf et coll. ²¹	162	Bendamustine	54 mois	34,6 %	21 %	21,2 mois	NA	-
	157	Chlorambucil	54 mois	29,9 %	10,8 %	8,8 mois	78,8 mois	-
CLL10 Eichhorst et coll. ²²	284	FCR	35,9 mois	95,4 %	39,7 %	55,2 mois	-	90,6 %
	280	BR	35,9 mois	95,7 %	30,8 %	41,7 mois	-	92,2 %

Abréviations : BR : bendamustine, rituximab; FCR : fludarabine, cyclophosphamide, rituximab; NA : non atteint

FcgRIII à la surface des cellules effectrices de l'immunité, par rapport aux anticorps non modifiés par glyco-ingénierie^{24,26}.

Une étude de phase III menée par Goede et coll. a évalué l'utilisation de l'obinutuzumab comme traitement de la LLC. L'étude avait comme objectif d'évaluer si l'ajout d'un anticorps anti-CD20 au chlorambucil offrait un avantage aux patients atteints de LLC ayant des comorbidités, et si l'association d'obinutuzumab (pour cibler l'antigène CD20) et de chlorambucil s'avérait supérieure à l'association chlorambucil-rituximab. Cette étude ouverte à répartition aléatoire regroupait 781 participants atteints de LLC n'ayant jamais été traités et qui avaient des comorbidités cliniquement significatives (score CIRS supérieur à 6 ou clairance de la créatinine entre 30 et 69 ml/min). Les participants de cette étude multicentrique internationale étaient répartis aléatoirement entre trois groupes de traitement et recevaient soit le chlorambucil seul, soit le chlorambucil avec rituximab, soit le chlorambucil avec obinutuzumab, donnés en six cycles de 28 jours. Le chlorambucil était donné à une dose de 0,5 mg/kg par voie orale aux jours 1 et 15 de chaque cycle. Le rituximab était administré à une dose de 375 mg/m² de surface corporelle en IV au jour 1 du premier cycle, puis à une dose de 500 mg/m² au premier jour des cycles subséquents. La dose d'obinutuzumab était de 1 000 mg en IV aux jours 1, 8 et 15 du premier cycle puis au jour 1 des cycles subséquents. Après avoir observé un taux élevé de réactions lors de la première perfusion d'obinutuzumab, le protocole a été modifié afin que l'administration de la dose du jour 1 du premier cycle s'effectue sur une période de deux jours²⁷. L'objectif primaire de l'étude était la survie sans progression telle qu'évaluée par les chercheurs. La survie sans progression était prolongée de façon statistiquement significative avec la combinaison obinutuzumab-chlorambucil par rapport à la monothérapie de chlorambucil, avec une survie sans progression médiane respective de 26,7 mois contre 11,1 mois ($p < 0,001$). Cet avantage était observé pour tous les sous-groupes de patients, à l'exception des patients porteurs d'une délétion 17p. Le traitement avec obinutuzumab-chlorambucil s'avérait également supérieur à celui par rituximab-chlorambucil, avec une survie sans progression médiane de 26,7 mois contre 15,2 mois ($p < 0,001$) et un taux de réponse complète plus élevé, soit 20,7 % contre 7,0 % ($p < 0,001$).

L'association de l'obinutuzumab avec le chlorambucil offrait également un avantage en matière de survie globale par rapport au traitement avec le chlorambucil seul (taux de mortalité respectif : 9 % contre 20 %; $p = 0,002$). Cependant, la différence entre le taux de mortalité observé avec l'association obinutuzumab-chlorambucil (8 %) et celui observé avec la combinaison rituximab-chlorambucil (12 %) n'était pas statistiquement significative ($p = 0,08$)²⁷.

En ce qui concerne l'innocuité des traitements, les effets indésirables étaient plus fréquents avec les combinaisons d'anticorps qu'avec la monothérapie. Les cas de neutropénie de grade 3 ou 4 étaient plus fréquents avec l'obinutuzumab, tandis que la différence observée entre les groupes en ce qui concerne les taux d'infections de grade 3 à 5 n'était pas statistiquement significative. La combinaison obinutuzumab-chlorambucil entraînait plus de réactions liées à la perfusion (tous degrés de gravité confondus) que l'association rituximab-chlorambucil (66 % contre 38 %). Les réactions de

grade 3 ou 4 liées à la perfusion, également plus fréquentes avec l'obinutuzumab qu'avec le rituximab, affectaient 20 % des patients lors de la première perfusion; cette observation a mené les auteurs de l'étude à changer le protocole pour que l'administration de la première dose d'obinutuzumab s'effectue sur deux jours. Aucune réaction de grade 3 ou 4 liée à la perfusion n'a été observée lors des perfusions subséquentes d'obinutuzumab²⁷. Le traitement préalable recommandé avant la première perfusion comprend un corticostéroïde en IV (20 mg de dexaméthasone ou 80 mg de méthylprednisolone), un analgésique et antipyrétique (1 000 mg d'acétaminophène), et un antihistaminique (50 mg de diphenhydramine)²³. Il est à noter que les mesures prophylactiques avaient seulement un effet modéré sur la fréquence des réactions liées à la perfusion observées dans l'étude. Enfin, pour les patients susceptibles de contracter un syndrome de lyse tumorale (patients ayant un taux de lymphocytes circulants élevé, une charge tumorale importante ou une insuffisance rénale), une prophylaxie par hydratation intraveineuse et administration d'allopurinol devrait être envisagée²⁷.

Ofatumumab

L'ofatumumab est un anticorps monoclonal humain qui se lie à un épitope de l'antigène CD20, distinct du site de liaison du rituximab. Cette liaison provoque la lyse des cellules cancéreuses avec le recrutement et l'activation du complément à la surface de la cellule, ainsi qu'une lyse cellulaire par une cytotoxicité à médiation cellulaire dépendante de l'anticorps. L'ofatumumab a démontré une efficacité à provoquer une lyse cellulaire des cellules résistantes au rituximab ainsi que des cellules avec une forte ou une faible expression de CD20²⁸.

L'étude COMPLEMENT 1, une étude prospective ouverte de phase III à répartition aléatoire, a évalué l'efficacité et l'innocuité de l'ofatumumab lorsqu'ajouté au chlorambucil pour les patients atteints de LLC n'ayant jamais été traités et qui ne pouvaient pas recevoir un traitement à base de fludarabine en raison de leur âge avancé ou de la présence de comorbidités. Parmi les participants compris dans l'étude, 87 % présentaient au moins l'une des caractéristiques suivantes : âge égal ou supérieur à 65 ans (médiane : 69 ans); existence d'au moins deux comorbidités; clairance de la créatinine inférieure à 70 ml/min. Un total de 447 patients ont été répartis aléatoirement de façon à recevoir soit du chlorambucil par voie orale seul (10 mg/m² par jour durant les jours 1 à 7, tous les 28 jours), soit du chlorambucil par voie orale (même dose) combiné avec de l'ofatumumab (300 mg en IV au jour 1 puis 1 000 mg en IV au jour 8 du premier cycle, puis 1 000 mg en IV au jour 1 des cycles subséquents). L'association chlorambucil-ofatumumab s'est avérée supérieure à la monothérapie, avec une survie sans progression respective de 22,4 mois contre 13,1 mois ($p < 0,0001$). Bien qu'une supériorité numérique pour la survie sans progression ait également été observée avec la combinaison thérapeutique pour les patients avec une délétion 17p, la différence n'était pas statistiquement significative (RR:0,46; intervalle de confiance à 95 % [IC 95 %] : 0,18-1,19). Après un suivi médian de 28,9 mois, aucune différence significative en matière de survie globale n'a pu être observée entre les deux groupes, avec 15 % de décès dans le groupe recevant du chlorambucil-ofatumumab

comparativement à 18 % dans le groupe recevant du chlorambucil seul ($p = 0,666$). La survie à trois ans était respectivement de 85 % et de 83 % dans ces deux groupes. L'absence d'avantage en matière de survie a entraîné le refus de l'inscription de l'ofatumumab à la *Liste de médicaments – Établissements* par l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) au Québec.

En ce qui concerne l'innocuité, les effets indésirables de grade 3 ou supérieur étaient plus fréquents dans le groupe ayant reçu du chlorambucil-ofatumumab. Alors que les cas d'anémie et de thrombocytopenie étaient plus fréquemment rapportés dans le groupe recevant le chlorambucil seul, le nombre de cas de neutropénie était plus élevé dans le groupe recevant l'association chlorambucil-ofatumumab. Cependant, le taux d'infections de grade 3 ou supérieur était similaire dans les deux groupes. De plus, les réactions de grade 3 ou 4 liées à la perfusion ont été signalées chez 10 % des patients recevant du chlorambucil-ofatumumab²⁹. Les réactions liées à la perfusion surviennent principalement au moment de l'administration de la première (38 à 44 % des patients) ou de la deuxième (29 %) dose. Un traitement au préalable avec un analgésique, un antihistaminique et un corticostéroïde est recommandé avant chaque perfusion³⁰.

Ibrutinib

L'ibrutinib est un inhibiteur de la BTK. La BTK est une enzyme essentielle qui joue un rôle dans les voies de signalisation du récepteur des cellules B, entraînant l'activation de la circulation et l'adhésion des cellules B. L'ibrutinib se lie de façon covalente au site d'action de la BTK et inhibe son activité enzymatique³¹.

Une première étude évaluant l'ibrutinib était l'étude RESONATE, publiée en 2014, qui comparait cette molécule à l'ofatumumab en monothérapie pour des patients atteints d'une LLC ou d'un lymphome lymphocytaire à petites cellules en rechute ou réfractaire au traitement. Dans cette étude à répartition aléatoire ouverte de phase III, les participants devaient déjà avoir reçu au moins un autre traitement pour pouvoir être sélectionnés. De plus, les participants à l'étude devaient être considérés comme de mauvais candidats pour un traitement avec un analogue de purine, soit parce qu'ils avaient eu une période de survie sans progression trop courte après une chimio-immunothérapie, soit parce qu'ils étaient âgés d'au moins 70 ans ou présentaient des comorbidités ou une délétion 17p. Au total, 391 patients ont été répartis aléatoirement de façon à recevoir soit de l'ibrutinib (420 mg une fois par jour par voie orale jusqu'à progression de la maladie ou apparition d'une toxicité inacceptable), soit de l'ofatumumab (300 mg en IV la première semaine, puis 2000 mg en IV une fois par semaine pour sept semaines, puis toutes les quatre semaines pour 16 semaines). L'ibrutinib prolongeait de façon statistiquement significative la survie sans progression (médiane non atteinte après un suivi médian de 9,4 mois, comparativement à une survie sans progression de 8,1 mois avec l'ofatumumab). Une diminution de 78 % du risque de progression de la maladie ou de décès a été observée avec l'ibrutinib lorsque comparé à l'ofatumumab ($p < 0,001$). Cette amélioration de la survie sans progression était également observée pour les patients ayant une délétion 17p. La survie globale était également significativement améliorée avec l'ibrutinib, avec une diminution du risque de décès de 57 % ($p = 0,005$)³².

L'étude de phase III la plus récente ayant évalué l'ibrutinib pour le traitement de la LLC était l'étude RESONATE 2. Cette étude ouverte à répartition aléatoire comparait l'ibrutinib au chlorambucil pour les patients d'un âge égal ou supérieur à 65 ans atteints d'une LLC ou d'un lymphome lymphocytaire à petites cellules et n'ayant jamais reçu de traitement. Les patients porteurs d'une délétion 17p ne pouvaient pas participer à l'étude. L'objectif primaire de cette étude était d'évaluer la survie sans progression et les objectifs secondaires comprenaient l'évaluation de la survie globale, la réponse globale au traitement et l'innocuité. Au total, 269 patients ont été répartis aléatoirement de façon à recevoir soit de l'ibrutinib (420 mg une fois par jour jusqu'à progression de la maladie ou apparition d'une toxicité inacceptable), soit du chlorambucil (0,5 mg/kg aux jours 1 et 15 de chaque cycle de 28 jours, avec une augmentation de dose jusqu'à 0,8 mg/kg en absence de toxicité inacceptable, pour un maximum de 12 cycles). Après une période de suivi médiane de 18,4 mois, la survie sans progression avec le chlorambucil était 18,9 mois, alors qu'elle n'a pas été atteinte dans le groupe ibrutinib. Le risque relatif de progression de la maladie ou de décès était diminué de 84 % avec l'ibrutinib ($p < 0,001$). Le taux de survie sans progression observé après 18 mois pour les patients traités avec l'ibrutinib était de 90 %, contre 52 % pour les patients ayant reçu le chlorambucil. La supériorité de l'ibrutinib, mise en évidence par l'analyse de la survie sans progression, s'observait également pour les sous-groupes de patients présentant un risque plus élevé, notamment les patients atteints d'une maladie à un stade plus avancé ou ayant un indice fonctionnel inférieur. L'ibrutinib augmentait également la survie globale, avec un taux de survie à 24 mois de 98 % par rapport à 85 % pour le chlorambucil, et diminuait le risque relatif de décès de 84 % ($p = 0,001$). Le taux de réponse était significativement supérieur dans le groupe traité avec l'ibrutinib (86 % comparativement à 35 % avec le chlorambucil; $p < 0,001$)³³.

L'effet indésirable le plus fréquent de l'ibrutinib était la diarrhée, rapportée pour 42 % des patients, y compris des diarrhées de grade 3 observées chez 4 % de ces patients³³. Les mesures non pharmacologiques de prise en charge de la diarrhée doivent être expliquées aux patients, comme s'assurer d'une bonne hydratation, éviter les aliments riches en fibres et manger et boire plus souvent, mais en plus petite quantité³⁴. Le recours à un anti-diarrhéique, comme le loperamide, peut également être envisagé³⁵. Les autres effets secondaires affectant au moins 20 % des patients du groupe ibrutinib étaient une fatigue, une nausée et une toux. Tandis que des cas d'hémorragies majeurs affectaient 4 % des patients recevant l'ibrutinib dans l'étude RESONATE 2, les événements hémorragiques mineurs touchaient environ la moitié des patients traités avec l'ibrutinib³³⁻³⁶. L'administration concomitante d'ibrutinib et de warfarine ou autres antagonistes de la vitamine K est contre-indiquée et son utilisation avec tout autre anticoagulant ou antiplaquettaire doit s'entourer de précautions^{37,38}. Des cas de fibrillation auriculaire ont été observés avec l'ibrutinib, et un électrocardiogramme doit être réalisé pour tout patient ayant des symptômes d'arythmies ou accusant de nouveau une dyspnée³⁶. La lymphocytose est un autre effet indésirable de l'ibrutinib, observée chez 70 % des patients atteints de LLC. Il est important de ne pas confondre cette lymphocytose provoquée par l'ibrutinib avec une progression de la maladie. Le temps médian d'apparition est d'environ une semaine et

l'effet est temporaire, avec un temps médian de résolution de 14 semaines. À la suite de cette augmentation importante du nombre de lymphocytes, un syndrome de leucostase peut également survenir. Il est donc recommandé d'interrompre le traitement par ibrutinib pour les patients présentant une augmentation importante du nombre de lymphocytes (> 400 000/ml) et d'administrer des soins de soutien si nécessaire (hydratation avec ou sans cytoréduction)³⁷.

Idélalisib

L'idélalisib est un inhibiteur sélectif de la PI3K δ . Les PI3K, des kinases cytoplasmiques similaires aux BTK, sont des enzymes participant au recrutement et à l'activation des différentes enzymes intracellulaires qui régulent la croissance, la différenciation et la survie des cellules. Il existe trois classes de sous-types de PI3K, et la classe I comprend quatre isoformes. L'isoforme δ est celle qui joue le rôle le plus important dans le développement et la fonction des cellules B normales. La PI3K δ active l'AKT, qui active à son tour la protéine mTOR (cible de la rapamycine chez les mammifères), une protéine régulant le métabolisme, la croissance et la prolifération cellulaire. Cette voie de signalisation est souvent hyperactive et surexprimée dans les cellules B dans le cas d'une LLC. En inhibant le PI3K δ , l'idélalisib pourrait donc inhiber la prolifération, la motilité et l'adhésion cellulaire et promouvoir l'apoptose des cellules cancéreuses³⁹.

Une étude de phase III a évalué le rôle de l'idélalisib en LLC. Cette étude multicentrique à répartition aléatoire contrôlée comparait l'association d'idélalisib et de rituximab au rituximab plus placebo pour des patients ayant une rechute de LLC. Ces patients devaient avoir une LLC ayant évolué dans les 24 mois après leur dernier traitement. Ils devaient également être des mauvais candidats pour un traitement par agents cytotoxiques, en raison d'une neutropénie ou d'une thrombocytopénie causée par une myélotoxicité cumulative due à leurs traitements précédents, ou devaient avoir une clairance de la créatinine estimée inférieure à 60 ml/min ou encore un score CIRS supérieur ou égal à six en raison de comorbidités non liées à la LLC. Les patients devaient tous avoir reçu précédemment une thérapie à base d'anticorps anti-CD20 ou au moins deux régimes cytotoxiques avant de pouvoir participer à l'étude. L'ensemble des 220 participants recevaient du rituximab à une dose de 375 mg/m² en IV, suivie de 500 mg/m² en IV toutes les deux semaines pour quatre doses, puis toutes les quatre semaines pour trois doses, pour un total de huit doses. En plus du rituximab, les patients étaient répartis aléatoirement de façon à recevoir soit de l'idélalisib (150 mg par voie orale) soit un placebo deux fois par jour. Le traitement par voie orale était poursuivi de façon continue. Les patients présentant une progression de leur maladie avec l'idélalisib pouvaient voir leur dose d'idélalisib augmentée à 300 mg deux fois par jour, et ceux recevant le placebo avec une progression de la maladie pouvaient participer à une étude de prolongation qui leur permettait de recevoir de l'idélalisib. L'issue primaire de l'étude était la survie sans progression. Le taux de réponse et la survie globale faisaient partie des objectifs secondaires évalués. À 24 mois, le taux de survie sans progression était de 93 % avec l'idélalisib et de 46 % avec le placebo ($p < 0,001$). La médiane de survie sans progression était de 5,5 mois dans le groupe témoin, alors qu'elle n'a pas été atteinte dans le groupe idélalisib ($p < 0,001$). Cette supériorité de l'association

d'idélalisib et de rituximab était également observée dans les différents sous-groupes évalués, notamment pour les patients porteurs d'une délétion 17p. Le taux de réponse globale était supérieur avec l'idélalisib (81 % contre 13 % avec le placebo, $p < 0,001$) et la survie globale à 12 mois était également améliorée dans le groupe expérimental (92 % contre 80 %, $p = 0,02$)⁴⁰.

L'idélalisib entraîne parfois une lymphocytose, mais l'ajout du rituximab diminue cet effet. Dans cette étude, le nombre de lymphocytes était le plus élevé après deux semaines de traitement par idélalisib, avec résolution de la lymphocytose après 12 semaines. Cependant, dans le groupe placebo, une augmentation soutenue du nombre des lymphocytes était observée à partir de la 24^e semaine, ce qui coïncidait avec la fin du traitement avec le rituximab⁴⁰.

En ce qui concerne l'innocuité, l'anémie, la neutropénie et la thrombocytopénie étaient souvent observées dans les deux groupes, mais les cinq effets secondaires les plus fréquemment observés avec l'idélalisib dans cette étude étaient la pyrexie, la fatigue, les nausées, les frissons et la diarrhée⁴⁰. La diarrhée est un effet indésirable cliniquement significatif de l'idélalisib, dont l'intensité peut être variable. Les diarrhées peuvent être légères à modérées, de grade 1 ou 2, avec une augmentation du nombre des selles jusqu'à quatre à six par jour de plus que la normale. Ces diarrhées apparaissent normalement dans les huit premières semaines de traitement avec l'idélalisib et répondent bien aux agents antidiarrhéiques, comme le lopéramide. Ces patients doivent être conseillés sur les mesures non pharmacologiques de prise en charge de la diarrhée, notamment la modification du régime alimentaire et l'importance de l'hydratation. Ils doivent continuer à prendre la même dose d'idélalisib et être suivis au moins une fois par semaine jusqu'à la résolution des symptômes. Le deuxième type de diarrhées provoquées par l'idélalisib sont plus graves. Des diarrhées de grade 3 (augmentation de sept selles ou plus par jour ou nécessitant une hospitalisation), voire de grade 4, ont été observées. Ces cas de diarrhées ou de colites apparaissent souvent plus tardivement, parfois des mois après le début du traitement avec l'idélalisib. Elles sont habituellement liquides, sans crampes, et sans présence de sang ou de mucus dans les selles. Il est à noter que la prise en charge d'une diarrhée de grade 2 qui ne répond pas au traitement par lopéramide après 24 heures devrait être la même que celle des diarrhées de grade 3 ou 4. Lors de la prise en charge des patients atteints de ce deuxième type de diarrhées, des examens sont nécessaires afin d'éliminer la possibilité d'une cause infectieuse. Il faut cesser le traitement par idélalisib et entamer un traitement par budésonide ou tout autre corticostéroïde par voie orale. Si la voie orale n'est pas tolérée, il faut administrer un corticostéroïde par voie intraveineuse jusqu'à ce qu'un traitement oral soit possible. La prise de budésonide par voie entérique doit également être envisagée pour les patients présentant une colite ou des diarrhées plus graves liées à l'idélalisib. Après la résolution des symptômes, les patients ayant eu des diarrhées de grade 3 peuvent recommencer à prendre de l'idélalisib à une dose réduite de 100 mg deux fois par jour. En cas de diarrhées de grade 4, il est conseillé d'arrêter le traitement par idélalisib de façon permanente⁴¹. Le tableau III décrit les diarrhées observées avec l'idélalisib et les recommandations pour la prise en charge de cet effet secondaire.

Tableau III. Description et prise en charge des diarrhées provoquées par l'idélalisib^a

Diarrhée	Description	Prise en charge
Grade 1 ou 2	<ul style="list-style-type: none"> • Diarrhées légères à modérées • Augmentation du nombre de selles de 4 à 6 selles par jour (grade 2) • Apparition dans les 8 premières semaines de traitement • Répond aux agents anti-diarrhéiques 	<ul style="list-style-type: none"> • Mesures non pharmacologiques • Administrer un agent anti-diarrhéique (lopéramide), cesser l'administration après 12 heures sans diarrhée • Maintenir la même dose d'idélalisib • Suivre le patient au moins une fois par semaine jusqu'à la résolution des symptômes
Diarrhée ou colite	Description	Prise en charge
Grade 3 ou 4 (ou grade 2 réfractaire après 2 heures)	<ul style="list-style-type: none"> • Diarrhées sévères (augmentation d'au moins 7 selles par jour) ou nécessitant une hospitalisation du patient • Apparition tardive (plusieurs mois après le début du traitement) • Ne répond pas aux agents anti-diarrhéiques 	<ul style="list-style-type: none"> • Examens pour éliminer une cause infectieuse • Cesser la prise d'idélalisib • Régime et réhydratation • Commencer la prise de budésonide ou d'un stéroïde par voie orale (ou stéroïdes par voie IV si l'administration par voie orale n'est pas tolérée)

Abréviation : IV : intraveineuse

^a Adapté de : Coutré SE et coll.⁴¹

L'augmentation du taux des enzymes hépatiques est un autre effet secondaire important observé avec l'idélalisib, qui engendre des cas graves et même fatals d'hépatotoxicité. Cette augmentation des taux d'alanine aminotransférase (ALT) et d'aspartate aminotransférase (AST) survient généralement dans les 12 premières semaines de traitement. Dans la plupart des cas, cette augmentation était réversible après l'interruption du traitement par idélalisib. Lorsque l'augmentation du taux d'ALT ou d'AST est de trois à cinq fois la limite supérieure de la normale (LSN), il est recommandé de continuer le traitement par idélalisib à la même dose et de faire un suivi au moins une fois par semaine jusqu'à la normalisation du taux des enzymes. En cas d'augmentation du taux d'ALT ou d'AST de cinq à 20 fois la LSN, il est recommandé d'interrompre le traitement par idélalisib et de faire un suivi hebdomadaire jusqu'à un retour des taux à la normale, puis de recommencer le traitement par idélalisib à une dose réduite de 100 mg deux fois par jour. Lorsque l'augmentation du taux d'ALT ou d'AST est supérieure à 20 fois la LSN, le traitement par idélalisib doit être cessé⁴¹.

Des cas de pneumonite, y compris des cas mortels, sont également survenus avec l'idélalisib. En cas de pneumonite soupçonnée chez un patient prenant de l'idélalisib, le traitement doit être interrompu jusqu'à ce que la cause des symptômes soit déterminée. Des examens doivent également être effectués à la recherche d'une source infectieuse responsable des symptômes pulmonaires⁴¹. Il est recommandé de cesser le traitement par idélalisib dans tous les cas de pneumonite symptomatique considérés comme dus à l'idélalisib, quelle que soit la gravité des symptômes⁴². Bien que le mécanisme exact de cet effet indésirable ne soit pas connu, les cas de pneumonite due à l'idélalisib ressemblent aux pneumonites provoquées par la prise des inhibiteurs de la mTOR. En cas de diagnostic de pneumonite due à un inhibiteur de la mTOR, il est recommandé de déterminer le degré de gravité des symptômes selon une échelle d'évaluation et d'établir la fréquence des suivis nécessaires. Selon la gravité et le degré de toxicité, il faut réévaluer la dose de l'agent inhibiteur de la mTOR, interrompre le traitement par cet agent jusqu'à la résolution des symptômes ou cesser de prendre cet agent de façon permanente. De plus, il faut envisager la nécessité d'entamer un traitement, par exemple

avec des corticostéroïdes, ainsi que le besoin de consulter un spécialiste, comme un pneumologue⁴³. Bien que ces recommandations ne s'appliquent pas précisément aux cas de pneumonite provoquée par l'idélalisib mais plutôt à celles dues aux inhibiteurs de la mTOR, elles pourraient inspirer la prise en charge des patients prenant de l'idélalisib et qui manifestent cet effet indésirable⁴¹.

Discussion

Choix de thérapie en première intention pour le traitement de la LLC

Le choix d'un traitement pour la LLC est tout d'un coup devenu compliqué, pour de multiples raisons : il existe beaucoup de nouvelles molécules pour le traitement de la LLC, plusieurs molécules n'existent pas ou plus sur le marché canadien (p. ex. l'alemtuzumab et la pentostatine) et il n'existe pas de consensus chez les experts malgré l'existence de plusieurs pratiques décrites dans la documentation scientifique, comme les recommandations du NCCN (National Comprehensive Cancer Network) ou des recommandations canadiennes. Plusieurs facteurs doivent être pris en compte avant d'entreprendre un traitement, notamment le stade de la maladie, les symptômes et l'état de santé général du patient, ainsi que les facteurs de risque génétiques de la maladie.

Cependant, le FCR semblerait être le traitement de choix pour les patients qui sont en mesure de le tolérer, à savoir ceux de moins de 70 ans sans comorbidités. Le choix se complique lorsqu'il existe plusieurs options thérapeutiques possibles (tableau IV). Pour les patients très frêles ou qui présentent des comorbidités graves, une thérapie à base de chlorambucil, en monothérapie ou en association à un agent anti-CD20 (à savoir, chlorambucil-obinutuzumab ou chlorambucil-rituximab) est encore considérée comme appropriée. À l'heure actuelle, l'INESSS ne recommande toujours pas l'utilisation de l'ofatumumab. Pour les patients âgés de plus de 70 ans qui présentent des comorbidités, plusieurs choix thérapeutiques sont possibles : chlorambucil en monothérapie ou en association avec une thérapie anti-CD20; obinutuzumab ou rituximab; bendamustine en

monothérapie ou en association avec le rituximab; fludarabine en monothérapie ou en association avec le rituximab. Depuis tout récemment, l'ibrutinib en monothérapie est devenu le choix de traitement en première intention pour les patients atteints de LLC et porteurs d'une délétion 17p, étant donné que les autres options thérapeutiques sont manifestement moins efficaces.

Choix de la thérapie en deuxième intention pour une LLC en rechute ou réfractaire au traitement

Avant de faire un choix thérapeutique face à une rechute de LLC ou à une maladie réfractaire au traitement, il faut réfléchir au genre et à la durée de réponse que la première ligne de traitement avait entraînés. Plusieurs auteurs s'entendent sur le principe que si le patient avait obtenu une rémission supérieure à 24-36 mois, le traitement de première intention peut être répété. En cas contraire, il faut choisir un autre traitement.

Avec l'arrivée des nouvelles modalités thérapeutiques, l'ibrutinib, l'idélalisib en association avec le rituximab et les associations de chimio-immunothérapie (p. ex. FCR à dose réduite, bendamustine en association avec le rituximab, chlorambucil en association avec le rituximab) demeurent des options valables. Le choix d'un traitement devenant de plus en plus difficile, le mieux est de personnaliser la thérapie en prenant en considération le coût du traitement, le profil de toxicité des agents choisis et le statut de performance du patient.

Pour les patients atteints de LLC et porteurs d'une délétion 17p, l'ibrutinib ou l'association idélalisib-rituximab demeurent deux options de choix.

Conclusion

La LLC a longtemps été une maladie pour laquelle les choix thérapeutiques étaient limités, particulièrement pour les patients présentant des comorbidités substantielles ou ayant une maladie plus agressive avec délétion 17p, qui n'étaient pas de bons candidats pour les traitements conventionnels existants. L'arrivée des nouveaux agents présentés dans cet article permet de répondre à des besoins thérapeutiques non

comblés et de mieux prendre en charge les patients les plus vulnérables. Dans un tel contexte, le pharmacien joue un rôle important, de concert avec les autres membres de l'équipe traitante, dans la prise en charge de ces nouveaux agents qui présentent des profils d'effets secondaires particuliers et qui sont souvent administrés à des patients plus âgés et frêles, ayant fréquemment plusieurs comorbidités et qui sont déjà polymédicamentés.

D'autres agents prometteurs sont également en cours d'évaluation, comme le venetoclax, un inhibiteur spécifique du BCL-2 qui a démontré des résultats très favorables – notamment dans le cas d'une rechute de LLC ou d'une maladie réfractaire avec la présence d'une délétion 17p – et pour lequel une étude de phase III est actuellement en cours⁴⁴. De nouvelles associations d'agents ont également été évaluées et pourraient offrir d'autres options thérapeutiques intéressantes. Par exemple, l'étude HELIOS, publiée en 2015, a évalué l'utilisation de l'ibrutinib en association avec la bendamustine et le rituximab. Cette association a démontré une efficacité supérieure à la combinaison de bendamustine et de rituximab sans ibrutinib, avec une survie sans progression qui n'était pas atteinte après un suivi de 17 mois dans le groupe recevant l'ibrutinib, comparativement à une survie sans progression de 13,3 mois dans le groupe témoin ($p < 0,0001$)⁴⁵. Les nouveaux agents sur le marché et ceux actuellement en cours d'évaluation offrent donc l'espoir d'un meilleur avenir pour le traitement des patients atteints de LLC.

Financement

Aucun financement en relation avec le présent article n'a été déclaré par les auteurs.

Conflits d'intérêts

Tous les auteurs ont rempli et soumis le formulaire de l'ICMJE pour la divulgation de conflits d'intérêts potentiels. Gabriel Gazzé a donné des conférences ou a été consultant pour Roche, Lundbeck et Janssen dans le domaine de l'oncologie. Nushin Sadeghi n'a déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec le présent article.

Tableau IV. Choix thérapeutiques pour le traitement de la leucémie lymphoïde chronique

	Patients frêles ou présentant des comorbidités	Patients de plus de 70 ans ayant des comorbidités significatives	Patients de moins de 70 ans n'ayant pas de comorbidités significatives	Patients avec une délétion 17p
Traitement en première intention	Chlorambucil ± rituximab ou obinutuzumab	Chlorambucil ± rituximab ou obinutuzumab Bendamustine ± rituximab Fludarabine ± rituximab	FCR	Ibrutinib
Traitement en deuxième intention, rechute de la maladie ou maladie réfractaire au traitement	Ibrutinib Idélalisib + rituximab Chimio-immunothérapie	Ibrutinib Idélalisib + rituximab Chimio-immunothérapie	Ibrutinib Idélalisib + rituximab Chimio-immunothérapie	Ibrutinib Idélalisib + rituximab

Abréviation : FCR : fludarabine, cyclophosphamide, rituximab

Références

1. Nabhan C, Rosen ST. Chronic lymphocytic leukemia: a clinical review. *JAMA* 2014;312:2265-76.
2. Spaargaren M, de Rooij MFM, Kater AP, Eldering E. BTK inhibitors in chronic lymphocytic leukemia: a glimpse to the future. *Oncogene* 2015;34:2426-36.
3. MacDonald D, Lachance S, Larratt L. A Canadian perspective on the treatment of unfit patients with chronic lymphocytic leukemia. *New Evid Oncol* 2013;19:118-35.
4. Owen C, Bence-Bruckler I, Chamaki I, Toze C, Assaily W, Christofides A et coll. A Canadian perspective on the first-line treatment of chronic lymphocytic leukemia. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2015;15:303-13.
5. Dreger P, Schetelig J, Andersen N, Corradini P, van Gelder M, Gribben J et coll. Managing high-risk CLL during transition to a new treatment era: stem cell transplantation or novel agents? *Blood* 2014;124:3841-9.
6. Strefford JC. The genomic landscape of chronic lymphocytic leukemia: biological implications and clinical implications. *Br J Haematol* 2015;169:14-31.
7. Hallek M. Chronic lymphocytic leukemia: 2015 update on diagnosis, risk stratification, and treatment. *Am J Hematol* 2015;90:447-60.
8. Shanafelt T. Treatment of older patients with chronic lymphocytic leukemia: key questions and current answers. *Hematol Am Soc Hematol Educ Prog* 2013;2013:158-67.
9. Delgado J, Baumann T, Santacruz R, Montserrat E. New treatment options for chronic lymphocytic leukemia. *Expert Opin Pharmacother* 2014;15:823-32.
10. O'Brien SM, Furman RR, Byrd JC. Unmet needs in the treatment of chronic lymphocytic leukemia: integrating a targeted approach. *Clin Adv Hematol Oncol* 2014;12:2-15.
11. O'Brien SM. Treatment of chronic lymphocytic leukemia, where are we heading? *Hematol Oncol* 2015;33:46-9.
12. San Miguel JF, Kantarjian HM. Improved understanding of disease biology and treatment. *Nat Rev Clin Oncol* 2015;12:71-2.
13. Jones JA, Byrd JC. How will B-cell-receptor-targeted therapies change the future CLL therapy? *Blood* 2014;123:1455-60.
14. Siddiqi T, Rosen ST. Novel biologic agents for non-Hodgkin lymphoma and chronic lymphocytic leukemia – Part 1: monoclonal antibodies. *Oncology (Williston Park)* 2015;29:198-203.
15. Siddiqi T, Rosen ST. Novel biologic agents for non-Hodgkin lymphoma and chronic lymphocytic leukemia – Part 2: adoptive cellular immunotherapy, small-molecule inhibitors, and immunomodulation. *Oncology (Williston Park)* 2015;29:299-308.
16. Hoy SM. Bendamustine: A review of its use in the management of chronic lymphocytic leukaemia, rituximab-refractory indolent non-Hodgkin's lymphoma and multiple myeloma. *Drugs* 2012;72:1929-50.
17. Koolwine J, Crosbie T, Gazzé G, Turner R, Wiernikowski J, Assaily W. A Canadian perspective on the safe administration of bendamustine and the prevention of adverse events. *Curr Oncol* 2014;21:35-42.
18. Van der Jagt R, Laneuville P, MacDonald D, Stewart D, Christofides A, Sehn LH. A Canadian perspective on bendamustine for the treatment of chronic lymphocytic leukemia and non-Hodgkin lymphoma. *Curr Oncol* 2012;19:160-8.
19. Chang JE, Kahl BS. Bendamustine for the treatment of chronic lymphocytic leukemia. *Expert Opin Pharmacother* 2012;13:1495-505.
20. Knauf WU, Lissichkov T, Aldaoud A, Loscertales J, Herbrecht R, Juliusson G et coll. Phase III randomized study of bendamustine compared with chlorambucil in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2009;27:4378-84.
21. Knauf WU, Lissichkov T, Aldaoud A, Liberati AM, Loscertales J, Herbrecht R et coll. Bendamustine compared with chlorambucil in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia: updated results of a randomized phase III trial. *Br J Haematol* 2012;159:67-77.
22. Eichhorst B, Fink AM, Busch R, Kovacs G, Maurer C, Lange E et coll. Frontline chemoimmunotherapy with fludarabine (F), cyclophosphamide (C), and rituximab (R) (FCR) shows superior efficacy in comparison to bendamustine (B) and rituximab (BR) in previously untreated and physically fit patients (PTS) with advanced chronic lymphocytic leukemia (CLL): final analysis on an international, randomized study of the German CLL study group (GCLLSG) (CLL10 study). *ASH 2014 Abstract*. *Blood* 2014;(21).
23. Roche Canada. Monographie : Gazyva. [en ligne] http://www.rochecanada.com/content/dam/roche_canada/fr_CA/documents/Research/ClinicalTrialsForms/Products/ConsumerInformation/MonographsandPublicAdvisories/Gazyva/Gazyva_PM_F.pdf (site visité le 10 décembre 2015).
24. Owen C, Stewart DA. Obinutuzumab for the treatment of lymphoproliferative disorders. *Expert Opin Biol Ther* 2012;12:343-51.
25. Burger JA. Obinutuzumab: the more the merrier? *Blood* 2015;127:6-8.
26. Shah A. Obinutuzumab: a novel anti-CD20 monoclonal antibody for previously untreated chronic lymphocytic leukemia. *Ann Pharmacother* 2014;48:1356-61.
27. Goede V, Fischer K, Busch R, Engelke A, Eichhorst B, Wendtner CM et coll. Obinutuzumab plus chlorambucil in patients with CLL and coexisting conditions. *N Engl J Med* 2014;370:1101-10.
28. Novartis Pharmaceuticals Canada Inc. Monographie de produit : Arzerra. Dorval, Québec. Août 2015
29. Hillmen P, Robak T, Janssens A, Babu K G, Kloczko J, Grosicki S et coll. Chlorambucil plus ofatumumab versus chlorambucil alone in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukaemia (COMPLEMENT 1): a randomised, multicentre, open-label phase 3 trial. *Lancet* 2015;385:1873-83.
30. BC Cancer Agency. Drug name: ofatumumab. [en ligne] http://www.bccancer.bc.ca/drug-database-site/Drug%20Index/OfatumumabIN_TERIM_monograph_1May2012_formatted.pdf (site visité le 20 décembre 2015).
31. Janssen. Autorisation avec conditions de Imbruvica (ibrutinib) pour le traitement du lymphome à cellules du manteau en rechute ou réfractaire. [en ligne] http://hc-sc.gc.ca/dhpmps/prodpharma/notices-avis/conditions/imbruvica_dhcp1_lapds_179136-fra.php (site visité le 10 décembre 2015).
32. Byrd JC, Brown JR, O'Brien S, Barrientos JC, Kay NE, Reddy NM et coll. Ibrutinib versus ofatumumab in previously treated chronic lymphoid leukemia. *New Engl J Med* 2014;371:213-23.
33. Burger JA, Tedeschi A, Barr PM, Robak T, Owen C, Ghia P et coll. Ibrutinib as initial therapy for patients with chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 2015;373:2425-37.
34. BC Cancer Agency. For the patient: Ibrutinib. [en ligne] http://www.bccancer.bc.ca/drug-database-site/Drug%20Index/Ibrutinib_handout_1Dec2015.pdf (site visité le 20 décembre 2015).
35. Dana-Farber Cancer Institute Patient Education Committee. Ibrutinib (Imbruvica). [en ligne] <http://www.dana-farber.org/uploadedFiles/Library/health-library/medications/Ibrutinib-Imbruvica.pdf> (site visité le 20 décembre 2015).
36. BC Cancer Agency. Ibrutinib (monograph). [en ligne] http://www.bccancer.bc.ca/drug-database-site/Drug%20Index/Ibrutinib_mono_graph_1Dec2015.pdf (site visité le 20 décembre 2015).
37. Janssen. Product monograph including patient medication information: Imbruvica [en ligne] https://www.janssen.com/canada/sites/www_janssen_com_canada/files/product/pdf/imbo9142015cpm_nc_185130.pdf (site visité le 25 janvier 2016).
38. Bhatt V, Alejandro L, Michael A, Ganetsky A. The promising impact of Ibrutinib, a Bruton's tyrosine kinase inhibitor, for the management of lymphoid malignancies. *Pharmacotherapy* 2014;34:303-14.
39. Shah A, Mangaonkar A. Idelalisib: a novel PI3K δ inhibitor for chronic lymphocytic leukemia. *Ann Pharmacother* 2015;49:1162-70.
40. Furman RR, Sharman JP, Coutre SE, Cheson BD, Pagel JM, Hillmen P et coll. Idelalisib and rituximab in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 2014;370:997-1007.
41. Coutre SE, Barrientos JC, Brown JR, de Vos S, Furman RR, Keating MJ et coll. Management of adverse events associated with idelalisib treatment: expert panel opinion. *Leuk Lymphoma* 2015;56:2779-86.
42. Gilead. Monographie de produit : Zydelig^{MD} [en ligne] http://www.gilead.ca/pdf/ca/zydelig_pm_french.pdf (site visité le 8 octobre 2016).
43. Duran I, Goebell PJ, Papazisis K, Ravaud A, Weichhart T, Rodriguez-Portal JA et coll. Drug-induced pneumonitis in cancer patients treated with mTOR inhibitors: management and insights into possible mechanisms. *Expert Opin Drug Saf* 2014;13:361-372.
44. Stigenbauer S, Furman RR, Zent CS. Management of chronic lymphocytic leukemia. *ASCO Meeting Library. Educational Book* 2015. [en ligne] <http://meetinglibrary.asco.org/content/115000164-156> (site visité le 25 janvier 2016).
45. Chanan-Khan A, Cramer P, Demirkhan F, Fraser G, Silva RS, Grosicki S et coll. Ibrutinib combined with bendamustine and rituximab compared with placebo, bendamustine, and rituximab for previously treated chronic lymphocytic leukaemia or small lymphocytic lymphoma (HELIOS): a randomised, double-blind, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2016;17:200-11.

Abstract

Objective: In the past few years, a number of new drugs have been shown to be effective in the treatment of chronic lymphocytic leukemia. The objective of this article is to review the pivotal studies evaluating these drugs, to discuss their safety profiles and the management of their adverse effects, and to discuss the role of these new drugs in the therapeutic arsenal for chronic lymphocytic leukemia.

Data sources and study selection: A review of the literature from 2009 to 2015 was conducted to identify the phase III studies evaluating bendamustine, ibrutinib, idelalisib, ofatumumab and obinutuzumab in chronic lymphocytic leukemia.

Topic review: Bendamustine as monotherapy or in combination with rituximab has proven to be an attractive first-line treatment option in elderly patients with comorbidities in whom the combination fludarabine/cyclophosphamide/rituximab is not an option. Obinutuzumab combined with chlorambucil has been shown to provide a benefit in terms of progression-free survival when compared with rituximab and chlorambucil in patients with significant comorbidities. Ofatumumab combined with chlorambucil has not been shown to be superior in terms of overall survival when compared with chlorambucil alone. Ibrutinib was superior to ofatumumab or chlorambucil and should be considered a first-line option in patients with a 17p deletion. Idelalisib combined with rituximab was superior to rituximab alone, but it has a significant toxicity profile.

Conclusion: The advent of these innovative drugs offers new treatment options for chronic lymphocytic leukemia, especially in older, fragile patients and in those with a 17p deletion.

Keywords: Bendamustine, chronic lymphocytic leukemia, ibrutinib, idelalisib, obinutuzumab, ofatumumab

Traitement d'une tumeur de Wilms réfractaire chez l'adulte

Marie Vincent-Tremblay^{1,2,3}, Pharm.D., M.Sc., Hugo Schérer^{1,4,5}, Pharm.D., M.Sc.

¹Candidat à la maîtrise en pharmacothérapie avancée au moment de la rédaction, Faculté de pharmacie, Université de Montréal, Montréal (Québec) Canada;

²Résidente au moment de la rédaction, Hôpital Maisonneuve-Rosemont, Montréal (Québec) Canada;

³Pharmacienne, Hôpital régional de Saint-Jérôme, Saint-Jérôme (Québec) Canada;

⁴Résident au moment de la rédaction, Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine, Montréal (Québec) Canada;

⁵Pharmacien, Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine, Montréal (Québec) Canada

Reçu le 24 août 2015; Accepté après révision par les pairs le 6 juillet 2016

Résumé

Objectif : Décrire un cas clinique de tumeur de Wilms métastatique réfractaire aux traitements chez l'adulte et discuter des choix de traitements répertoriés dans la documentation scientifique.

Résumé du cas : Une patiente de 28 ans est atteinte d'un néphroblastome oligométastatique d'histologie favorable. Elle a reçu ce diagnostic à l'âge de 27 ans et a d'abord subi une néphrectomie complète droite. Elle a ensuite reçu un traitement selon deux protocoles du *Children's Oncology Group*, dont un sous étude, et a également reçu plusieurs traitements de radiothérapie. Elle a une tumeur réfractaire et entame une troisième ligne de chimiothérapie.

Discussion : Les études répertoriées dans la documentation scientifique sont majoritairement effectuées chez la population pédiatrique. Peu d'études portent sur les cas de récurrence. De plus, les résultats des études sont difficilement comparables. La survie à quatre ans après le traitement d'une tumeur réfractaire varie en 48 et 64 % selon les données pédiatriques. Il est également possible d'avoir recours à une chimiothérapie d'induction couplée à une autogreffe de cellules souches, avec une survie globale à quatre ans rapportée variant entre 48 à 60 %.

Conclusion : Les choix thérapeutiques pour cette patiente ayant une tumeur de Wilms réfractaire sont limités et peu étudiés. Le choix s'est arrêté sur une chimiothérapie de troisième ligne, à laquelle la patiente a bien répondu. La réponse sera consolidée avec une autogreffe de cellules souches. De nouvelles études sur le traitement de la tumeur de Wilms, incluant notamment des patients adultes, doivent être encouragées.

Mots clés : Adulte, gestion de la maladie, maladie récurrente, néphroblastome, stade IV, thérapie médicamenteuse, Wilms

Introduction

Nous présentons le cas d'une patiente de 28 ans ayant une tumeur de Wilms réfractaire à deux traitements de chimiothérapie. La tumeur de Wilms, ou néphroblastome, représente environ 5 % des cancers rénaux dans la population et touche principalement les enfants¹. Ce cancer représente 95 % des tumeurs rénales des enfants de moins de 15 ans². Le pic d'incidence de la tumeur de Wilms survient à l'âge de deux à trois ans, et environ 75 % des cas surviennent avant l'âge de cinq ans². L'incidence de la maladie diminue considérablement avec l'âge, et au moins 93 à 97 % des cas surviennent avant l'âge de 15 ans^{2,4}. L'incidence chez les personnes de plus de 15 ans n'est pas précise, âge à partir duquel les patients sont considérés comme des adultes pour le traitement de cette maladie. En Europe, la tumeur de Wilms représenterait 0,19 % des tumeurs rénales de la population adulte, avec des cas rapportés chez des patients âgés de 15 à 99 ans⁴. L'incidence globale pour les plus de 15 ans a été estimée à 0,19 cas par million par année et

est décroissante avec l'âge, avec des taux respectifs de 0,4, de 0,29 et de 0,15 nouveaux cas par million par année respectivement pour les 15 à 19 ans, pour les 20 à 24 ans, et pour les plus de 25 ans^{2,4}.

L'intérêt du cas présenté ici est qu'il s'agit d'une maladie qui survient rarement à l'âge adulte et dont le pronostic et l'efficacité des traitements sont mal décrits pour cette population. De plus, la méconnaissance de la tumeur de Wilms par les cliniciens traitant la population adulte peut potentiellement retarder la mise en place d'un traitement approprié et affecter la survie globale des patients⁵.

Description du cas

Il s'agit d'une patiente de 28 ans ayant reçu un diagnostic de néphroblastome de stade IV avec histologie favorable à l'âge de 27 ans. La patiente avait à l'origine consulté le service des urgences pour des douleurs abdominales. La tomographie axiale a permis de mettre en évidence une masse envahissante

dans le rein droit. Les examens supplémentaires ont révélé une dissémination péritonéale, une atteinte ganglionnaire abdominale, ainsi que des métastases hépatiques et pulmonaires. Une néphrectomie droite a été pratiquée rapidement après la pose du diagnostic. Les antécédents médicaux de la patiente sont les suivants : kyste dermoïde à l'ovaire gauche à l'âge de 18 ans; lésion précancéreuse du col utérin traitée par azote à l'âge de 24 ans; appendicite à l'âge de 25 ans. En ce qui concerne les antécédents familiaux, la mère de la patiente signale un cancer du col de l'utérus à l'âge de 40 ans et le père un antécédent de tuberculose. La patiente est allergique à la mépéridine. On note également un antécédent de tabagisme de 2,5 paquets-années cessé il y a 10 ans, une utilisation de marijuana cessée il y a un an, et une consommation occasionnelle d'alcool.

Le protocole vincristine, dactinomycine et doxorubicine (DD-4A) du *Children's Oncology Group* (COG), utilisé en adjuvant en première ligne de traitement, a été entamé trois mois après le diagnostic. La patiente a également reçu une radiothérapie panabdominale (21 Gray [Gy] en 14 fractions) et panhépatique (19,88 Gy en 14 fractions). Aucune chirurgie des métastases n'a été pratiquée. Les doses de dactinomycine et de doxorubicine ont été réduites de 50 % durant la radiothérapie, ce qui est une pratique usuelle. Après une neutropénie (leucocytes : $2,3 \times 10^9/l$, neutrophiles : $0,6 \times 10^9/l$), la patiente a reçu une prophylaxie secondaire par filgrastim. Les résultats des autres épreuves de laboratoire étaient sans particularité.

Au cinquième mois, soit après trois mois de traitement avec le protocole DD-4A, la tomographie axiale de contrôle a montré une progression des masses pulmonaires. Devant cette évolution, le DD-4A est cessé et une radiothérapie des plages pulmonaires bilatérales à une dose de 12 Gy en huit fractions est administrée le mois suivant. Un examen de contrôle ainsi qu'une biopsie au sixième mois ont mis en évidence une progression de la maladie sous forme d'adénopathies cervicales gauches. Au septième mois, le régime cyclophosphamide, étoposide, dactinomycine et doxorubicine (régime M) du COG est entamé. La vincristine, qui fait partie de ce protocole, n'est pas administrée à la patiente en raison de son antécédent de neutropénie et des neuropathies persistantes rapportées par la patiente avec le protocole DD-4A. De plus, 75 % des doses de cyclophosphamide et d'étoposide ont été administrées aux semaines 10 et 19 étant donné la légère élévation des taux d'enzymes hépatiques (AST : 85 U/l, ALT : 91 U/l, bilirubine totale : $6 \mu\text{mol/L}$). Les résultats des autres épreuves de laboratoire étaient sans particularité.

Au 11^e mois, le régime M est cessé, car l'imagerie révèle une progression des adénopathies cervicales avec des métastases supra-claviculaires gauches ainsi qu'une progression des lésions. Au 12^e mois, la patiente reçoit une radiothérapie au niveau supra-claviculaire gauche à une dose de 40 Gy en 20 fractions. La patiente a également commencé une radiothérapie paravertébrale thoracique droite. Toutefois, le traitement a été cessé après 30 Gy en 15 fractions en raison de la progression de plusieurs nodules pulmonaires. Au 13^e mois, la patiente commence une chimiothérapie par ifosfamide, étoposide et carboplatine (ICE) avec possibilité d'autogreffe de moelle osseuse. Au moment d'écrire ces lignes, la patiente avait terminé quatre cycles

du protocole ICE et une tomographie axiale montrait une diminution importante de la taille des quatre adénopathies supra-claviculaires gauches et une amélioration importante avec régression quasi complète des lésions métastatiques pulmonaires et des adénomégalies médiastinales, sans signe de récurrence locale.

Analyse

Physiopathologie

La tumeur de Wilms est une néoplasie maligne du rein, associée chez l'enfant à plusieurs syndromes génétiques^{6,7}. La tumeur se distingue selon l'histologie (favorable ou défavorable [anaplasie]), et le stade (cinq stades, selon l'étendue de la tumeur; voir tableau I). Au moment du diagnostic, 60 à 70 % des tumeurs sont localisées (stade I ou II) tandis que 5 % sont bilatérales (stade V)⁸. De façon générale, jusqu'à 35 % des patients présentent une maladie à un stade avancé (stade III ou IV) et jusqu'à 10 % de tous les patients ont des métastases (stade IV) au moment du diagnostic^{8,9}. Les adultes semblent présenter dans une plus grande proportion une maladie avancée, 43 à 66 % des patients adultes ayant une maladie de stade III ou IV au moment du diagnostic, incluant environ 16 à 33 % des adultes présentant une maladie métastatique^{4,5,10,11}. Environ 80 % des patients ayant une maladie de stade IV présentent des métastases de type pulmonaire¹². Des métastases dans les ganglions lymphatiques et le foie sont également possibles⁸.

Le taux de survie globale à cinq ans pour les enfants de moins de 15 ans atteints d'une tumeur de Wilms est de 92 % avec les traitements actuels². Les principaux facteurs de risque reconnus en matière de pronostic sont l'histologie et le stade de la tumeur¹². Les taux de survie à 10 ans vont de 81 % (stade IV) à 96 % (stade I) pour les tumeurs à histologie favorable, et de 18 % (stade IV) à 82 % (stade I) pour les tumeurs à histologie défavorable¹². Plus récemment, de nouveaux facteurs de risque (âge, poids de la tumeur, état des chromosomes 1p et 16q) ont été identifiés comme étant des facteurs de mauvais pronostic¹²⁻¹⁴. Le pronostic semble toutefois moins favorable pour la population adulte. Deux études épidémiologiques ont répertorié 152 cas en Amérique du Nord entre 1973 et 2007 et 143 cas en Europe entre 1983 et 1994^{3,4}. Basée sur ces données limitées, la survie globale à cinq ans pour les personnes de plus de 15 ans était de 69 % en Amérique du Nord et de 47,3 % en Europe^{3,4}. Un taux de survie à cinq ans deux fois plus élevé pour les femmes que pour les hommes a été observé en Europe (61 contre 32 %), ce qui n'est pas observé chez les enfants⁴. À l'inverse, la survie des patients adultes participant à des protocoles cliniques était comparable à celle des enfants. Des survies globales à cinq ans d'environ 83 % ont été observées à la fois pour les patients adultes inclus dans les études de la *National Wilms Tumor Study* (NWTS) que pour les patients adultes des études de la Société Internationale d'Oncologie Pédiatrique (SIOP), et la survie selon le stade des patients adultes était comparable à celle observée en pédiatrie^{10,11}. Plusieurs facteurs peuvent expliquer le moins bon pronostic observé pour la population adulte dans des études populationnelles^{4,10,11}. D'abord, les patients plus âgés tolèrent moins les effets indésirables de la chimiothérapie. Ceci peut entraîner des diminutions de doses, des retards dans les traitements ou des modifications

Tableau I. Stades de la tumeur de Wilms, selon le Children's Oncology Group^{8,12,13}

Stade	Définition
Stade I (maladie localisée)	Tumeur limitée au rein, sans pénétration de la capsule rénale, sans envahissement des vaisseaux du sinus rénal ou des ganglions, et sans rupture ni biopsie de la tumeur avant la chirurgie. ET Tumeur complètement réséquée, avec marges chirurgicales négatives.
Stade II (maladie localisée)	Tumeur limitée au rein, avec pénétration dans la capsule rénale, et/ou envahissement des vaisseaux du sinus rénal. ET Tumeur complètement réséquée, avec marges chirurgicales négatives.
Stade III (propagation régionale)	Tumeur propagée au-delà du rein, mais confinée à l'abdomen. La tumeur n'a pas pu être complètement réséquée par chirurgie. Un ou plusieurs des éléments suivants sont présents : <ul style="list-style-type: none"> • Un ou plusieurs ganglions régionaux positifs • Envahissement du péritoine • Envahissement de structures vitales voisines empêchant la résection complète • Marges chirurgicales positives • Déversement durant ou rupture avant la chirurgie • La tumeur a dû être enlevée en plus d'un morceau
Stade IV (maladie métastatique)	Présence de métastases hémotogènes (poumon, foie, os, cerveau) ou dans des ganglions au-delà de l'abdomen et du bassin
Stade V (maladie bilatérale)	Tumeur bilatérale

du protocole. Ensuite, les oncologues non pédiatriques sont très rarement confrontés à cette maladie, et il n'existe pas de protocole thérapeutique pour les adultes. Cela peut entraîner un délai dans la mise en place d'un schéma thérapeutique approprié ou encore un moins bon respect des protocoles existants^{4,5,15}. De plus, une étude génomique semble indiquer que les tumeurs de Wilms chez l'adulte représentent une entité biologique distincte de celles observées en pédiatrie¹⁶. Par contre, ces différences au niveau biologique des tumeurs pédiatriques et adultes ne semblent pas expliquer le moins bon pronostic observé chez les adultes¹⁷.

Environ 15 à 20 % des patients ayant une tumeur à histologie favorable auront une récurrence après un traitement de première ligne. Ce taux passe à 50 % pour les patients ayant une tumeur à histologie défavorable¹². Les récurrences affectent généralement le poumon (60 % des cas) ou l'abdomen (30 % des cas). Plus rarement elles affectent les os ou le cerveau¹². La plupart des récurrences surviennent tôt, dans les deux ans suivant le diagnostic¹². Le taux de survie globale après une rechute est d'environ 60 % lorsque l'histologie est favorable, mais il est beaucoup plus faible lorsque la tumeur est d'histologie défavorable¹². Il existe peu de données concernant les récurrences chez l'adulte. Une série de cas effectuée dans un centre italien décrit neuf récurrences sur un total de 17 patients adultes; au moment de la publication, six des neuf patients présentant une récurrence étaient décédés, les trois autres étaient en rémission complète⁵. Une autre série de cas rapporte trois cas de récurrence survenant entre six et 30 mois après que les patients aient obtenu une réponse complète au traitement¹⁸.

Traitement

Nous allons ici aborder le traitement de la tumeur de Wilms d'histologie favorable. Nous commencerons d'abord brièvement par la chirurgie et la radiothérapie. Nous

aborderons ensuite la chimiothérapie, en mentionnant le traitement initial ainsi que les traitements des récurrences, notamment la chimiothérapie à haute dose avec autogreffe de cellules souches.

Chirurgie

Il existe deux écoles de pensée concernant la chirurgie. La première est celle du *National Wilms Tumor Study Group* (NWTSG) et du COG. Ces experts suggèrent l'ablation du rein cancéreux et des structures environnantes atteintes avant le début de la chimiothérapie^{7,9,19}. Selon eux, cette méthode a le principal avantage de pouvoir déterminer avec certitude le stade et l'histologie du cancer avant le début des traitements⁷. La deuxième école de pensée est celle de la SIOP. Cette société préconise une chimiothérapie néo-adjuvante dans le but de diminuer la taille et le stade de la tumeur et en faciliter ainsi la résection^{7,19}. Une telle approche permettrait également d'évaluer la réponse du cancer à la chimiothérapie. Les critiques de cette méthode considèrent que la chimiothérapie néo-adjuvante peut modifier l'histologie et le stade de la tumeur, entraînant ainsi un risque que le patient soit sous-traité par la suite⁷.

En ce qui concerne la chirurgie lors des récurrences, les données probantes sont moins nombreuses et la conduite à suivre moins claire²⁰. L'étude de Fuchs et coll. a démontré qu'une résection complète des récurrences hépatiques peut améliorer la survie²¹. Lorsque les récurrences sont pulmonaires, Green et coll. suggèrent le recours à la radiothérapie et à la chimiothérapie, puisque la résection complète des métastases pulmonaires ne semble pas améliorer la survie²².

Radiothérapie

En pédiatrie, la radiothérapie de la tumeur ou de l'abdomen dans son ensemble est recommandée pour les patients

présentant une tumeur de stade III ou IV²³. Pour les tumeurs de stade IV, la radiothérapie est recommandée pour traiter les métastases, notamment pulmonaires²³. La radiothérapie commence généralement dans les 10 à 14 jours après la chirurgie, et la dose varie en fonction du site irradié. Le protocole de recherche AREN0533 du COG, actuellement en cours, tente de déterminer s'il est adéquat d'évaluer la réponse des patients après six semaines de chimiothérapie avant de débiter la radiothérapie pulmonaire, lorsque les patients ont des métastases uniquement pulmonaires^{12,13,24,25}. En cas de récurrence, une radiothérapie du site de récurrence est recommandée, sauf pour les récurrences hépatiques, pour lesquelles la résection est généralement le premier traitement²⁰.

Chimiothérapie

À l'heure actuelle, la norme de pratique en Amérique repose sur les résultats des études du NWTSG, qui incluent principalement des patients pédiatriques¹⁹. Le traitement varie selon l'histologie et le stade de la tumeur (tableau II). Des protocoles de recherche du COG actuellement en cours évaluent une approche différente selon les nouveaux facteurs de risque mis en évidence dans la cinquième étude du NWTSG (NWTSG-5)^{12-14,24-26}. Tous les schémas thérapeutiques sont présentés en détail dans le tableau II.

Traitement initial

Pour les patients atteints d'une tumeur de Wilms d'histologie favorable de stade I ou II, le schéma thérapeutique de vincristine et de dactinomycine (EE-4A), sans radiothérapie concomitante, est le traitement de référence selon les études du NWTSG^{13,19}. Les études actuelles du COG tentent de déterminer si l'utilisation du protocole DD-4A comme traitement adjuvant pourrait s'avérer avantageux pour les patients ayant une maladie de stade I ou II et des mutations génétiques défavorables²⁶. Pour les tumeurs de Wilms d'histologie favorable de stade III ou IV, le schéma thérapeutique DD-4A est le traitement de référence utilisé avec une radiothérapie concomitante de l'abdomen (et des métastases s'il y a lieu)^{13,19,27}. À l'heure actuelle, les études du COG tentent d'évaluer s'il est préférable d'utiliser un nouveau protocole, le régime M, pour les patients ayant une tumeur de stade III ou IV ainsi que des mutations génétiques défavorables²⁵.

Traitements des récurrences

Il existe quatre schémas thérapeutiques différents étudiés pour le traitement des récurrences de tumeurs de Wilms, à savoir le régime M, le ICE, le stratum C et l'autogreffe de cellules souches. Le régime M, d'une durée de 31 semaines, consiste en une intensification du régime DD-4A par ajout de cyclophosphamide et d'étoposide pour les patients présentant une tumeur d'histologie favorable de stade III ou IV et ayant fait preuve d'une réponse incomplète après six semaines de DD-4A^{12,13,24,25}. Aucune donnée d'efficacité n'existe actuellement pour ce protocole. En effet, il est utilisé pour la première fois dans l'étude AREN0533 du COG, dont les résultats ne sont pas encore publiés²⁵.

Le protocole ICE repose sur les résultats de l'étude d'Abu-Ghosh et coll. en 2002. Il consiste en l'administration d'un total de quatre cycles de 21 jours d'ifosfamide sur cinq jours, de carboplatine sur deux jours et d'étoposide sur cinq jours²⁸.

L'étude portait sur 11 patients âgés de 13 mois à 16 ans et les stades de la maladie étaient les suivants : stade I, deux patients; stade II, un patient; stade III, quatre patients; stade IV, trois patients; stade V, un patient. Des 11 patients, trois ont obtenu une rémission complète et six une rémission partielle. Après un suivi médian de 4,28 ans, sept patients étaient toujours en vie. À trois ans, la survie sans progression et la survie globale étaient d'environ 63,6 %²⁸.

L'étude NWTSG-5 a évalué le protocole cyclophosphamide, étoposide, carboplatine (stratum C) pour les enfants qui présentaient une récurrence ou une progression de la maladie²⁹. L'analyse de l'étude portait sur 60 patients de moins de 16 ans ayant reçu ce schéma thérapeutique, dont 56 ayant une tumeur d'histologie favorable, et ayant une maladie de stade II (un patient), de stade III (39 patients) ou de stade IV (20 patients). À quatre ans, la survie sans progression était de 42,3 % et la survie globale était de 48,0 %²⁹.

Chimiothérapie à haute dose avec autogreffe de cellules souches

Les traitements d'induction par chimiothérapie à haute dose avec autogreffe de cellules souches comprennent les protocoles ICE et MEC (melphalan, étoposide carboplatine). Ces protocoles visent la rémission du patient, et l'autogreffe est nécessaire pour éviter le décès du patient à la suite des très hautes doses de chimiothérapie myélotoxique. Le protocole ICE avec autogreffe repose sur les résultats de l'étude de Spreafico et coll., qui incluait 20 enfants dont 15 ayant reçu le ICE à haute dose suivi d'une autogreffe de cellules souches³⁰. Après un suivi médian de 25 mois, 13 patients étaient en vie, dont 12 en rémission³⁰. À trois ans, la probabilité de survie sans progression était d'environ 56 % et la probabilité de survie globale était d'environ 55 %³⁰. Le protocole MEC repose quant à lui sur deux études. Pein et coll. ont rapporté une survie sans progression de 50 % et une survie globale de 60 % à trois ans³¹. Kremens et coll. ont obtenu des résultats similaires, avec une survie sans progression de 48,2 % et une survie globale de 60,9 % après un suivi médian de 58 mois³². Enfin, il existe un cas rapporté d'un patient de 22 ans atteint d'une tumeur de Wilms ayant récidivé après un traitement selon les protocoles ICE et MEC. Ce patient a reçu un nouveau schéma thérapeutique constitué de topotécan à haute dose, de melphalan et de cyclophosphamide, ce qui montre la faisabilité d'un tel schéma³³.

Discussion

La patiente du cas a reçu un diagnostic de tumeur de Wilms de stade IV et d'histologie favorable. Une néphrectomie totale droite a été pratiquée, conformément aux recommandations du NWTSG et du COG^{7,9,19}. La chimiothérapie adjuvante suivait le protocole DD-4A du COG. Durant la radiothérapie panabdominale et panhépatique, les doses de chimiothérapie ont été réduites de 50 % conformément au protocole DD-4A^{13,34}. Selon les données probantes, la patiente aurait également dû recevoir une radiothérapie du poumon en raison des métastases pulmonaires²². Or, celle-ci a démarré à la suite de l'évolution des lésions pulmonaires, après 13 semaines sous DD-4A. Ensuite, le régime M est tenté en deuxième ligne. Cependant, ce choix peut être questionnable, puisque les résultats de l'étude AREN0533 ne sont pas encore

Tableau II. Description des différents protocoles de chimiothérapie^{12,13,19,24-27,31,32,34}

Protocole	Médicaments	Durée
EE-4A	Vincristine 1,5 mg/m ² /dose en IV (maximum 2 mg), J1 aux semaines 1 à 10 Vincristine 2 mg/m ² /dose en IV (maximum 2 mg), J1 aux semaines 12, 15 et 18 Dactinomycine 1,35 mg/m ² /dose en IV (maximum 2,3 mg), J1 aux semaines 0, 3, 6, 9, 12, 15, 18	19 semaines (pas de cycles)
DD-4A	Vincristine 1,5 mg/m ² /dose en IV (maximum 2 mg), J1 aux semaines 1 à 10 Vincristine 2 mg/m ² /dose en IV (maximum 2 mg), J1 aux semaines 12, 15, 18, 21 et 24 Dactinomycine 1,35 mg/m ² /dose en IV (maximum 2,3 mg), J1 aux semaines 0, 6, 12, 18 et 24 Doxorubicine 45 mg/m ² /dose en IV, J1 aux semaines 3 et 9 Doxorubicine 30 mg/m ² /dose en IV, J1 aux semaines 15 et 21	25 semaines (pas de cycles)
Régime M (à l'étude)	Après les semaines 1 à 6 du DD-4A : Vincristine 1,5 mg/m ² /dose en IV (maximum 2 mg), J1 aux semaines 8, 9, 11 et 12 Vincristine 2 mg/m ² /dose en IV (maximum 2 mg), J1 aux semaines 13, 16, 22, 28 et 31 Dactinomycine 0,02 mg/kg/dose en IV (maximum 2,3 mg), J1 aux semaines 13, 16, 22, 28 et 31 Doxorubicine 30 mg/m ² /dose en IV, J1 aux semaines 13, 16, 22, 28 et 31 Cyclophosphamide 440 mg/m ² /dose en IV, J1-5 aux semaines 7, 10, 19 et 25 Étoposide 100 mg/m ² /dose en IV, J1-5 aux semaines 7, 10, 19 et 25	31 semaines (pas de cycles)
ICE	Ifosfamide 1 800 mg/m ² /dose en IV, J1-5 Carboplatine 400 mg/m ² /dose en IV, J1-2 Étoposide 100 mg/m ² /dose en IV, J1-5	4 cycles de 21 jours
Stratum C	Cycles 1 et 2 : Cyclophosphamide 14,7 mg/kg/dose en IV, J1-5 Étoposide 3,3 mg/kg/dose en IV, J1-5 Cycles 3 et 4 : Carboplatine 16,7 mg/kg/dose en IV, J1-2 Étoposide 3,3 mg/kg/dose en IV, J1-3	4 cycles de 21 jours
MEC	Melphalan 180 mg/m ² /dose en IV, J1 Étoposide 200 mg/m ² /dose en IV, J1-5 Carboplatine ASC 4/J en IV, J1-5	Pas de cycle Infusion du greffon 48 h après le melphalan

Abréviations : ASC : aire sous la courbe; h : heure; IV : intraveineuse; J : jour; kg : kilogramme; m² : mètre carré; mg : milligramme

connus²⁵. En ce qui concerne les autres options de traitement des récurrences, les protocoles ICE ou Stratum C, de même qu'un traitement d'induction suivi d'une autogreffe de cellules souches auraient pu être utilisés. Lors de l'échec au régime M, le choix s'est d'ailleurs arrêté sur le protocole ICE comme traitement de troisième ligne, ce qui représente un choix acceptable étant donné qu'il y a plus de données probantes avec le ICE qu'avec le Stratum C ou l'autogreffe. La survie globale rapportée à trois ans était de 63,6 % dans l'étude d'Abu-Ghosh et coll²⁸. Les résultats obtenus avec le Stratum C semblent moins convaincants, présentant une survie globale de 48,0 % à quatre ans²⁹. Toutefois, ces résultats sont difficilement comparables étant donné que chaque étude portait sur peu de patients, que les populations de patients n'étaient probablement pas comparables d'une étude à l'autre et que ces études n'incluaient pas de groupe comparateur^{28,29}. La survie globale à trois ans associée aux chimiothérapies d'induction avec autogreffe était d'environ 55 à 60 %³⁰⁻³². De nouveau, les études étaient de petite taille, sans groupe comparateur, et les protocoles variaient légèrement d'une étude à l'autre; une variabilité des caractéristiques des sujets est donc possible³⁰⁻³². En résumé, les traitements des récurrences de néphroblastome, bien que difficilement comparables, semblent entraîner des résultats similaires. Les différents choix sont donc justifiables et doivent être considérés en fonction des caractéristiques du patient. Le protocole ICE est toutefois le mieux étudié dans ce contexte.

Dans le cas de notre patiente, sa réponse au protocole ICE a été surprenante. Après quatre cycles, il y a eu une importante amélioration au niveau des adénopathies supra-claviculaires gauches et une régression pratiquement complète des lésions métastatiques pulmonaires et des adénomégalies médiastinales. La patiente est maintenant candidate à l'autogreffe dans le but de consolider la réponse obtenue.

Conclusion

En conclusion, la rareté des cas de néphroblastome chez l'adulte et l'absence de lignes directrices claires font de ces cas des défis de taille pour les cliniciens. Les protocoles pédiatriques actuels semblent appropriés au traitement de l'adulte^{10,11}. Certes, les choix thérapeutiques en cas de maladie réfractaire ou récidivante demeurent limités, et très peu d'études sur le sujet ont été publiées. Pour l'instant, il est donc préférable de donner priorité aux traitements des récurrences pour lesquels des résultats ont été rapportés. La patiente a répondu de manière impressionnante au protocole ICE, alors que la maladie était en progression avec le DD-4A et le régime M. Dernièrement, les études du COG permettaient l'inclusion de patients âgés jusqu'à 29 ans^{25,26}. La participation d'adultes atteints de cancers typiquement pédiatriques à de nouvelles études cliniques doit continuer à être encouragée.

Financement

Aucun financement en relation avec le présent article n'a été déclaré par les auteurs.

Conflits d'intérêts

Tous les auteurs ont rempli et soumis le formulaire de l'ICMJE pour la divulgation de conflits d'intérêts potentiels. Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec le présent article.

Remerciement

Cet article a été réalisé dans le cadre du cours *Communication Scientifique* de la Faculté de pharmacie de l'Université de Montréal. Les auteurs en remercient les responsables, ainsi qu'Olivier Besner-Morin, pharmacien à l'Hôpital Maisonneuve-Rosemont pour avoir relu le manuscrit et donné des commentaires. Une autorisation écrite a été obtenue de ces personnes.

Références

1. BC Cancer Agency. Kidney. [en ligne] <http://www.bccancer.bc.ca/health-info/types-of-cancer/urinary/kidney> (site visité le 18 avril 2015).
2. Bernstein L, Linet M, Smith MA, Olshan AF. Chapter VI Renal tumors. Dans: Ries LAG, Smith MA, Gurney JG, Linet M, Tamra T, Young JL et coll. rédacteurs. *Cancer Incidence and Survival among Children and Adolescents: United States SEER Program 1975–1995*. Bethesda, MD: National Cancer Institute, SEER Program, NIH Pub.No.99-4649; 1999. p. 79-90.
3. Ali AN, Diaz R, Shu HK, Paulino AC, Esiashvili N. A Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) program comparison of adult and pediatric Wilms' tumor. *Cancer* 2012;118:2541-51.
4. Mitry E, Ciccolallo L, Coleman MP, Gatta G, Pritchard-Jones K. Incidence of and survival from Wilms' tumour in adults in Europe: data from the EURO CARE study. *Eur J Cancer* 2006;42:2363-8.
5. Terenziani M, Spreafico F, Collini P, Piva L, Perrotti D, Podda M et coll. Adult Wilms' tumor: a monoinstitutional experience and a review of the literature. *Cancer* 2004;101:289-93.
6. D'Angio GJ. The National Wilms Tumor Study: a 40-year perspective. *Lifetime Data Anal* 2007;13:463-70.
7. Gleason JM, Lorenzo AJ, Bowlin PR, Koyle MA. Innovations in the management of Wilms' tumor. *Ther Adv Urol* 2014;6:165-76.
8. Société Canadienne du Cancer. Stadiification de la tumeur de Wilms. [en ligne] <http://www.cancer.ca/fr-ca/cancer-information/cancer-type/wilms-tumour/staging/?region=qc> (site visité le 19 avril 2015).
9. American Cancer Society. Wilms tumor. [en ligne] <http://www.cancer.org/acs/groups/cid/documents/webcontent/003149.pdf.pdf> (site visité le 18 avril 2015).
10. Kalapurakal JA, Nan B, Norkool P, Coppes M, Perlman E, Beckwith B et coll. Treatment outcomes in adults with favorable histology type Wilms tumor—an update from the National Wilms Tumor Study Group. *Int J Radiat Oncol Bio Phys* 2004;60:1379-84.
11. Reinhard H, Aliani S, Ruebe C, Stockle M, Leuschner I, Graf N. Wilms' tumor in adults: results of the Society of Pediatric Oncology (SIOP) 93-01/Society for Pediatric Oncology and Hematology (GPOH) Study. *J Clin Oncol* 2004;22:4500-6.
12. Davidoff AM. Wilms tumor. *Adv Pediatr* 2012;59:247-67.
13. Gratias EJ, Dome JS. Current and emerging chemotherapy treatment strategies for Wilms' tumor in North America. *Paediatr Drugs* 2008;10:115-24.
14. Grundy PE, Breslow NE, Li S, Perlman E, Beckwith JB, Ritchey ML et coll. Loss of heterozygosity for chromosomes 1p and 16q is an adverse prognostic factor in favorable-histology Wilms' tumor: a report from the National Wilms Tumor Study Group. *J Clin Oncol* 2005;23:7312-21.
15. Seegers H, van den Heuvel-Eibrink MM, Pritchard-Jones K, Coppes MJ, Aitchison M, Bergeron C et coll. Management of adults with Wilms' tumor: recommendations based on international consensus. *Expert Rev Anticancer Ther* 2011;11:1105-13.
16. Karlsson J, Holmquist Mengelbier L, Elving P, Gisselsson Nord D. High-resolution genomic profiling of an adult Wilms' tumor: evidence for a pathogenesis distinct from corresponding pediatric tumors. *Virchows Arch* 2011;459:547-53.
17. Higham C, Gosiengiao YC, Walterhouse DO, Morgan E, Reichel J, Perlman EJ et coll. Wilms tumor outcome and biology in adolescent and young adult patients at Ann and Robert H. Lurie Children's Hospital of Chicago. *J Clin Oncol* 2014;32(suppl. 1):15.
18. Zdrojowy R, Sawicz-Birkowska K, Apoznanski W, Patkowski D, Szydelko T, Pietras K et coll. Adult Wilms' tumour. *Int Urol Nephrol* 2011;43:691-6.
19. BMJ Best Practice. Wilms' tumour treatment approach. [en ligne] <http://bestpractice.bmj.com/best-practice/monograph/934/treatment/step-by-step.html> (site visité le 18 avril 2015; abonnement requis).
20. Sarin YK, Bhatnagar SN. Wilms' tumor—roadmaps of management. *Indian J Pediatr* 2012;79:776-86.
21. Fuchs J, Szavay P, Luithe T, Furtwangler R, Graf N. Surgical implications for liver metastases in nephroblastoma—data from the SIOP/GPOH study. *Surg Oncol* 2008;17:33-40.
22. Green DM, Breslow NE, Li Y, Grundy PE, Shochat SJ, Takashima J et coll. The role of surgical excision in the management of relapsed Wilms' tumor patients with pulmonary metastases: a report from the National Wilms Tumor Study. *J Pediatr Surg* 1991;26:728-33.
23. Kalapurakal JA, Green DM, Haase G, Anderson JR, Dome JS, Grundy PE. Outcomes of children with favorable histology wilms tumor and peritoneal implants treated in National Wilms Tumor Studies 4 and 5. *Int J Radiat Oncol Bio Phys* 2010;77:554-8.
24. National Cancer Institute. Combination chemotherapy with or without radiation therapy in treating young patients with newly diagnosed stage III or stage IV Wilms' tumor. [en ligne] (site visité le 18 avril 2015, site retiré depuis car l'étude ne recrute plus).
25. Children's Oncology Group. AREN0533: Combination chemotherapy with or without radiation therapy in treating young patients with newly diagnosed stage III or stage IV Wilms' tumor (NCT00379340). [en ligne] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00379340> (site visité le 19 avril 2015).
26. Children's Oncology Group. AREN0532: Vincristine, dactinomycin, and doxorubicin with or without radiation therapy or observation only in treating younger patients who are undergoing surgery for newly diagnosed stage I, stage II, or stage III Wilms' tumor (NCT00352534). [en ligne] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00352534> (site visité le 19 avril 2015).
27. Société Canadienne du Cancer. Chimiothérapie de la tumeur de Wilms. [en ligne] <http://www.cancer.ca/fr-ca/cancer-information/cancer-type/wilms-tumour/treatment/chemo-therapy/?region=qc> (site visité le 19 avril 2015).
28. Abu-Ghosh AM. Ifosfamide, carboplatin and etoposide in children with poor-risk relapsed Wilms' tumor: a Children's Cancer Group report. *Ann Oncol* 2002;13:460-9.
29. Malogolowkin K, Cotton CA, Green DM, Breslow NE, Perlman E, Miser J et coll. Treatment of Wilms' tumor relapsing after initial treatment with vincristine, actinomycin D, and doxorubicin. A report from the National Wilms Tumor Study Group. *Pediatr Blood Cancer* 2008;50:236-41.
30. Spreafico F, Bisogno G, Collini P, Jenkner A, Gandola L, D'Angelo P et coll. Treatment of high-risk relapsed Wilms tumor with dose-intensive chemotherapy, marrow-ablative chemotherapy, and autologous hematopoietic stem cell support: experience by the Italian Association of Pediatric Hematology and Oncology. *Pediatr Blood Cancer* 2008;51:23-8.
31. Pein F, Michon J, Valteau-Couanet D, Quintana E, Frappaz D, Vannier JP et coll. High-dose melphalan, etoposide, and carboplatin followed by autologous stem-cell rescue in pediatric high-risk recurrent Wilms' tumor: a French Society of Pediatric Oncology study. *J Clin Oncol* 1998;16:3295-301.
32. Kremens B, Gruhn B, Klingebiel T, Hasan C, Laws HJ, Koscielniak E et coll. High-dose chemotherapy with autologous stem cell rescue in children with nephroblastoma. *Bone Marrow Transpl* 2002;30:893-8.
33. Kosmas C, Daladinos T, Athanasopoulos A, Theotokos E, Tsakonias G, Karabelis A et coll. Double high-dose chemotherapy and stem cell transplantation in adult Wilms' tumor. *Future Oncol* 2010;6:1803-9.
34. National Wilms Tumor Study Group. NWTS-5 Roadmaps. [en ligne] http://www.nwtsg.org/institution/forms/nwts5/NWTS5_Roadmaps.pdf (site visité le 18 avril 2015).

Abstract

Objective: To describe a clinical case of refractory metastatic adult Wilms' tumour and to discuss treatment options.

Case summary: A 28-year-old patient has nephroblastoma with good oligometastatic histology. She was diagnosed at the age of 27 and had a right total nephrectomy. She was then treated with two Children's Oncology Group protocols, one of which was investigational, and also received numerous radiotherapy treatments. She has a refractory tumour and is beginning third-line treatment with chemotherapy.

Discussion: Most of the studies identified in the literature involved a pediatric population. There are few studies involving cases of recurrence. Furthermore, the results of these studies are not readily comparable. According to pediatric data, four-year survival rate after the treatment of a refractory tumour ranges from 48 to 64%. Induction chemotherapy in conjunction with an autologous stem cell transplant can be used, for which an overall four-year survival rate of 48 to 60% has been reported.

Conclusion: The treatment options for this patient with a refractory Wilms' tumour are limited and have been poorly studied. Third-line chemotherapy was chosen, to which the patient responded well. The response will be strengthened with an autologous stem cell transplant. Studies including adult patients, among others, should be encouraged.

Keywords: Adult, disease management, drug therapy, nephroblastoma, recurrent disease, stage IV, Wilms

Prise en charge des divergences relevées au cours de l'utilisation d'un formulaire d'ordonnances présentant des renseignements issus du Dossier Santé Québec

Maude Blanchet^{1,2}, B.Pharm., M.Sc.

¹Pharmacienne, Centre hospitalier universitaire de Québec-Université Laval, Québec (Québec) Canada;

²Professeure de clinique, Faculté de pharmacie, Université Laval, Québec (Québec) Canada

Reçu le 6 juin 2016; Accepté après révision le 25 juillet 2016

Résumé

Objectif : L'objectif principal de ce projet est de décrire la prise en charge des divergences relevées au cours de l'utilisation d'un formulaire de prescription contenant des renseignements issus du Dossier Santé Québec, afin d'en estimer les répercussions cliniques sur la qualité et la sécurité des soins et des services offerts aux patients.

Mise en contexte : Après un premier projet de mise en œuvre du formulaire d'ordonnance à l'Hôtel-Dieu de Québec (Centre hospitalier universitaire de Québec-Université Laval), l'utilisation de ce formulaire a été jugée sans danger dans le contexte des urgences. Toutefois, les délais de prise en charge des divergences relevées entre les données du formulaire et celles du Dossier Santé Québec par les équipes médicales et l'équipe de la pharmacie dans un contexte d'utilisation à plus grande échelle demeuraient un enjeu de sécurité.

Résultat : Ce projet s'est déroulé du 6 au 31 juillet 2015. Les données ont été collectées prospectivement. Au total, 111 patients ont été inclus dans l'analyse de sécurité. Parmi les 108 divergences non intentionnelles relevées, seules des divergences potentiellement non significatives n'ont pas été résolues pour le sous-groupe de patients admis à l'hôpital. Plus de 80 % des divergences non intentionnelles étaient résolues dans les 24 heures suivant l'utilisation du formulaire.

Conclusion : L'utilisation d'un formulaire d'ordonnances initiales présentant des renseignements issus du Dossier Santé Québec semble sans danger dans un contexte d'urgence. L'existence d'un processus permettant la réalisation de bilans comparatifs des médicaments pour les patients admis à l'hôpital semble favoriser la prise en charge des divergences non intentionnelles relevées.

Mots-clés : Dossier Santé Québec, ordonnance initiale, urgence

Introduction

Depuis sa mise en application, l'utilisation du bilan comparatif des médicaments (BCM) dans les établissements de santé a permis une amélioration de la communication entre les divers intervenants prodiguant les soins aux patients, et donc une diminution du risque d'événements iatrogéniques médicamenteux¹⁻⁷. Bien que sûr, le BCM demande toutefois temps et énergie et incite ainsi les professionnels de la santé à s'investir davantage pour les patients admis à l'hôpital que pour ceux qui consultent le service des urgences. Cette façon de procéder permet aux intervenants de prendre le temps de réaliser chacune des étapes de l'élaboration d'un BCM, notamment l'obtention de la liste des médicaments pris avant l'admission ainsi que l'entrevue auprès du patient, tout en ciblant mieux la population susceptible de franchir plusieurs points de transitions⁸.

Dans le service des urgences, la situation est tout autre. En effet, la prescription des médicaments habituellement pris

par le patient avant sa consultation pose des défis d'une tout autre envergure. Parmi les problèmes rencontrés, citons le fait de ne pas avoir accès en temps opportun à la liste des médicaments pris par le patient. Ceci s'explique en raison d'un service des urgences qui fonctionne en continu – contrairement aux heures d'ouverture plus restreintes des pharmacies communautaires –, mais également en raison des délais engendrés par les procédures de demande de transmission de profil de patient, et des délais de traitement et de réponse à cette demande. En outre, puisque la présentation de l'information varie d'une pharmacie à l'autre, un tri des renseignements transmis est souvent nécessaire pour que cette liste puisse être facilement interprétée et utilisée en toute sécurité. De plus, la retranscription des renseignements issus des profils des pharmacies communautaires sur les formulaires d'ordonnances de l'établissement demande parfois au médecin un temps considérable, ce qui, dans un contexte d'urgence, pourrait favoriser la rédaction d'ordonnances

erronées ou incomplètes. Ces procédures de simplification nécessitent donc du temps et des ressources humaines qui n'existent pas toujours dans un contexte d'urgence, de pénurie de main-d'œuvre et de restriction budgétaire.

Le Dossier Santé Québec (DSQ) offre une solution intéressante, puisqu'il permet d'obtenir rapidement et à toute heure l'information sur les médicaments fournis par les pharmacies communautaires participantes pour les patients qui n'ont pas exercé leur droit de refus⁹. En plus de répondre aux besoins du service des urgences, l'utilisation du DSQ permet également de recentrer le travail des assistants techniques en pharmacie qui participent à l'élaboration des BCM pour les patients admis et ceux jugés les plus susceptibles de présenter un événement iatrogénique médicamenteux. À l'heure actuelle, le Centre hospitalier universitaire (CHU) de Québec-Université Laval permet à ses cliniciens d'accéder à cette information grâce au portail Cristal-Net^{MD}, le dossier clinique informatisé de l'établissement. Une fois l'information appelée dans le DSQ à l'aide d'une clé-intervenant, elle peut être sélectionnée et présentée sous la forme d'une ordonnance, grâce aux travaux menés par la Direction des technologies de l'information du CHU de Québec-Université Laval. Cependant, un premier projet pilote de mise en œuvre de cette ordonnance à l'Hôtel-Dieu de Québec a révélé que l'utilisation de ce formulaire d'ordonnance entraînait plusieurs problèmes. Des omissions étaient observées, en raison de l'absence des ordonnances futures ou des modifications de posologie non fournies par la pharmacie communautaire¹⁰. Des duplications d'ordonnances de médicaments présents plus d'une fois ou encore non délivrés depuis plusieurs mois ont engendré certaines des erreurs relevées. Afin de limiter les ajouts de médicaments inappropriés, le formulaire d'ordonnance a été modifié, en y rajoutant un tri alphabétique permettant de mieux mettre en évidence les duplications, ainsi qu'une séparation – précédée d'un avis – des médicaments non renouvelés depuis plus de 90 jours.

Après ce premier projet de mise en œuvre du formulaire d'ordonnance, le processus a été jugé sécuritaire dans un contexte d'urgence¹⁰. Toutefois, les délais de prise en charge des divergences par les équipes médicales et l'équipe de la pharmacie dans un contexte d'utilisation à plus grande échelle demeuraient un enjeu de sécurité. À l'Hôpital de l'Enfant-Jésus, des assistants techniques en pharmacie effectuent depuis plusieurs années un tri des médicaments délivrés par les pharmacies communautaires, avant de saisir ces données directement dans le logiciel GesphaRx^{MD} du département de pharmacie. Cette liste simplifiée, commentée et à jour est imprimée sur un formulaire spécifique pouvant servir à préparer les BCM. Elle est également intégrée aux ordonnances hospitalières actives, ce qui permet aux pharmaciens d'avoir accès en tout temps, notamment au moment de la validation des ordonnances, à la liste des médicaments pris à domicile. L'hypothèse initiale sous-jacente à la réalisation de ce deuxième projet de mise en place d'un formulaire d'ordonnance présentant l'information issue du DSQ est que son utilisation s'avère également sans danger pour les patients admis à l'hôpital, lorsqu'il existe un processus systématique d'élaboration des BCM. En effet, l'encadrement de l'utilisation du DSQ, notamment par la formation des utilisateurs quant aux limites du DSQ, le recours à un questionnaire ciblé auprès du patient, les améliorations

apportées au formulaire ainsi que la présence d'un processus élargi de mise en place et d'élaboration des BCM à l'Hôpital de l'Enfant-Jésus, devraient permettre une prise en charge sans danger des divergences non intentionnelles relevées au cours de l'utilisation du formulaire.

L'objectif principal de ce projet est de décrire la prise en charge des divergences relevées au cours de l'utilisation d'un formulaire de prescription de la médication prise à domicile, basé sur les données du DSQ et généré par le logiciel Cristal-Net^{MD} dans le service des urgences et les unités de soins, ainsi que d'estimer les répercussions cliniques potentielles sur la qualité et la sécurité des soins et des services offerts aux patients.

Méthode

Le projet s'est déroulé du 6 au 31 juillet 2015 dans le service des urgences de l'Hôpital de l'Enfant-Jésus du CHU de Québec-Université Laval. Après la réalisation du premier projet pilote de mise en place d'un formulaire d'ordonnance dont l'information est issue du DSQ, les commentaires des utilisateurs ont été recueillis afin d'améliorer le formulaire¹⁰. Ainsi, une alerte y a été ajoutée afin d'indiquer les médicaments non renouvelés depuis plus de 90 jours, et le tri des médicaments a été modifié en accordant la priorité à l'ordre alphabétique puis à la date de la dernière délivrance, pour aider les prescripteurs à déceler d'éventuelles duplications.

Avant de démarrer le projet, une formation portant sur les bonnes méthodes d'utilisation du formulaire d'ordonnance, sur les lacunes connues du DSQ ainsi que sur les résultats obtenus au cours du projet précédent a été offerte tant aux urgentistes et aux pharmaciens qu'au personnel de soins infirmiers responsables de la formation du personnel.

La population à l'étude était composée des patients installés sur civière dans le service des urgences de l'Hôpital de l'Enfant-Jésus du CHU de Québec-Université Laval. Pour être inclus dans l'étude, les patients devaient avoir dans leur dossier une ordonnance rédigée sur le formulaire élaboré par l'équipe des technologies de l'information du CHU de Québec-Université Laval et accessible par l'application Cristal-Net^{MD}. Les patients étaient ciblés à la suite d'une vérification de l'ensemble des ordonnances transmises tous les jours par le service des urgences par l'entremise du logiciel de numérisation de la pharmacie. Les profils pharmacologiques provenant des pharmacies communautaires étaient nécessaires pour effectuer l'analyse de sécurité du processus visant à comparer l'information présente sur le formulaire d'ordonnance et l'information transmise par les pharmacies. Les patients dont le dossier ne contenait pas ces profils pharmacologiques étaient donc exclus de l'analyse.

Les données ont été collectées prospectivement, le cas échéant jusqu'à la fin de l'hospitalisation des patients, à l'aide des informations disponibles dans les dossiers des patients. Chaque dossier a été évalué indépendamment par une étudiante en pharmacie ainsi que par la chercheuse principale, et chaque divergence notée entre les deux évaluations entraînait une réévaluation du dossier. Comme pour le premier projet réalisé à l'Hôtel-Dieu de Québec,

des données ont été colligées concernant les problèmes constatés sur l'ordonnance : mauvaise utilisation du formulaire, ordonnance incomplète ou ambiguë, interprétation erronée des données ou divergence non intentionnelle entre l'ordonnance de l'urgentiste et ce que l'on présumait que le patient prenait à domicile. Une divergence était considérée comme non intentionnelle (erreur médicamenteuse) lorsqu'elle semblait non souhaitée par le prescripteur, c'est-à-dire qu'aucune information pouvant expliquer la modification de la thérapie n'était présente dans le dossier. Des exemples de divergences non intentionnelles étaient l'omission d'un médicament non présent dans le DSQ, la prescription d'une dose erronée car l'ordonnance présentant la dose réelle est en attente à la pharmacie communautaire et absente du DSQ, ou encore une nouvelle prescription d'un antibiotique qui figure encore dans le DSQ actif en raison du délai de grâce alors que le traitement est terminé et que le patient ne présente aucun signe d'infection. Puisque l'objectif de ce projet était d'évaluer la prise en charge réelle des divergences par les équipes, aucune intervention n'était réalisée par la chercheuse principale, à moins que le risque d'événement indésirable ne soit jugé trop important.

Le point de comparaison pour établir la présence d'une divergence était le profil de la pharmacie communautaire, car le projet ne prévoyait pas un recueil systématique des antécédents médicamenteux des patients. Enfin, la sécurité du processus a été évaluée selon la proportion des divergences non intentionnelles résolues par la suite, ainsi que le délai de résolution de ces dernières.

Des mesures de tendance centrale ont servi à décrire les variables quantitatives comme l'âge, le nombre de médicaments présents sur les formulaires d'ordonnance, le nombre de médicaments prescrits et le délai de résolution. Les variables qualitatives (types de divergences, classes médicamenteuses concernées, potentiel de gravité des divergences, personnel responsable de la résolution de la divergence) ont quant à elles été exprimées en proportion, sous forme de pourcentages. Les divergences non documentées ont été classées selon l'échelle de potentiel de gravité utilisée dans les précédents projets de recherche du Centre hospitalier affilié universitaire de Québec³.

Résultats

Au total, 118 patients ont été inclus dans le projet, dont 59 (50 %) ont été admis à l'hôpital par un médecin spécialiste après leur évaluation dans le service des urgences. L'âge moyen des patients était de $70 \pm 15,8$ ans (intervalle : 22 à 94 ans). Sur l'ensemble des formulaires utilisés, 1 617 médicaments ont été relevés, dont 224 médicaments dupliqués et 225 médicaments non délivrés depuis plus de 90 jours. À la fin du projet, 867 médicaments (53,6 %) ont été prescrits sur les formulaires d'ordonnance, ce qui représente une moyenne de $7,3 \pm 4,5$ médicaments par formulaire (intervalle : 1 à 21 médicaments). Parmi l'ensemble des ordonnances réalisées, 17 duplications médicamenteuses ont été relevées et huit médicaments ont été prescrits bien qu'ils n'aient pas été délivrés dans les 90 derniers jours. Enfin, 415 médicaments, délivrés dans les 90 derniers jours, n'ont pas été prescrits par les

urgentistes. La catégorie de médicaments « autre », qui comprenait notamment les bisphosphonates, les vitamines et les crèmes, représentait la catégorie la moins souvent prescrite (26,1 %). Les autres classes de médicaments les moins prescrites étaient les médicaments cardiovasculaires (11,1 %) ainsi que ceux agissant sur le système nerveux central (9,6 %) ou l'appareil digestif (8,8 %).

Cent onze patients (94,1 %) ont pu être inclus dans l'analyse de sécurité, dont 58 (52,3 %) patients admis à l'hôpital; sept patients ont été exclus puisque leur profil provenant des pharmacies communautaires ne figurait pas dans leur dossier. Dans près de la moitié des cas (55 patients; 46,6 %), le profil était disponible avant l'impression du formulaire d'ordonnance (délai moyen avant l'impression pour ces patients : 3 h 37 [intervalle : 11 minutes à 11 h 53]) et pouvait donc être consulté au moment de la rédaction des ordonnances.

Au total, 641 divergences ont été relevées, dont 84 divergences intentionnelles documentées (13,1 %), 449 divergences intentionnelles non documentées (70 %) et 108 divergences non intentionnelles (16,8 %), pour un taux d'erreur de 0,97 et un taux de divergence de 5,02 par dossier. Parmi les 111 patients pour lesquels une analyse de sécurité a pu être réalisée, cinq (4,2 % soit 3/53 pour les patients en observation dans le service des urgences et 2/58 pour les patients admis) n'étaient associés à aucune divergence ou à des divergences intentionnelles documentées uniquement. Le tableau I présente la répartition des divergences selon le statut des patients (en observation dans le service des urgences ou admis à l'hôpital). La majorité des divergences non intentionnelles relevées concernaient des omissions de médicaments en raison de l'absence de ces derniers sur les formulaires (67,6 %), et 34,3 % des divergences non intentionnelles auraient pu provoquer un événement iatrogénique significatif ou grave pour le patient (tableau I). Aucune divergence non intentionnelle ne présentait un potentiel de gravité pouvant engendrer le pronostic vital si cette dernière n'était pas résolue. La figure 1 montre la répartition des divergences non intentionnelles selon les types d'erreurs relevées, tandis que la figure 2 présente les divergences non intentionnelles selon leur potentiel de gravité.

À la fin du projet, 236 (42,4 %) divergences intentionnelles non documentées et non intentionnelles ont été résolues, dont 199 (84,3 %) dans les 24 heures suivant la rédaction des ordonnances dans le formulaire (tableau I). Bien que 50 % des divergences possiblement significatives et 27,3 % des divergences potentiellement graves n'aient pas été résolues avant le départ du patient de l'établissement, ces deux types de divergences ont toutes été revues et corrigées pour les patients admis à l'hôpital. Malgré la présence des profils provenant des pharmacies communautaires dans les dossiers, les omissions de médicament demeurent le type de divergences non intentionnelles non résolues les plus fréquemment rencontrées. La figure 3 présente le statut de résolution des divergences non intentionnelles relevées en fonction du type d'erreur et de leur potentiel de gravité. Les équipes médicales ont résolu 42,2 % des divergences non intentionnelles relevées, comparativement à 4,4 % par les urgentologues et 53,3 % par la pharmacie. Au total,

Tableau 1. Description des types de divergences relevées et de leur résolution selon les différentes populations étudiées

	Population totale n = 111	Patients en observation dans le service des urgences n = 53	Patients admis à l'hôpital n = 58
Type de divergences			
Divergences intentionnelles documentées, n (%)	84 (13,1)	421 (13,5)	43 (12,7)
Divergences intentionnelles non documentées, n (%)	449 (70)	200 (66)	249 (73,7)
Divergences non intentionnelles, n (%)	108 (16,8)	62 (20,5)	46 (13,6)
Taux d'erreur	0,97	1,17	0,79
Résolution des divergences			
Divergences intentionnelles non documentées et non intentionnelles résolues, n (%)	236 (42,4)	46 (17,6)	190 (64,4)
Divergences intentionnelles non documentées résolues, n (%)	191 (42,5)	31 (15,5)	160 (64,3)
Divergences non intentionnelles résolues, n (%)	45 (41,7)	15 (24,2)	30 (65,2)
Délai moyen de résolution des divergences intentionnelles non documentées et non intentionnelles après la rédaction des ordonnances sur le formulaire (ÉT)	23 h 46 (33 h 32)	8 h 19 (7 h 24)	27 h 47 (36 h 26)
Résolution des divergences dans les premières 24 heures après la rédaction des ordonnances sur le formulaire, n (%)	199 (84,3)	41 (89,1)	158 (83,2)
Patients pour lesquels toutes les divergences intentionnelles non documentées et divergences non intentionnelles ont été résolues dans les premières 24 heures après la rédaction des ordonnances sur le formulaire, n (%)	27 (25,2)	12 (23,5)	15 (26,8)

Abréviations : ÉT : écart type; h : heure; n : nombre

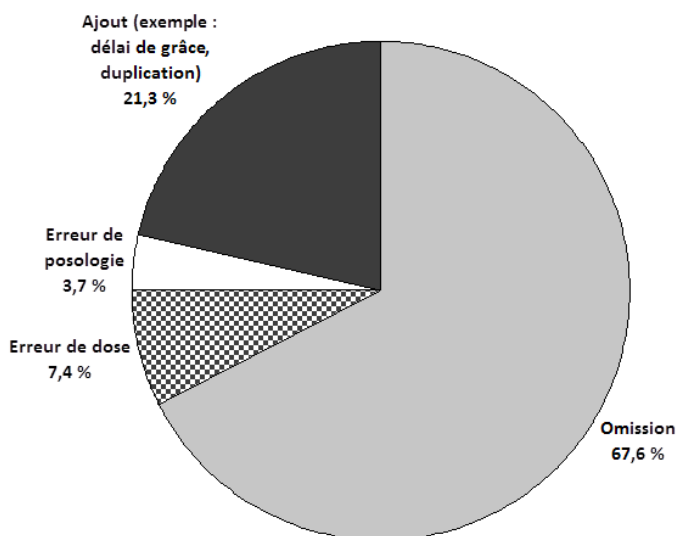


Figure 1. Proportion des différents types de divergences non intentionnelles relevées

83,3 % des divergences non intentionnelles résolues par la pharmacie ont été corrigées après l'intervention des pharmaciens présents dans le secteur de distribution; 75 % de ces divergences concernaient des ajouts de médicaments, comme des duplications, des médicaments prescrits et présents sur le formulaire en raison du délai de grâce, ou encore des médicaments prescrits qui n'étaient pas pris par le patient (analyse des dates de la dernière délivrance).

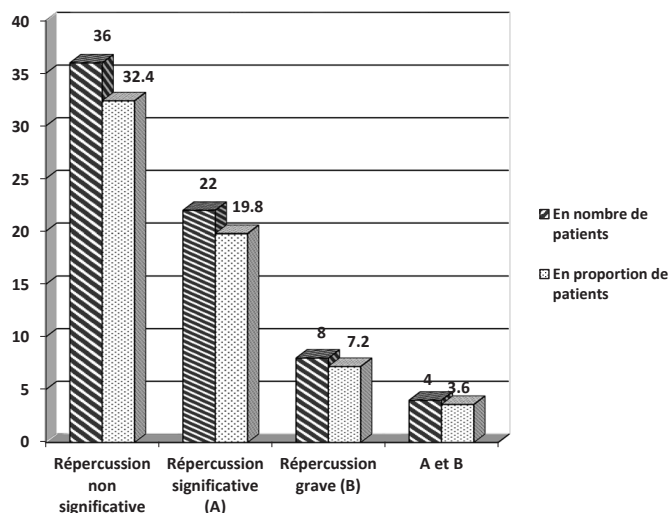


Figure 2. Répartition des divergences non intentionnelles selon leur potentiel de gravité

Discussion

Les résultats présentés confirment l'hypothèse initiale, c'est-à-dire que l'utilisation du formulaire d'ordonnance contenant des renseignements sur les médicaments issus des données du DSQ s'avère un outil intéressant, et que ce dernier demeure sécuritaire lorsqu'un processus d'élaboration des BCM est disponible pour les patients admis à l'hôpital.

Les résultats de cette deuxième phase de mise en œuvre du formulaire d'ordonnance issu du DSQ dans les services des urgences du CHU de Québec-Université Laval semblent indiquer que les améliorations apportées au formulaire d'ordonnance après le projet initial effectué à l'Hôtel-Dieu de Québec, ainsi que les formations offertes aux urgentistes et aux pharmaciens de l'Hôpital de l'Enfant-Jésus, ont favorisé une utilisation simplifiée et plus sécuritaire du formulaire. En effet, dans le projet présenté, peu de médicaments ont été doublement prescrits ou prescrits alors que les renseignements présents dans le formulaire semblaient indiquer que le patient ne prenait plus le médicament ou le prenait d'une manière différente de celle mentionnée dans l'ordonnance initiale (prescriptions doubles : 17/867 [2 %] comparativement à 197/3 494 [5,6 %] dans le projet précédent; prescriptions superflues : 8/867 [0,9 %] comparativement à 51/3 494 [1,5 %] dans le projet précédent)¹⁰. Ainsi, la proportion de divergences non intentionnelles concernant l'ajout de médicaments a diminué de 32,9 % à 21,3 %. Le classement alphabétique des médicaments, qui permet la découverte plus rapide des duplications, et la possibilité d'ajouter des mises en garde, comme « médicaments non renouvelés depuis plus de 90 jours », favorisent une prescription plus sécuritaire des médicaments tout en offrant une meilleure prise en charge des lacunes actuelles du DSQ.

Bien que l'utilisation de ce type de formulaire augmente le nombre de divergences relevées en raison de l'absence de nouvelle prescription de médicaments jugés non nécessaires pour une observation au service des urgences (415 médicaments, dont des statines, des bisphosphonates, des laxatifs, des crèmes ou des inhalateurs), la majorité des divergences relevées (70 %) représentent des divergences intentionnelles non documentées. Bien que ce type de divergences puisse favoriser l'incompréhension ou le questionnement de certains professionnels prodiguant des soins aux patients, elles demeurent tout de même moins préoccupantes que les divergences non intentionnelles. De plus, les résultats du projet actuel semblent indiquer

une meilleure compréhension de l'outil proposé, puisque le taux d'erreur est inférieur à celui observé dans les projets antérieurs (taux d'erreur de 0,97 dans le projet actuel, comparativement à 1,31 dans la dernière phase du projet de mise en œuvre du DSQ réalisé à l'Hôtel-Dieu de Québec, et à respectivement 1,23 et 1,3 dans les projets portant sur la mise en place des processus d'élaboration de BCM dans les hôpitaux de l'Enfant-Jésus [2008] et du Saint-Sacrement [2010])^{3,4,10}. Finalement, la proportion de patients pour lesquels des divergences non intentionnelles ont été relevées est également inférieure à celle observée dans la dernière phase du projet de mise en œuvre du DSQ à l'Hôtel-Dieu de Québec (respectivement 19,8 % et 7,2 % pour les divergences potentiellement significatives et graves, comparativement à 77,3 % et 38,8 %) ¹⁰. Toutefois, en raison du taux élevé de divergences (5,02) et bien qu'une justification ne soit pas exigée pour l'ensemble des médicaments qui ne sont pas reprécrits par les urgentistes, une note explicative est maintenant demandée pour les médicaments à haut risque, comme les narcotiques à hautes doses ou la clozapine, afin d'éviter un questionnement ou des démarches supplémentaires de vérification auprès du médecin ou de l'infirmière, et de faciliter ainsi le travail effectué en distribution.

Contrairement au projet réalisé à l'Hôtel-Dieu de Québec où des pharmaciennes attitrées au projet réévaluaient rapidement l'ensemble des ordonnances réalisées sur le formulaire fourni, le projet actuel voulait décrire l'utilisation d'un tel formulaire dans un contexte réel, c'est-à-dire sans intervention du chercheur. Ainsi, bien que la proportion de divergences non intentionnelles concernant les omissions demeure préoccupante (67,6 %), le taux de résolution de ces divergences et des erreurs de doses, de posologies ou d'ajouts de médicaments pour la population admise à l'hôpital est encourageant. De plus, aucune divergence non intentionnelle significative ou grave n'est demeurée irrésolue pour les patients admis à l'hôpital (figure 3).

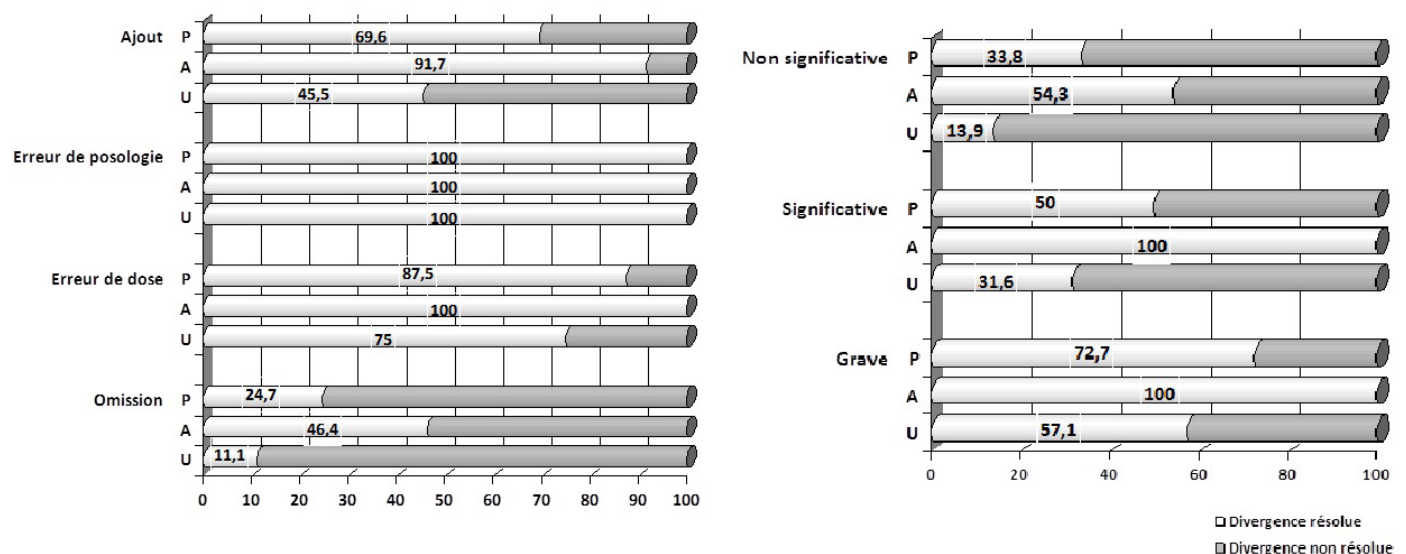


Figure 3. Proportion de résolution des divergences non intentionnelles selon le type d'erreur relevé ou leur potentiel de gravité

Abréviations : A : population admise; P : population totale; U : population en observation dans le service des urgences

Peu d'ordonnances d'admission ont été réalisées à l'aide des formulaires de BCM élaborés par les assistants techniques en pharmacie, en raison du changement apporté à la chaîne de travail quant à la priorisation de la saisie des médicaments délivrés au domicile lorsque les patients ont une demande d'admission. Cependant, l'existence d'un processus d'élaboration des BCM semble favoriser une utilisation plus sécuritaire d'un formulaire d'ordonnance utilisant les renseignements contenus dans le DSQ. En effet, la présence, dans le dossier du patient, du profil provenant des pharmacies communautaires et d'une liste des médicaments délivrés au domicile simplifiée par le tri et la saisie de l'information effectués par un assistant technique en pharmacie, ainsi que la mise en évidence rapide des divergences non intentionnelles par les pharmaciens, y compris ceux du secteur de la distribution, facilitent la prise en charge des patients et sécurisent l'utilisation d'un tel formulaire. Enfin, le délai de résolution des divergences est jugé raisonnable puisque plus de 80 % de ces dernières ont été résolues dans les 24 heures suivant l'utilisation du formulaire, ce qui diminue le risque d'événement iatrogénique médicamenteux pour les patients.

En outre, les résultats obtenus confirment l'hypothèse émise lors de la réalisation du projet à l'Hôtel-Dieu de Québec quant à l'implication moindre des équipes médicales dans la prise en charge des divergences non intentionnelles en raison de la rapidité d'intervention des pharmaciennes attirées au projet. En effet, la proportion de divergences non intentionnelles résolues par les équipes médicales a augmenté de 30,3 % à 46,6 %. De plus, la participation des pharmaciens, principalement du secteur de la distribution, est essentielle pour sécuriser l'utilisation d'un tel formulaire. En effet, leur vigilance est responsable de la résolution de 83,3 % des divergences non intentionnelles. Une meilleure connaissance de l'outil et des erreurs relevées dans le précédent projet peuvent expliquer la grande différence observée entre les deux projets (résolution des divergences non intentionnelles par le secteur de distribution : 83,3 % dans ce projet, comparativement à 30,4 % dans le projet antérieur)¹⁰. Enfin, il est possible que le processus actuel d'élaboration des BCM à l'Hôpital de l'Enfant-Jésus ait également favorisé une meilleure prise en charge des divergences non intentionnelles par le secteur de distribution. En effet, la présence continue de la liste des médicaments

délivrés au domicile dans le dossier pharmacologique hospitalier a pu aider à la mise en évidence et à la prise en charge de divergences non intentionnelles autres que les ajouts, puisque le quart des divergences non intentionnelles résolues par le secteur de distribution concernait des erreurs d'omission, de dose ou de posologie.

Les limites rencontrées au cours de la réalisation de ce projet sont principalement l'évaluation subjective du potentiel de gravité des divergences non intentionnelles ainsi que la surestimation possible de leur nombre, favorisée par le manque de documentation de l'intention médicale dans les ordonnances. Tout comme dans les projets effectués antérieurement, une révision par un pair de chaque divergence relevée a permis de limiter les conséquences d'un biais d'interprétation^{4,5}.

Conclusion

La réalisation de ce second projet de mise en œuvre de l'utilisation d'un formulaire d'ordonnance amélioré contenant des renseignements issus du DSQ semble sans danger dans un contexte d'urgence, alors que l'existence d'un processus d'élaboration des BCM pour les patients admis à l'hôpital semble favoriser la prise en charge des divergences non intentionnelles relevées. Cependant, un processus d'élaboration des BCM (y compris un questionnaire auprès du patient ou un partenariat avec ce dernier pour la découverte et la résolution des ordonnances erronées ou absentes sur un tel formulaire) doit être mis en place pour les patients admis à l'hôpital afin de réduire les erreurs d'omission et de posologie ainsi que les délais de résolution de ces erreurs.

Financement

Aucun financement en relation avec le présent article n'a été déclaré par les auteurs.

Conflits d'intérêts

L'auteure a rempli et soumis le formulaire de l'ICMJE pour la divulgation de conflits d'intérêts potentiels. L'auteure n'a déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec le présent article.

Références

1. Gleason KM, Groszek JM, Sullivan C, Rooney D, Barnard C, Noskin GA. Reconciliation of discrepancies in medication histories and admission orders of newly hospitalized patients. *Am J Health Syst Pharm* 2004;61:1689-95.
2. Schnipper JL, Hamann C, Ndumele CD, Liang CL, Carty MG, Karson AS et coll. Effect of an electronic medication reconciliation application and process redesign on potential adverse drug events: a cluster-randomized trial. *Arch Intern Med* 2009;169:771-80.
3. Blanchet M. Évaluation de l'impact clinique de la réalisation d'un bilan comparatif des médicaments au Centre hospitalier affilié universitaire de Québec. *Pharmactuel* 2010;43:188-95.
4. Couture I, Blanchet M, Moreau-Rancourt ME. Évaluation de l'impact clinique de l'implantation du bilan comparatif des médicaments à l'Hôpital de l'Enfant-Jésus du Centre hospitalier affilié universitaire de Québec. *Pharmactuel* 2011;44:210-6.
5. Marcoux C, Blanchet M. Utilisation des bilans comparatifs des médicaments en tant que prescription de départ. *Pharmactuel* 2012;45:192-201.
6. Fernandes O. Medication reconciliation in the hospital: what, why, where, when, who and how? *Healthc Q* 2012;15(Spec No):42-9.
7. Leguelinel-Blache G, Arnaud F, Bouvet S, Dubois F, Castelli C, Roux-Marson C et coll. Impact of admission medication reconciliation performed by clinical pharmacists on medication safety. *Eur J Intern Med* 2014;25:808-14.
8. Agrément Canada. Pratiques organisationnelles requises – Livret 2016. [en ligne] <http://accreditation.ca/sites/default/files/rop-handbook-2016-fr.pdf> (site visité le 2 juin 2016).
9. Ministère de la Santé et des Services sociaux. Gouvernement du Québec. Dossier Santé Québec. [en ligne] www.dossierdesante.gouv.qc.ca (site visité le 22 janvier 2016).
10. Blanchet M, Bourassa E. Utilisation de l'information contenue dans le Dossier Santé Québec pour la rédaction des ordonnances initiales dans les services des urgences. *Pharmactuel* 2016;49:176-83.

Abstract

Objective: The primary objective of this project is to describe the management of discrepancies identified after the use of a prescription form completed with information from the Quebec Health Record in order to assess the clinical impact on the quality and safety of patient care and services.

Background: After the completion of a first project for implementing the prescription form at the Hôtel-Dieu de Québec and the Centre hospitalier universitaire de Québec-Université Laval, it was considered safe to use in the emergency department. However, the amount of time needed to manage discrepancies by the medical and the pharmacy team still presented a safety concern.

Results: The project took place from July 6 to July 31, 2015. Data were collected prospectively. In all, 111 patients were included in the project. Of the 108 unintentional discrepancies identified, only discrepancies with a non-significant potential for serious consequences were not resolved for the subgroup of admitted patients. More than 80% of the unintentional discrepancies were resolved within the first 24 hours following the use of this new form.

Conclusion: The use of an initial prescription form completed with information from the Quebec Health Record seems safe in the emergency department. The existence of a medication reconciliation process for patients who are admitted seems to promote the management of identified unintentional discrepancies.

Keywords: Emergency, initial prescription, Quebec Health Record

Tarification à l'activité : mise à jour des outils financiers en pharmacie hospitalière

Jean-François Bussièrès^{1,2}, B.Pharm., M.Sc., MBA, FCSHP, Simon Roy-Lessard³, B.A., M.A.P., Suzanne Atkinson⁴, B.Pharm., M.Sc., Maxime Thibault⁵, B.Pharm., M.Sc.

¹Pharmacien, Chef du département de pharmacie et de l'Unité de recherche en pratique pharmaceutique, Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine, Montréal (Québec) Canada;

²Professeur titulaire de clinique, Faculté de pharmacie, Université de Montréal, Montréal (Québec) Canada;

³Agent de planification, de programmation et de recherche, Direction générale, Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine, Montréal (Québec) Canada;

⁴Pharmacienne, Adjointe aux services pharmaceutiques, Département de pharmacie et Unité de recherche en pratique pharmaceutique, Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine, Montréal (Québec) Canada;

⁵Pharmacien, Chef d'équipe distribution et responsable du système d'information pharmacie, Département de pharmacie et Unité de recherche en pratique pharmaceutique, Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine, Montréal (Québec) Canada

Reçu le 24 août 2016; Accepté après révision le 3 octobre 2016

Résumé

Objectif : L'objectif de cet article est de présenter le financement axé sur les patients et de brosser un portrait des différentes actions réalisées par le personnel du département de pharmacie du Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine au cours des derniers mois afin de préparer le financement à l'activité.

Description de la problématique : Dans le contexte de la pharmacie en établissement de santé, le financement axé sur le patient suppose pouvoir tracer adéquatement les dépenses en médicaments et de répartir les coûts associés aux ressources humaines en fonction des différents types d'activités. Au Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine, le département de pharmacie utilise plus d'une vingtaine de systèmes d'information pour les activités de services, de soins, d'enseignement, de recherche et de gestion. Tous ces systèmes sont conçus pour faciliter des opérations de services et de soins, mais aucun d'entre eux n'est spécifiquement conçu pour calculer un coût par patient.

Résolution de la problématique : Afin d'évaluer la possibilité de calculer un coût par patient, une démarche structurée en 10 étapes a été entreprise. En tout, 183 heures de ressources professionnelles ont été nécessaires pour mener une dizaine de simulations. Cette démarche de mise à jour des systèmes informatiques a permis d'expliquer 78,8 % des dépenses réelles en médicaments.

Conclusion : Nos travaux ont permis d'expliquer 78,8 % des dépenses en médicaments afin d'établir un profil des dépenses par patient. Cette réflexion nous a permis de mettre en évidence huit actions concrètes qui pourraient être mises en place dans chaque établissement.

Mots clés : Budget, financement à l'activité, pharmacie, rapport financier, tarification à l'activité

Introduction

Au Québec, le financement des hôpitaux se fait encore principalement par dotation globale, sur la base de crédits budgétaires votés à l'Assemblée nationale chaque année et en tenant compte des dépenses historiques et de facteurs d'indexation de ces dépenses (p. ex. en tenant compte de la signature d'ententes de travail ou de l'indexation accordée à certains types de dépenses à l'échelle du réseau). Toutefois, ce mode de financement est remis en question depuis quelques décennies afin de mieux contrôler les dépenses en santé¹.

En 2013, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) a publié une revue de la documentation scientifique sur les expériences étrangères

de financement axé sur les patients². Le financement axé sur les patients permet d'établir un financement qui tient compte de l'activité clinique réelle d'un établissement de santé plutôt que de reposer sur les antécédents historiques des dépenses de l'établissement. Dans le rapport de l'INESSS, Lance a recensé huit modes de financement : 1) financement à l'acte (p. ex. la rémunération du professionnel repose sur des règles de tarifs applicables à chacun des actes posés; ceci concerne notamment les médecins); 2) financement au *per diem* (p. ex. la rémunération repose sur un tarif selon l'unité jour-patient; elle s'applique notamment à la facturation interprovinciale lorsqu'un résident québécois est hospitalisé dans une autre province); 3) financement au cas traité (p. ex. tarif établi par groupe de patients présentant des

diagnostics similaires); 4) financement par épisode de soins (p. ex. tarif par admission à l'hôpital); 5) financement par personne (p. ex. un montant par personne d'une population donnée pour une période donnée, comme au Royaume-Uni); 6) financement par dotation globale (p. ex. mode actuel de financement des hôpitaux québécois); 7) financement au rendement (p. ex. mode complémentaire à d'autres modes afin d'encourager l'atteinte de cibles de performance); 8) financement par période de soins.

Lance conclut sa revue documentaire en déterminant sept conditions de succès au financement axé sur les patients : 1) le système doit être centré sur les patients et viser concrètement « l'accès, la continuité, l'efficacité, la qualité et la satisfaction »; 2) un système de promotion et de suivi de la qualité doit être mis en place au préalable pour éviter un effet néfaste du financement axé sur les patients sur la qualité; 3) l'argent doit suivre le patient, ce qui n'est pas facile puisque les soins mettent en cause plusieurs intervenants; 4) les données sur les patients et sur les coûts, qui sont utilisées pour alimenter le système, doivent être valides, fiables et provenir de systèmes d'information performants; 5) les ressources matérielles, techniques, humaines et financières nécessaires au financement axé sur les patients doivent être disponibles à l'échelle centrale et locale; 6) de nombreux détails inhérents à la mise en place de ce système (p. ex. le grand nombre de produits et de transactions) peuvent entraîner des difficultés importantes; 7) les objectifs du système de financement axé sur les patients doivent être bien ciblés et rester peu nombreux, notamment pour éviter les contradictions. Par exemple, on veut éviter que le financement axé sur les patients n'encourage les établissements de santé à ne cibler que les clientèle rentables (c.-à-d. les patients pour lesquels les tarifs remboursés se révèlent avantageux par rapport aux coûts réels) en ajustant son offre de service.

Au Québec, le changement envisagé est de taille, puisqu'il remet en question la façon de procéder. En vertu du cadre financier existant, une année financière débute le 1^{er} avril et se termine le 31 mars de l'année suivante. Le cycle budgétaire commence par la planification financière du prochain exercice financier en janvier de chaque année. Un exercice financier comporte 13 périodes. Pour un chef de département de pharmacie, la planification d'une nouvelle année financière passe par l'analyse de l'historique des dépenses des 13 dernières périodes (habituellement les trois dernières périodes de l'exercice financier précédent et les 10 périodes de l'exercice financier en cours). En tenant compte du financement par dotation globale, la planification financière vise à comparer la base budgétaire aux dépenses réelles et à mettre en évidence des tendances ayant une influence sur les dépenses (p. ex. utilisation de nouvelles molécules, glissements thérapeutiques d'une molécule vers une autre, évolution des prix en tenant compte du marché et des ententes d'achats groupés, modifications apportées au circuit du médicament et aux modalités de préparation et de livraison). Cette analyse permet au chef du département de pharmacie de déterminer la base budgétaire requise pour faire face au prochain exercice financier.

La base budgétaire historique ne sert que de point de départ, ajusté selon l'argumentaire présenté par le chef de département de pharmacie. En passant au financement axé

sur les patients, l'analyse de la base historique s'avère moins pertinente et le chef de département devra tenir compte de la projection des volumes d'activités. Par exemple, si l'établissement a réalisé 20 greffes de foie au cours de l'exercice en cours, mais qu'un nombre plus limité de greffes est envisagé pour l'exercice suivant, la base budgétaire accordée à l'établissement sera ajustée en tenant compte des coûts élevés associés à cette patientèle. Ainsi, pour pouvoir calculer la base budgétaire requise, le chef de département doit être en mesure d'établir un coût par patient et d'ajuster ses demandes en fonction de la planification des volumes d'activités établie par la Direction de son établissement.

En 2014, le Gouvernement du Québec a mis en place un Groupe d'experts pour étudier le financement axé sur les patients. Ce groupe propose d'aller de l'avant avec ce mode de financement, en affirmant qu'il placera le patient « au cœur des préoccupations », et qu'il s'agit « du meilleur outil pour maintenir et améliorer la qualité des soins offerts [et] pour assurer la pérennité du système de santé, tout en gérant de façon responsable les finances publiques »³. Il note en particulier que les ressources affectées à la santé, les réformes et les recommandations d'experts ne suffisent pas à continuer d'offrir des soins de santé efficaces et de qualité avec le mode de financement actuel. Deux mises en garde sont émises : « [la mise en œuvre de ce] financement [...] ne constitue en aucune façon un outil de privatisation des soins de santé » et elle « ne vise pas non plus à couper les ressources affectées à la santé »³. Dans le contexte de la pharmacie en établissement de santé, le financement axé sur les patients suppose pouvoir suivre adéquatement les dépenses en médicaments et de répartir les coûts associés aux ressources humaines en fonction des différents types d'activités.

En ce qui concerne les coûts des médicaments, le système d'information de la pharmacie et d'autres systèmes complémentaires devraient permettre de relever toutes les transactions de médicaments engendrant des coûts, de calculer correctement ces coûts, d'associer chaque transaction à un patient précis et de lier chaque épisode de soins à un ou plusieurs centres d'activité selon le parcours du patient. Cette traçabilité nécessite qu'une grande attention soit portée au paramétrage de plusieurs systèmes qui ne nécessitaient pas auparavant un calcul précis des coûts en raison du financement par dotation globale. Par exemple, il faut procéder à une mise à jour en temps réel des tables des lits et des départements dans le système d'information pharmacie lorsque des changements de vocation surviennent; il faut également assurer une mise à jour des ententes contractuelles pour l'ensemble des produits; il faut de surcroît réfléchir à l'imputation des coûts lorsque les dispensations de médicaments ne sont pas nominatives (p. ex. livraisons destinées aux réserves d'étages, au bloc opératoire, etc.).

L'objectif de cet article est de présenter le financement axé sur les patients et de brosser un portrait des différentes mesures que le département de pharmacie du Centre hospitalier universitaire (CHU) Sainte-Justine au cours des derniers mois a prises afin de se préparer au financement à l'activité.

Description de la problématique

Le département de pharmacie du CHU Sainte-Justine utilise plus d'une vingtaine de systèmes d'information pour les activités de services, de soins, d'enseignement, de recherche et de gestion. Tous ces systèmes sont conçus pour faciliter des opérations de services et de soins, mais aucun d'entre eux n'est spécifiquement conçu pour calculer un coût par patient. De plus, il existe peu de liens entre les différents systèmes en raison des formats des tableaux et des dictionnaires de données ainsi que des applications pratiques. Compte tenu du caractère pédiatrique de l'établissement, il est difficile de répartir les coûts par cas, puisque les doses livrées sont ajustées selon le poids du patient et qu'elles ne correspondent généralement pas aux formats achetés (p. ex. une fiole de 10 g de céfazoline peut être utilisée pour préparer de façon centralisée un nombre variable de doses au quotidien, selon le poids et l'âge des patients à traiter).

Au CHU Sainte-Justine, le logiciel MAGIC^{MD} (Module d'aide à la décision clinique) de MediaMed Technologies (maintenant Logibec) a été mis en œuvre en 2003, et des travaux ciblés ont permis d'extraire à partir du système d'information de la pharmacie (GESPHARx^{MD}; CGSI@ Solutions-TI inc., Québec, Qc, Canada) des données sources recensant l'ensemble des transactions dans les dossiers pharmacologiques informatisés des patients. Une transaction correspond à un geste posé, notamment la saisie, la validation et la livraison de doses de médicaments. Toutes les transactions n'entraînent pas nécessairement un coût (p. ex. livraison contre modification d'une entrée). Les données de ce fichier ont été importées annuellement dans MAGIC^{MD} afin de tenter de répartir les dépenses de médicaments par patient. Les données sur les ressources humaines en pharmacie ne sont pas importées.

En dépit d'études exploratoires menées dans le cadre de la mise en œuvre de MAGIC^{MD}, les données exportées vers ce logiciel n'ont jamais été adéquatement validées et utilisées, pour les raisons suivantes : 1) absence de ressources humaines affectées à la révision des données sources; 2) présence de nombreux problèmes liés à la détermination et à la répartition des coûts par dose et par patient en pédiatrie; 3) changement de vocation de certains lits au fil du temps en raison de travaux de modernisation temporaires, entraînant une confusion pour l'imputation des coûts au bon centre d'activité; 4) absence de financement permettant d'améliorer les différentes applications pour obtenir des données sources compatibles; 5) non-utilisation de MAGIC^{MD} pour le suivi clinique ou financier du volet pharmacie au sein de l'établissement^{4,5}.

Ces études exploratoires ont permis de relever les événements suivants :

- Depuis la mise en œuvre de MAGIC^{MD} en 2003, le fabricant a amélioré l'application et la nouvelle version se nomme désormais Med-GPS^{MD} (Gestion Performante de Soins)⁶. Selon le fabricant, l'outil permet notamment de gérer des flux de patients, de caractériser, de hiérarchiser et de suivre des cohortes de patients, d'analyser la performance, et de cartographier des processus⁷. Le volet pharmacie actuellement déployé comporte cinq onglets (performance actuelle, qualité de l'information,

analyses, rapports, forage). Il est possible de paramétrer ces volets avec le fabricant afin d'améliorer la pertinence des filtres et des rapports.

- En mars 2015, Logibec a acquis MédiaMed Technologies⁸. Logibec a signifié son avis d'intention pour « une solution visant à terminer le déploiement et le suivi du coût par trajectoire de soins et de services dans le [réseau de santé] du Québec⁹.
- En mars 2016, le Journal de Québec rapporte que le Gouvernement du Québec « veut octroyer un contrat de 64,5 millions \$ [CAD] sans appel d'offres »¹⁰.
- En juillet 2016, le ministre de la Santé et des Services sociaux du Québec a annoncé la publication de l'appel d'offres « pour l'acquisition d'une solution ayant pour objectif de déterminer le coût par parcours de soins et de services »¹¹. Dans l'intérim, on peut consulter sur le système électronique d'appel d'offres du Gouvernement du Québec (Se@o) les contrats de gré à gré conclus entre MédiaMed Technologies et différents établissements de santé, dont le CHU Sainte-Justine¹².

Résolution de la problématique

À l'automne 2015, dans le cadre de ses travaux sur la performance et la pertinence clinique, la direction du CHU Sainte-Justine a proposé un chantier de mise à jour de ses systèmes afin de valider les données sources exportées vers Med-GPS. Cette démarche s'inscrit non seulement dans la foulée des travaux québécois, mais également dans le cadre de l'ouverture d'un nouveau bâtiment d'unités de soins spécialisées en décembre 2016 (projet Grandir en Santé). Pour faciliter la démarche, un agent de planification a été affecté temporairement au département de pharmacie de janvier à mai 2016.

La démarche de mise à jour a nécessité 183 heures de validation (110 heures de l'agent de planification, 70 heures des pharmaciens de l'équipe de gestion et trois heures de CGSI@Solutions-TI, le fournisseur du système d'information en pharmacie utilisés au CHU Sainte-Justine). Elle a été réalisée en 10 étapes : 1) visite du département afin de comprendre l'organisation des processus et des systèmes d'information; 2) formation sur Med-GPS afin de comprendre la base de données, son utilisation Web et la création de profils d'accès; 3) repérage des tableaux de données sources à mettre à jour (p. ex. liste des chambres-lits par service, liste des services par centre d'activités, liste de prix par médicament); des requêtes ont été effectuées afin de combler les données manquantes par produit; 4) caractérisation des problèmes types et révision du modèle de gestion des coûts de médicaments par situation type; 5) mise à jour des données dans le système d'information pharmacie et le système d'achats, avec une réinjection historique basée sur les correctifs apportés; 6) comparaison des données de Med-GPS avec celles du rapport annuel financier AS-471 pour l'exercice 2014-2015 (ce rapport financier est exigé par le ministère de la Santé et des Services sociaux pour tous les établissements de santé du Québec); 7) mise en évidence et compréhension des causes d'écarts; 8) nombreuses simulations et corrections associées; 9) discussion autour du modèle de répartition

des ressources humaines et proposition d'une matrice; 10) rédaction d'un rapport.

En ce qui concerne les médicaments, une dizaine de simulations ont été effectuées afin d'obtenir des données globales de coûts de médicaments par exercice financier se rapprochant des données financières de dépenses. Pour l'exercice financier 2014-2015, la dépense en médicaments était de 28 689 445 \$ CAD. La première simulation réalisée indiquait des coûts supérieurs à 80 millions de \$, soit plus de trois fois la valeur réelle, ce qui dénotait plusieurs problèmes dans l'imputation des coûts à partir du fichier de transactions. Après les multiples corrections et simulations, la dernière simulation réalisée a permis d'établir une dépense de 22 620 008 \$ CAD, soit 79 % du montant réel. Il s'agit d'une valeur prédictible raisonnable compte tenu des problèmes relevés qui n'ont pu être résolus. Afin d'établir un coût par cas fidèle aux états financiers AS-471, la valeur résiduelle non prédite (à savoir, 6 069 437 \$ CAD) a été répartie au prorata des dollars déjà attribués par patient¹³. Le tableau I présente les problèmes types relevés au cours de l'hiver 2015-2016 dans l'imputation des coûts de médicaments, ainsi que les mesures correctrices mises en place au cours du processus durant l'année 2016.

En ce qui concerne les ressources humaines, une matrice a été élaborée à partir des données de volumes d'activités et du journal de bord des pharmaciens. Le tableau II présente la répartition des coûts associés aux heures rémunérées

par titre d'emploi au département de pharmacie du CHU Sainte-Justine, selon les types d'activités. La démarche menée visait à développer une matrice simple pour répartir les heures rémunérées en fonction des données et des unités de mesure existantes (c.-à-d. le nombre de transactions informatiques pour les services pharmaceutiques; le nombre d'heures pharmacien travaillées par fonction, selon l'horaire et la clientèle, en fonction du journal de bord; le nombre de jour-patients et de visites ou de traitements issus du rapport statistique AS-478 [rapport statistique des volumes d'activités de chaque établissement de santé déposé au ministère de la Santé et des Services sociaux du Québec au terme de chaque exercice financier]; les dépenses en médicaments issues du rapport financier AS-471 déposé au ministère de la Santé et des Services sociaux)^{13,14}.

Discussion

Il n'existe pas de données canadiennes publiées sur la répartition des dépenses de santé et leur intégration à un logiciel d'analyse de la performance aux fins du financement axé sur les patients dans le contexte des établissements de santé. Comme le souligne l'auteur de la revue de la documentation scientifique et les membres du groupe d'experts québécois, il est essentiel que les gestionnaires qui participent à cette démarche comprennent savamment les données sources, les modalités d'extraction et de

Tableau I. Problèmes types relevés concernant l'imputation des coûts de médicaments, et mesures correctrices mises en place

Problèmes types relevés concernant l'imputation des coûts de médicaments	Mesures correctrices mises en place
<ul style="list-style-type: none"> • Deux logiciels différents pour gérer les achats (GRM-Espresso, Logibec) et la dispensation (GESPHARx, CGSI@Solutions-TI) de médicaments. • Non-utilisation du logiciel de dispensation pour la gestion de l'inventaire et la facturation. • Difficulté de gérer le coût par dose en pédiatrie. • Mauvaise correspondance entre les doses servies et les formats achetés, pour les doses variables par patient, pour les doses issues de préparation centralisée combinant plus d'un ingrédient. • Fausses transactions générées par les tests effectués sur de nouvelles fiches de médicaments. • Écarts créés dans les coûts de doses fournies par le patient, lors d'une administration ambulatoire. • Difficulté de recenser les erreurs de saisie faute de validation économique continue (p. ex. une quantité de 100 peut être saisie pour indiquer un volume de 100 ml dispensé alors que ceci génère une transaction de 100 bouteilles entières). • Écarts entre les états financiers et les données sources du système d'information de pharmacie causés par le coût des doses dispensées par l'entremise des réserves d'étages (p. ex. bloc opératoire et obstétrical, cliniques externes). • Incapacité de calculer le coût des médicaments pour lesquels la fiche du système d'information pharmacie ne fournit pas un paramètre constant sur lequel baser le calcul de coût (par exemple un sac de morphine pour perfusion de concentration et volume variable selon les besoins du patient). • Incapacité de calculer le coût de l'alimentation parentérale (p. ex. eau, acides aminés, dextrose, lipides, électrolytes, minéraux). • Difficulté d'isoler les médicaments de recherche, sachant que 100 % des coûts doivent être financés par le promoteur. 	<ul style="list-style-type: none"> • Interface envisagée dans le passé, mais jamais réussie avec Logibec • Fichier généré à partir du système d'achats pour exporter les prix courants vers le logiciel de dispensation. • Le fichier de prix provenant du système d'achat est recalculé en fonction de trois paramètres (coût/format; coût/ml livré; coût/mg livré). • Le système de dispensation lie chaque fiche de médicament à l'un de ces paramètres pour calculer le coût de chaque dose livrée. • Limiter les tests dans la base « production » (c.-à-d. base de données utilisée pour les opérations courantes) et enregistrer manuellement ces tests afin de les renverser ou de les ignorer lors de l'exportation des données. Utiliser la base test autant que possible. • Créer une fiche produit sans charge et une fiche avec charge selon le scénario applicable aux fins de facturation. • Vérifier à chaque période financière les écarts entre les données financières et les données exportées vers Med-GPS; apporter les correctifs pour les transactions incorrectes. • Répartir la valeur résiduelle non prédite par le système de dispensation; la répartition de cette valeur au prorata des dollars répartis peut induire des écarts patient importants si un ou plusieurs cas coûteux font partie de cet écart. • Aucune solution pour le moment. • Répartir l'ensemble des coûts d'alimentation parentérale, notamment les fournitures, selon le poids des patients recevant de la nutrition parentérale. • Identification des médicaments de recherche fournis par le promoteur à l'aide d'une fiche spécifique. Les médicaments faisant partie de protocoles, mais non fournis par le promoteur ne peuvent être isolés adéquatement pour le moment.

Tableau II. Répartition des coûts associés aux heures rémunérées par titre d'emploi au département de pharmacie du Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine, selon le type d'activité¹⁸

Codes	Titre d'emploi ^a	Répartition des heures (%) selon le type d'activité				
		Soins pharmaceutiques	Services pharmaceutiques	Enseignement	Recherche	Gestion
936	Cadre intermédiaire – services techniques ou matériels ^b	–	100 %	–	–	–
1109	Spécialiste en procédés administratifs	–	–	–	–	100 %
1320	Pharmacien ^{b,c}	39 %	43 %	7 %	1 %	10 %
1324	Pharmacien chef IV ^d	–	–	9 %	20 %	71 %
2101	Technicien en administration ^d	–	–	–	–	100 %
3215	Assistant technique senior en pharmacie ^b	–	100 %	–	–	–
5314	Agent administratif, classe 2 – secteur secrétariat ^b	–	100 %	–	–	–
5315	Agent administratif, classe 2 – secteur administration ^b	–	100 %	–	–	–
5317	Agent administratif, classe 3 – secteur administration ^b	–	100 %	–	–	–
6334	Préposé à l'entretien ménager (travaux lourds) ^b	–	100 %	–	–	–
6335	Préposé à l'entretien ménager (travaux légers) ^b	–	100 %	–	–	–
6422	Surveillant en établissement ^d	–	–	–	–	100 %
9424	Assistant de recherche pharmacie ^d	–	–	–	100 %	–

^a En vertu du Manuel de gestion financière du ministère de la Santé et des Services sociaux, la structure financière du département de pharmacie se décline en un centre d'activité (6800) et plusieurs sous-centres (6801 – centre de réadaptation), 6803 (activités ambulatoires), 6804 (activités hospitalières), 6805 (soins de longue durée), 6806 (centre local de services communautaires).

^b Au prorata des transactions du système de dispensation pour les services pharmaceutiques.

^c Au prorata des volumes d'activités (jour-patients ou visites/traitements selon le rapport statistique AS-478 déposé au ministère de la Santé et des Services sociaux) pour les soins pharmaceutiques.

^d Au prorata des dépenses en médicaments selon le rapport financier AS-471 déposé au ministère de la Santé et des Services sociaux.

traitement des données, ainsi que les limites de ces données². Ils devraient de plus manipuler régulièrement ces données, sans quoi les barèmes de coûts par cas proposés ne reflèteront pas la réalité.

Les chefs de département de pharmacie doivent réaliser que le financement à l'activité peut présenter une occasion, mais aussi une menace. Un tel type de financement représente une occasion qui peut contribuer au balisage et à l'amélioration des pratiques, si des données comparatives sont disponibles en temps réel à l'échelle du réseau, sans menacer la confidentialité. Il constitue une menace si les barèmes de financement proposés sont établis arbitrairement, sans tenir compte de la mission des établissements (p. ex. volet enseignement et recherche) ou de la complexité des clientèles.

Chaque admission d'un patient en établissement de santé fait l'objet d'une codification par l'archiviste médicale dans le système Med-Echo^{MD} à partir de la feuille sommaire remplie au moment où le médecin traitant donne congé au patient. Cette codification comprend notamment les diagnostics selon la Classification internationale des maladies de l'Organisation mondiale de la Santé (bien que la version 11 soit disponible, le Québec continue d'utiliser la version 10 de cette classification) et les interventions selon la Classification canadienne des interventions en santé^{13,16}.

Cette classification permet notamment d'établir le degré relatif d'utilisation des ressources, le degré de gravité et le taux de mortalité. Le financement axé sur les patients sera notamment établi en tenant compte de la nature de chaque admission et les tarifs établis par diagnostic pourraient tenir compte de la nature du cas et de sa gravité. Des travaux exploratoires en pharmacie pour évaluer la relation qui existe entre les coûts de médicaments et le degré relatif d'utilisation des ressources, le degré de gravité et le taux de mortalité montrent que ces trois indicateurs ne sont pas de bons prédicteurs des coûts de médicaments⁴. Toutefois, le tarif qui sera établi par diagnostic ne se limite pas aux coûts des médicaments, mais comprend l'ensemble des coûts associés à l'épisode de soins.

Notre démarche révèle quelques actions concrètes qui pourraient être offertes aux chefs de département de pharmacie : 1) fournir aux chefs les articles pivots relatifs au financement à l'activité; 2) former rapidement les chefs sur le logiciel retenu par le ministère de la Santé et des Services sociaux pour établir le financement à l'activité au terme de l'appel d'offres; 3) s'entendre sur une matrice commune et simple de répartition des ressources humaines; 4) s'arrimer avec les fournisseurs de logiciels pharmacie afin d'optimiser le fichier d'exportation de données provenant du dossier pharmacologique informatisé; 5) établir un guide de gestion afin d'appuyer la démarche de mise à jour périodique des données sources et de traitement des données pour assurer

des données pharmaceutiques de qualité; 6) établir un fichier maître manipulable de la Liste des médicaments-Établissements pour tout le Québec afin de limiter les recodifications et les mises à jour manuelles; 7) réaliser des études exploratoires de coûts par cas et par type de clientèle afin d'assurer une validité externe des données et des échanges; 8) établir des rapports types et des filtres pertinents au nettoyage des données et au balisage. L'Association des pharmaciens des établissements de santé du Québec (A.P.E.S.) pourrait contribuer à ces avancées en proposant un groupe de travail ad hoc sur le sujet.

En outre, il est essentiel de poursuivre notre réflexion sur les modalités optimales de financement. En France, la mise en place du financement à l'activité s'est avérée difficile. Elle a alourdi considérablement la charge de travail du personnel, qui devait offrir une justification manuscrite des indications de tous les médicaments hors groupes homogènes, sans pour autant avoir de répercussion favorable sur les dépenses en médicaments et les résultats de santé^{17,18}. Il importe d'analyser l'expérience française et les difficultés que ce pays a rencontrées pour pouvoir assurer des soins de qualité sans que la proportion de temps que le département de pharmacie dédie aux soins directs aux patients ne soit affectée.

Conclusion

Compte tenu des changements anticipés entourant le financement des établissements de santé au Québec, avec la mise en œuvre du financement axé sur les patients, cet article présente brièvement les différents modes de financement des établissements de santé à travers le monde, décrit plus particulièrement le financement axé sur les patients et brosse un portrait des différentes actions que le département

de pharmacie du CHU Sainte-Justine a menées au cours des derniers mois afin de se préparer au financement à l'activité. Ces travaux ont permis d'expliquer 79 % des dépenses en médicaments afin d'établir un profil des dépenses par patient. En outre, cette réflexion nous a permis de relever huit actions concrètes qui pourraient être mises en place dans chaque établissement. La formation éventuelle d'un groupe de travail de l'A.P.E.S. pourrait faciliter la mise en œuvre du financement axé sur les patients dans le réseau de santé québécois.

Cet article décrit une démarche structurée de mise à jour des outils financiers en pharmacie afin que les départements de pharmacie en contexte hospitalier se préparent au financement axé sur le patient. Notre démarche met en évidence la complexité de cette mise à jour et les nombreuses étapes requises pour assurer une conformité des données financières qui seront utilisées pour appuyer le financement des établissements de santé axé sur les patients. Les départements de pharmacie du Québec devraient tous se préparer à cette mise à jour et des efforts de concertation seront nécessaires au succès de cette démarche.

Financement

Aucun financement en relation avec le présent article n'a été déclaré par les auteurs.

Conflits d'intérêts

Tous les auteurs ont rempli et soumis le formulaire de l'ICMJE pour la divulgation de conflits d'intérêts potentiels. Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec le présent article.

Références

1. Bédard DM, Bastien R. La budgétisation et la performance financière des centres hospitaliers. Rapport du comité sur la réévaluation du mode de budgétisation des centres hospitaliers de soins généraux et spécialisés. 2002. [en ligne] <http://publications.msss.gouv.qc.ca/msss/document-001501/> (site visité le 19 août 2016).
2. Lance JMR. Le financement axé sur les patients. Octobre 2013. [en ligne] https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/EtudeEconomique/INESSS_Financement_axe_patients.pdf (site visité le 19 août 2016).
3. Gouvernement du Québec. Groupe d'experts pour un financement axé sur les patients. [en ligne] <http://www.groupefinances.gouv.qc.ca/santefinancementactivite/wp-content/uploads/2014/02/Rapport-Financ-axe-patients-19fev14.pdf> (site visité le 19 août 2016).
4. Bussièrès JF, Marque S, Cournoyer A, Lebel D, Laflamme C, Durand C. Exploration et modèle d'analyse de ratios de coûts de médicaments par indicateurs de volumes d'activités en établissement de santé. *Pharmactuel* 2002;35:91-101.
5. Prot S, Bussièrès JF, Dumont M, Lebel D, Cournoyer A. Facteurs prédictifs des coûts de médicaments pour les enfants hospitalisés dans un hôpital mère-enfant universitaire. *Can J Hosp Pharm* 2004;57:288-96.
6. Beauséjour M. La solution Med-GPS^{MD} s'implante dans les hôpitaux. 28 septembre 2012. [en ligne] <http://affaires.lapresse.ca/portfolio/serie-croissance-entrepreneurs/201209/28/01-4578440-la-solution-med-gps-simplante-dans-les-hopitaux.php> (site visité le 19 août 2016).
7. Logibec. Performance clinique et financière. Med-GPS^{MD}. [en ligne] <http://www.logibec.com/produits/performance-clinique-financiere/> (site visité le 19 août 2016).
8. Market Wired. Logibec acquiert MédiaMed Technologies. 9 mars 2015. [en ligne] <http://www.marketwired.com/press-release/logibec-acquiert-mediamed-technologies-important-fournisseur-de-solutions-de-cout-par-1998737.htm> (site visité le 19 août 2016).
9. Logibec. Avis d'intention – Med-GPS. 2 février 2016. [en ligne] <http://www.logibec.com/2016/02/04/avis-d-intention-med-gps/> (site visité le 19 août 2016).
10. Blanchet JN. Libéraux proches d'une firme choisie sans appel d'offres. *Journal de Montréal*. 2 mars 2016. [en ligne] <http://www.journaldequebec.com/2016/03/02/liberaux-proches-dune-firme-choisie-sans-appel-doffres> (site visité le 19 août 2016).
11. Ministère de la Santé et des Services sociaux. Le ministre Barrette lance l'appel d'offres ayant pour objectif de déterminer le coût par parcours de soins et de services dans le réseau de la Santé et des Services sociaux du Québec. [en ligne] <http://www.msss.gouv.qc.ca/documentation/salle-de-presse/ficheCommunique.php?id=1148> (site visité le 19 août 2016).
12. Se@o. Contrat de gré à gré – Médiamed-CHU Sainte-Justine pour utilisation de Med-GPS^{MD}. [en ligne] <http://www.seao.ca/OpportunityPublication/ConsulterAvis/Recherche?callingPage=2&ItemId=650982df-eb8e-43f4-af12-6cf4bb1817c1&COpp=Search&p=2&searchId=f4f21b99-3734-4216-94d0-a66b00de0444&VPos=0> (site visité le 19 août 2016).
13. Organisation mondiale de la santé. Classification internationale des maladies (CIM)-11^e révision. [en ligne] http://www.who.int/features/2012/international_classification_disease_faq/fr/ (site visité le 26 septembre 2016).
14. Ministère de la Santé et des Services sociaux du Québec. AS-471. Présentation du rapport financier annuel. [en ligne] [http://msssa4.msss.gouv.qc.ca/fr/document/d26ngest.nsf/0/b44f01565f67b7c185257b48004b16e9/\\$FILE/AS-471%20-%20Explications%20AS-471%20\(13-05-10\).pdf](http://msssa4.msss.gouv.qc.ca/fr/document/d26ngest.nsf/0/b44f01565f67b7c185257b48004b16e9/$FILE/AS-471%20-%20Explications%20AS-471%20(13-05-10).pdf) (site visité le 3 octobre 2016).
15. Ministère de la Santé et des Services sociaux du Québec. AS-478. Explications. [en ligne] [http://msssa4.msss.gouv.qc.ca/fr/document/d26ngest.nsf/0/da1af53732c0f99085256e61006d73ce/\\$FILE/AS-478-Explications.pdf](http://msssa4.msss.gouv.qc.ca/fr/document/d26ngest.nsf/0/da1af53732c0f99085256e61006d73ce/$FILE/AS-478-Explications.pdf) (site visité le 3 octobre 2016).
16. Institut canadien d'information sur la santé. Classification canadienne des interventions en santé. [en ligne] https://www.cihi.ca/fr/cci_volume_three_2015_fr.pdf (site visité le 26 septembre 2016).
17. Bussièrès JF, Simoncelli ME, Bourdon O, Lachaine J. Doit-on s'inspirer de la tarification à l'activité pour le financement des médicaments onéreux en établissements de santé? *Can J Hosp Pharm* 2010;63:235-43.
18. Corny J, Bourdon O, Bussièrès JF. Tarification à l'activité et financement des médicaments onéreux en France : que peut-on en apprendre? Comparaison de deux démarches d'encadrement de ces médicaments. *Can J Hosp Pharm* 2016;69:138-43.
19. Ministère de la Santé et des Services sociaux. Normes et pratiques de gestion. Manuel de gestion financière. [en ligne] <http://msssa4.msss.gouv.qc.ca/fr/document/d26ngest.nsf/2ed64800182033b585256ab8004e9ef0/e8f0a4001cefdaef852568b20057278f?OpenDocument> (site visité le 26 septembre 2016).

Abstract

Objective: The objective of this article is to present patient-based funding and to describe the different measures taken by the Department of Pharmacy at the Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine during the past few months to prepare for activity-based funding.

Problem description: In the context of institutional pharmacy, patient-based funding involves being able to properly track drug expenses and allocate human resource costs according to the different types of activity. The Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine's Department of Pharmacy uses more than 20 information systems to support its management, research, teaching, care and service activities. All of these systems have been designed to support care and service operations, but none has been specifically designed to determine a per-patient cost.

Problem resolution: A 10-step, structured approach was undertaken to assess the possibility of determining a per-case cost. About 10 simulations were conducted, requiring 183 hours of professional resource time. This process of updating the computer systems enabled us, after numerous alterations and simulations, to determine an expense of 78.8% of the actual cost.

Conclusion: Our approach required 10 steps and close to 200 hours of professional resource time. It accounted for 78.8% of the drug expenses for the purpose of establishing a profile of per-patient expenses. This exercise enabled us to identify eight concrete measures that could be put in place at every facility.

Keywords: Activity-based funding, activity-based payment, budget, financial report, pharmacy

Le défi d'une réanimation pédiatrique : comment rendre l'administration des médicaments plus sécuritaire?

Mireille Brisson^{1,2}, B.Pharm., M.Sc., Frédéric Lemaire³, MD, CMFC(MU)

¹Pharmacienne, CISSS de la Montérégie-Centre, Hôpital Charles-LeMoyne, Greenfield Park (Québec) Canada;

²Clinicienne associée, Faculté de pharmacie, Université de Montréal, Montréal (Québec), Canada;

³Médecin omnipraticien, CISSS de la Montérégie-Centre, Hôpital Charles-LeMoyne, Greenfield Park (Québec) Canada

Reçu le 5 mai 2016; Accepté après révision le 7 septembre 2016

Résumé

Objectif : Élaborer des tableaux d'administration pour plusieurs médicaments utilisés en pédiatrie par le personnel infirmier de la salle de réanimation à l'Hôpital Charles-LeMoyne.

Description du problème : Les cas de pédiatrie à la salle de réanimation de l'Hôpital Charles-LeMoyne représentent une faible proportion des cas de réanimation rencontrés chaque année. Le personnel infirmier n'administre donc pas de façon courante des médicaments donnés en situation d'urgence à cette population à risque. Pour accélérer la prise en charge des patients et diminuer le risque d'erreur médicamenteuse, nous avons élaboré des tableaux et une application mobile pour l'administration de médicaments couramment utilisés en situation d'urgence pédiatrique.

Résolution du problème : Une liste d'une quarantaine de médicaments susceptibles d'être administrés à des enfants en salle de réanimation a été élaborée. Des tableaux d'administration des médicaments ont été créés en tenant compte de plusieurs facteurs limitants, notamment la disponibilité du matériel en salle d'urgence (p. ex. absence de microperfuseurs et de mini-sacs), la vitesse d'administration ainsi que les concentrations maximales utilisées pour chaque médicament. Une application mobile a été développée pour présenter ces informations dans le format le plus convivial possible.

Conclusion : Ces outils vont aider à assurer une administration des médicaments plus rapide et plus sécuritaire en cas de réanimation pédiatrique au sein de notre établissement. Notre démarche et les outils développés pourraient servir à d'autres, particulièrement au personnel du département d'urgence des hôpitaux ne voyant pas beaucoup de cas pédiatriques et qui n'ont pas toujours rapidement accès au matériel généralement utilisé pour l'administration des médicaments en pédiatrie.

Mots clés : Dose pédiatrique, médicament, pédiatrie, urgence pédiatrique

Introduction

Les patients pédiatriques admis en salle de réanimation nécessitent une prise en charge rapide et une administration sécuritaire des médicaments afin d'assurer un traitement le plus efficace et le plus sécuritaire possible. La population pédiatrique est trois fois plus susceptible que la population adulte de subir des erreurs de médication ou de manifester des effets secondaires^{1,2}. Les facteurs de risque de ces patients sont leur faible poids, l'immaturation de leurs fonctions rénale et hépatique, ainsi que leur incapacité à communiquer les symptômes liés aux effets secondaires¹. Les enfants les plus vulnérables seraient notamment ceux âgés de moins de deux ans, ceux recevant des soins dans un service d'urgence ou ceux dont le poids est inconnu¹.

Selon l'Association canadienne de protection médicale (ACPM), le calcul de la posologie, la concentration de la solution et la voie d'administration doivent également être vérifiés pour limiter les risques associés à l'administration des médicaments en pédiatrie³. Puisque les doses sont

généralement calculées individuellement selon le poids de l'enfant, les occasions de faire des erreurs sont augmentées. Il est donc raisonnable de penser que l'élaboration de tableaux d'administration pour des médicaments utilisés en situation d'urgence peut contribuer à limiter les erreurs de calcul. Dans notre centre, le faible nombre d'enfants admis en salle de réanimation, associé à la complexité des calculs à effectuer dans un court délai par le personnel infirmier, ont entraîné plusieurs questions au pharmacien, parfois même durant les heures de garde. Ce constat a permis de comprendre qu'il fallait élaborer un outil de travail pour faciliter la prise en charge de ces patients.

Description de la problématique

La réanimation pédiatrique présente plusieurs défis pour le département d'urgence de notre centre hospitalier. La faible exposition de l'équipe aux urgences pédiatriques, combinée à la charge émotive inhérente à ce type de réanimation, amène un stress plus grand qu'une réanimation adulte habituelle.

C'est dans un tel contexte que la dose de chaque médicament doit être calculée selon le poids de l'enfant et administrée le plus rapidement possible. Ces contraintes augmentent de façon significative les risques d'erreurs^{2,4}.

Dans notre milieu, l'expertise du pharmacien est mise fréquemment à contribution pour effectuer des calculs ou pour préciser le mode d'administration de certains médicaments pour cette clientèle pédiatrique. Il a été démontré que l'élaboration d'outils facilitant ces calculs améliore la sécurité des patients⁵. Ces outils incluent notamment l'élaboration de lignes directrices pour la prescription et l'administration des médicaments, ainsi que des doses précalculées pour les enfants de tous les âges⁶. Malheureusement, peu de références répondent spécifiquement aux besoins du département d'urgence en matière de réanimation pédiatrique. Plusieurs excellents ouvrages ont été publiés sur le sujet, comme le guide « Médicaments d'urgence en pédiatrie – Doses précalculées selon le poids » du Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine⁷. Malgré l'excellente qualité du guide, certains médicaments n'y figurent pas, notamment plusieurs médicaments administrés en perfusion. De plus, le guide préconise l'administration de perfusions par l'intermédiaire d'un « microperfuseur », un dispositif souvent absent dans la salle d'urgence dans notre centre. Un examen des différentes applications mobiles a mené au même constat, avec peu d'applications qui répondent à nos besoins précis de réanimation pédiatrique en salle d'urgence. En effet, les applications utilisées couramment en médecine d'urgence (p. ex. Pepid^{MD}, Pedi STAT^{MD}) fournissent la dose du médicament, mais offrent peu d'informations sur la préparation et la vitesse d'administration des médicaments. Il existe aussi une application très complète (SafeDose^{MD}), mais elle offre un format lourd et beaucoup d'informations, ce qui nuit à son utilisation en situation d'urgence. Nous avons donc développé des outils pour notre pratique en tenant compte de certains facteurs limitants, notamment la disponibilité du matériel en salle d'urgence (absence de microperfuseurs et de mini-sacs de 25ml de D5% ou de NaCl 0,9%) et les pratiques usuelles du personnel infirmier en salle de réanimation.

L'échelle de Broselow (échelle visuelle de couleur) a été utilisée dans l'élaboration des tableaux d'administration de médicaments, puisqu'il s'agit d'un outil de référence déjà bien établi en réanimation pédiatrique^{8,9}. Cette échelle correspond à un ruban de couleur permettant de mesurer l'enfant et d'estimer son poids. Elle est très utilisée dans les services d'urgence, puisque le poids de l'enfant en situation de réanimation est souvent inconnu.

Résolution de la problématique

La standardisation de l'administration d'une quarantaine de médicaments en pédiatrie a été effectuée. Ce travail s'est déroulé sur une période de trois années pour aboutir au projet final. La principale difficulté rencontrée fut sans aucun doute le temps devant être consacré au projet. La contribution d'un étudiant en médecine durant un mois, sous la supervision du médecin et de la pharmacienne responsable, a grandement aidé à l'avancement des tableaux. Ces derniers y ont également consacré de nombreuses heures, souvent en dehors de leur travail régulier, ce qui a

permis l'accomplissement du projet. Le format des tableaux a été modifié à plusieurs reprises afin de s'assurer qu'ils seraient faciles à utiliser par le personnel infirmier, sans interprétation possible. Enfin, plusieurs discussions ont eu lieu pour certains médicaments afin de déterminer quelles doses seraient utilisées dans les tableaux.

La collaboration multidisciplinaire a été un aspect fondamental de notre projet. L'expertise de chacun s'est avérée essentielle, car de nombreux questionnements ont été soulevés en cours de route. D'abord, la pharmacienne responsable a consulté un grand nombre de références pour valider les doses, les concentrations et les vitesses d'administration de chacun des médicaments¹⁰⁻¹⁴. Elle en a ensuite déterminé la meilleure méthode de préparation, en se basant sur les pratiques usuelles du personnel infirmier et la disponibilité du matériel. L'étudiant en médecine a également contribué à l'élaboration de plusieurs tableaux. Ceux-ci ont été uniformisés et contiennent les informations pertinentes à la préparation ainsi qu'à l'administration des médicaments. On y retrouve la concentration des médicaments à utiliser, la dose à administrer en fonction de l'indication thérapeutique et du poids de l'enfant, ainsi que le mode de préparation et d'administration des médicaments.

La dose est calculée en fonction du poids de l'enfant. En consultation avec les médecins œuvrant dans notre département d'urgence, il a été arbitrairement décidé de n'élaborer des tableaux que pour les enfants de 3 kg à 36 kg, considérant qu'il est très peu probable que nous ayons à traiter des prématurés ou des nouveau-nés, et qu'à partir de 36 kg les médecins envisageraient fort probablement l'utilisation de doses adultes. Une section « particularités » est également offerte pour certains médicaments afin d'inclure certaines précisions reliées à l'administration des médicaments (p. ex. si une voie centrale est recommandée pour l'administration). Enfin, les références utilisées sont également citées.

Le médecin responsable a révisé les doses avec la pharmacienne et a bâti les tableaux Excel^{MD} selon les données validées par cette dernière. Deux collègues médecins de l'Hôpital Charles-LeMoine qui travaillent également en urgence pédiatrique ont apporté une contribution exceptionnelle grâce à leur expertise dans ce domaine (principalement pour confirmer les doses utilisées en pédiatrie). De nombreuses discussions ont eu lieu avec eux concernant le choix des doses qui allaient être utilisées dans les tableaux. Les doses figurant dans les tableaux représentent les doses usuelles qui vont être utilisées dans notre centre. En ce qui concerne les perfusions, les tableaux ont été élaborés en tenant compte des doses les plus susceptibles d'être utilisées (ils ne contiennent donc pas nécessairement des précisions à propos de tout l'intervalle des doses qui peuvent être administrées en pédiatrie).

La participation du personnel infirmier a également été primordiale. Un infirmier ayant beaucoup d'expérience en salle de réanimation a pris part au projet à plusieurs niveaux et a systématiquement revu tous les tableaux afin d'en garantir la compréhension par les membres du personnel infirmier et de s'assurer que les méthodes habituelles de travail de ces derniers étaient respectées. Des infirmières moins expérimentées ont également revu certains tableaux qui semblaient plus complexes afin de s'assurer de leur compréhension.

Finalement, plusieurs pharmaciens ont contribué à la révision des doses, des dilutions, des modes d'administration et des calculs, nous permettant ainsi de limiter au maximum le risque d'erreurs ayant pu s'introduire à chacune des étapes du projet. Lorsque ce travail a été terminé, l'équipe formée de la pharmacienne et du médecin responsables, des deux autres médecins et de l'infirmier ont revu ensemble tous les tableaux pour une dernière vérification (principalement pour vérifier les doses et les modes d'administration). Au terme du projet, les tableaux d'administration ont été imprimés dans un format utile pouvant servir en salle de réanimation (voir un exemple dans le figure 1).

Nous avons vite constaté la limite du format papier une fois le projet terminé. Les nombreux médicaments retenus ont mené à un ouvrage volumineux difficile à consulter rapidement et il est devenu évident qu'un outil électronique serait encore mieux adapté à la réalité de l'urgence. Un financement par les médecins membres du département d'urgence de l'Hôpital Charles-LeMoine a permis de créer une application mobile permettant de présenter les tableaux d'administration dans le format le plus efficace possible. Afin de limiter le risque d'erreur, les différentes étapes ont été réduites et les données présentées de façon simple et claire.

Cette application est la première application québécoise concernant l'administration des médicaments en réanimation pédiatrique (figures 2 et 3). Elle est disponible sur internet et l'application mobile EZdrips Peds^{MD} est disponible sur Apple store au coût de 3,99 \$¹⁵. Les membres du personnel infirmier ont donc le choix entre consulter le site internet de l'application sur l'ordinateur de la salle de réanimation ou utiliser leur téléphone mobile pour ceux qui ont téléchargé l'application. Les médecins de l'Hôpital Charles-LeMoine ont également la possibilité de télécharger l'application sur leur téléphone mobile. Le contenu de l'application sera révisé une fois par année par l'équipe. Les changements seront effectués aussi bien dans la version gratuite en ligne que dans l'application mobile.

Exemple d'utilisation de l'application mobile

Par exemple, si on cherche la dose et le mode d'administration de la phénytoïne pour un enfant pesant 10 kg, on peut choisir d'entrer le poids de l'enfant, puis on est dirigé vers la liste des médicaments, classée par ordre alphabétique selon le nom générique. On peut aussi choisir d'entrer la taille ou l'âge de l'enfant, ou encore d'utiliser l'échelle de Broselow, mais il est probablement plus simple et plus précis d'utiliser le poids de l'enfant. Il suffit ensuite de choisir la phénytoïne et on arrive directement à la fenêtre nous indiquant la dose usuelle et la

Tableau d'administration Dobutamine (Dobutrex®) en pédiatrie

Concentration : 12.5mg/ml (Fiole de 20ml)

Préparation : 250mg (20ml) dans 250ml NaCl 0.9% ***Ne PAS retirer de volume***

Dose 2.5-20mcg/kg/min

Poids (kg)	2.5 mcg/kg/min Débit (ml/h)	5 mcg/kg/min Débit (ml/h)	7.5 mcg/kg/min Débit (ml/h)	10 mcg/kg/min Débit (ml/h)	15 mcg/kg/min Débit (ml/h)
3	0.5	1.0	1.5	1.9	2.9
4	0.6	1.3	1.9	2.6	3.9
5	0.8	1.6	2.4	3.2	4.9
6	1.0	1.9	2.9	3.9	5.8
7	1.1	2.3	3.4	4.5	6.8
8	1.3	2.6	3.9	5.2	7.8
9	1.5	2.9	4.4	5.8	8.7
10	1.6	3.2	4.9	6.5	9.7
11	1.8	3.6	5.3	7.1	10.7
12	1.9	3.9	5.8	7.8	11.7
13	2.1	4.2	6.3	8.4	12.6
14	2.3	4.5	6.8	9.1	13.6
15	2.4	4.9	7.3	9.7	14.6
16	2.6	5.2	7.8	10.4	15.6
17	2.8	5.5	8.3	11.0	16.5
18	2.9	5.8	8.7	11.7	17.5
19	3.1	6.2	9.2	12.3	18.5
20	3.2	6.5	9.7	13.0	19.4
21	3.4	6.8	10.2	13.6	20.4
22	3.6	7.1	10.7	14.3	21.4
23	3.7	7.5	11.2	14.9	22.4
24	3.9	7.8	11.7	15.6	23.3
25	4.1	8.1	12.2	16.2	24.3
26	4.2	8.4	12.6	16.8	25.3
27	4.4	8.7	13.1	17.5	26.2
28	4.5	9.1	13.6	18.1	27.2
29	4.7	9.4	14.1	18.8	28.2
30	4.9	9.7	14.6	19.4	29.2
31	5.0	10.0	15.1	20.1	30.1
32	5.2	10.4	15.6	20.7	31.1
33	5.3	10.7	16.0	21.4	32.1
34	5.5	11.0	16.5	22.0	33.0
35	5.7	11.3	17.0	22.7	34.0
36	5.8	11.7	17.5	23.3	35.0

Utilisation:

Choc
Bradycardie

Particularités :

À administrer, de préférence, via un accès veineux central

Il est recommandé de procéder à un rinçage de la tubulure avec la perfusion avant de l'administrer

Références:

1. Micromedex Healthcare Series [Internet]. Greenwood Village, Colo: Thomson Micromedex; [consulté le 22 décembre 2014]. Disponible: www.micromedex.com.
2. UpToDate [Internet]. Waltham, MA.: Lexicomp Inc.; [consulté le 22 décembre 2014]. Disponible: www.uptodate.com.
3. Dynamed [Internet]. Ipswich (MA): EBSCO Information Services; [consulté le 22 décembre 2014]. Disponible: <http://www.dynamed.com>.
4. Kleinman ME, Chameides L, Schexnayder SM, Samson RA, Hazinski MF, Atkins DL, et al. Pediatric advanced life support: 2010 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Pediatrics*. 2010;126(5):e1361-99.
5. Mario Bédard AM, Marilyn Emily Morris, Sangeeta Prasad. Manuel sur la pharmacothérapie parentérale de l'Hôpital d'Ottawa: Hôpital d'Ottawa; 2013.
6. Taketomo CK. *Pediatric & Neonatal Dosage Handbook*. 19 ed: Lexi-Comp, Inc.; 2012.
7. Trissel LA. *Handbook on injectable drugs*. 17 ed: Amer Soc of Health System; 2013.

Mireille Brisson , pharmacienne
Frédéric Lemaire, Médecin d'urgence
2015-12-05

Figure 1. Exemple du tableau d'administration de la dobutamine en pédiatrie utilisé à l'Hôpital Charles-LeMoine, CISSS de la Montérégie-Centre

L'autorisation de publier ce tableau a été obtenue du département de pharmacie de l'Hôpital Charles-LeMoine, CISSS de la Montérégie-Centre.

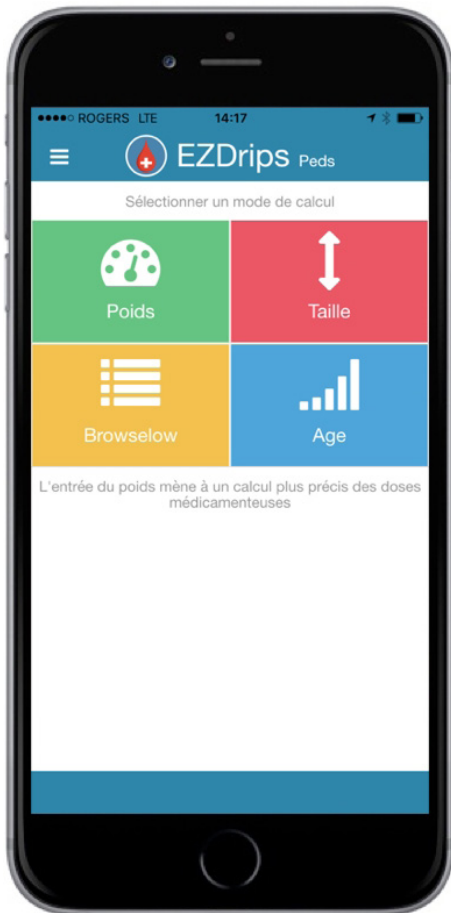


Figure 2. Application EZDrips Peds^{MD}. Sélection d'un mode de calcul

méthode d'administration du médicament. Il n'y a pas de choix pour la dose à administrer, sauf pour les médicaments en perfusion qui sont administrés et prescrits en $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$. Pour ces médicaments, on retrouve un intervalle de dose qui correspond aux doses généralement prescrites. Trois icônes permettent également d'obtenir des renseignements supplémentaires. Le mortier indique de façon précise le mode d'administration du médicament, y compris la dilution lorsque nécessaire. Le cercle rouge précise les particularités à surveiller lors de l'administration (p. ex. dose maximale, utilisation d'une voie centrale lorsque recommandée, compatibilité avec les divers solutés). Toutefois, l'application ne fournit aucune donnée sur la compatibilité avec d'autres médicaments. La troisième icône permet d'accéder aux références consultées.

Discussion

La standardisation des pratiques et l'élaboration d'outils pour assurer une administration des médicaments en pédiatrie en toute sécurité ou pour minimiser les risques potentiels associés ne sont pas un phénomène nouveau. Cet aspect a été abordé par différents groupes depuis plusieurs années, dont l'Organisation mondiale de la Santé, l'Institut pour la sécurité des médicaments aux patients, ainsi qu'un groupe composé de professionnels provenant de plusieurs pays francophones qui ont développé un outil d'aide à



Figure 3. Application EZDrips Peds^{MD}. Exemple de mode d'administration d'un médicament

l'administration sécuritaire des médicaments en pédiatrie⁶. Plus particulièrement, ce dernier groupe prône l'élaboration d'outils qui déterminent le type de diluant, le volume de dilution et le volume à retirer lors de la manipulation par le personnel infirmier. Un document sur la reconstitution et l'administration des médicaments par voie injectable devrait également être disponible pour tous les professionnels⁵.

Au fil du temps, le personnel infirmier a également établi un certain nombre de facteurs stressants pouvant contribuer aux erreurs lors de la préparation ou de l'administration de médicaments⁴. Parmi ceux-ci, mentionnons l'équipement non adapté à la clientèle pédiatrique, le manque de familiarisation avec les doses pédiatriques, la difficulté d'effectuer certains calculs en situation d'urgence, et l'estimation rapide du poids d'un enfant⁴. Un tel constat reflète parfaitement bien ce qui est vécu par le personnel infirmier lorsqu'un enfant est amené dans notre salle de réanimation. En ce sens, la disponibilité de tableaux d'administration des médicaments en pédiatrie va faciliter le travail du personnel infirmier, qui n'aura plus besoin d'effectuer les calculs et de les faire vérifier par un autre membre du personnel. La seule double vérification qui doit toujours être effectuée est celle de la vérification du produit utilisé et de la dose prélevée dans la seringue.

Bien que les tableaux et l'application ne soient disponibles officiellement que depuis quelques mois, nous avons eu

l'occasion de les utiliser à plusieurs reprises. Nous avons notamment eu à gérer la réanimation d'un nouveau-né de 7 jours auquel nous avons administré plusieurs médicaments, dont du midazolam en bolus et en perfusion, de la succinylcholine, de l'atropine et un soluté de dextrose. L'application a permis à l'équipe d'éviter des calculs complexes et de se concentrer sur d'autres aspects de la réanimation. Cet exemple montre à quel point l'application permet de préparer et d'administrer plus rapidement la médication lorsqu'un médecin prescrit un médicament pour un enfant en salle de réanimation; en effet, le médecin peut vérifier l'application mobile pour donner plus de précisions au personnel infirmier sur l'administration du médicament prescrit, ou bien les membres du personnel infirmier peuvent facilement accéder eux-mêmes au site internet de l'application sur l'ordinateur de la salle de réanimation.

Conclusion

L'administration des médicaments utilisés au cours des urgences pédiatriques doit se faire avec rapidité et en toute sécurité. L'élaboration d'outils permettant de limiter les erreurs médicamenteuses tout en diminuant le stress du personnel infirmier lié au manque d'expérience avec ces patients revêt une grande importance. Nous croyons que l'élaboration des tableaux d'administration des médicaments et la création d'un site internet et d'une application mobile répondent aux besoins spécifiques de la réanimation pédiatrique en salle d'urgence dans notre établissement. Nous sommes persuadés que ces nouveaux outils permettront de faciliter l'administration de médicaments et de réduire les risques d'erreur pour cette

clientèle à risque. Notre démarche et les outils développés pourraient servir à d'autres, particulièrement aux membres du personnel du département d'urgence d'établissements ne voyant pas beaucoup de cas pédiatriques et qui n'ont pas toujours rapidement accès au matériel généralement utilisé pour l'administration des médicaments en pédiatrie.

Financement

Aucun financement en lien avec le présent article n'a été déclaré par les auteurs.

Conflits d'intérêts

Les auteurs ont rempli et soumis le formulaire de l'ICMJE pour la divulgation de conflits d'intérêts. Frédéric Lemaire est propriétaire de l'application Application EZDrips Peds^{MD} mais ne perçoit aucune rémunération personnelle. Tous les profits potentiels vont à l'amélioration de l'application et au développement de la version adulte.

Remerciements

Nous tenons à remercier de façon particulière le D^r Matthieu Vincent, médecin spécialiste en médecine d'urgence pédiatrique, pour sa grande contribution à notre projet. De nombreux autres collaborateurs ont contribué à sa réalisation, dont le D^r Michael O'Doherty, la D^{re} Marie-Lise Lamarre, Marie-André Pilon (pharmacienne) et Geoffroy Dubois (infirmier). Une autorisation écrite a été obtenue de ces personnes.

Références

1. ISMP. Results of pediatric medication safety survey (Part 2). Comparing date subsets points out areas for improvement. [en ligne] www.ismp.org (site visité le 25 janvier 2016).
2. Wong ICK, Wong LYL, Granswick NE. Minimising medication errors in children. *Arch Dis Child* 2009;94:161-4.
3. ACPM. Défis dans la détermination de la posologie en pédiatrie. [en ligne] www.cmpa-acpm.ca (site visité le 25 janvier 2016).
4. Cadwell SM. Pediatric medication safety in the emergency department. *J Emerg Nurs* 2008;34:375-7.
5. Guérin A, Bussièrès JF, Boulkedid R, Bourdon O. Development of a consensus-base list of criteria for prescribing medication in a pediatric population. *Int J Clin Pharm* 2015;37:883-94.
6. Guidelines for care of children in the emergency department. American College of Emergency Physicians. [en ligne] www.acep.org (site visité le 30 janvier 2016).
7. Larose G, Lebel D, Bailey B, Litalien C, Villeneuve E. Médicaments d'urgence en pédiatrie – doses précalculées selon le poids. Montréal : Éditions du CHJU Sainte-Justine; 2014. 102 p.
8. Luten RC, Wears RL, Broselow J, Zaritsky A, Barnett TM, Lee T et coll. Length-based endotracheal tube and emergency equipment in pediatrics. *Ann Emerg Med* 1992;21:900-4.
9. Meguerdichian MJ, Clapper TC. The Broselow tape as an effective medication dosing instrument: a review of the literature. *J Pediatr Nurs* 2012;27:416-20.
10. UpToDate. [en ligne] <http://www.uptodate.com/home> (site visité en novembre et en décembre 2015).
11. Micromedex Healthcare Series. [en ligne] www.micromedex.com (site visité en novembre et en décembre 2015).
12. Bédard M, Massicotte N, Grégoire N. L'Hôpital d'Ottawa : Manuel sur la pharmacothérapie parentérale. 36e éd. Ottawa : Hôpital d'Ottawa; 2015. 601 p.
13. Taketomo CK, Hodding JH, Kraus DM. Pediatric and neonatal dosage handbook. 19e éd. Hodson : Lexi-Comp Inc; 2012. 2062 p.
14. Trissel LA. Handbook on injectable drugs. 17e éd. Bethesda : American Society of Health System; 2013. 1254 p.
15. EZDrips Peds – Administration des médicaments en situation d'urgence. [en ligne] www.ezdrips.com (site visité en avril 2016).

Abstract

Objective: To create medication administration tables for a number of drugs used in pediatric patients in the resuscitation room at Hôpital Charles-LeMoynes.

Problem description: Pediatric cases account for a small percentage of all the resuscitation cases encountered each year in Hôpital Charles-LeMoynes's resuscitation room, with the result that the nursing staff do not routinely administer emergency drugs to this at-risk population. To speed up management and to decrease the risk of errors, we created tables and a mobile app for the administration of drugs commonly used in pediatric emergency situations.

Problem resolution: A list of about 40 drugs that could be administered to pediatric patients in the resuscitation room was prepared. Medication administration tables were created, taking into account the availability of equipment in the emergency department (e.g., the absence of mini-infusers and mini-bags), the administration rate, and the maximum concentrations used for each drug. A mobile app was created to display this information in the most user-friendly format possible.

Conclusion: These tools will help ensure faster and safer drug administration in cases of pediatric resuscitation at our facility. Our approach and the tools developed could be used by others, especially in hospitals where pediatric cases are infrequent and where the equipment generally used for drug administration in pediatric patients is not always readily available.

Keywords: Drug, pediatric dose, pediatric emergency, pediatrics

Annexe

Portrait de la présence et de l'influence de la rhinite allergique chez les sujets asthmatiques adultes.
Pharmactuel 2016;49(4):221-30.

Questionnaire

1. Dans les 12 derniers mois, avez-vous eu les symptômes d'allergie suivants (en excluant les périodes de rhume/grippe)?

	Jamais	Parfois	Assez souvent	Très souvent
Nez qui coule	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Éternuement	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Nez bouché	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Yeux rouges	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Nez qui pique	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Yeux qui piquent	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Raclement de gorge	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Si vous avez rapporté au moins un de ces symptômes d'allergie, veuillez s'il vous plaît répondre aux questions suivantes :

2. Dans les 12 derniers mois, pour combien de semaines ces symptômes d'allergie étaient-ils présents?

- Moins** de 4 semaines consécutives 4 semaines consécutives ou **plus**

3. Lorsque vous aviez ces symptômes d'allergie, combien de jours par semaine étaient-ils présents ?

- Moins** de 4 jours 4 jours ou **plus**

4. Avez-vous consulté un médecin concernant ces symptômes d'allergie? OUI NON

Si OUI : Lequel ou lesquels :

- Omnipraticien Pneumologue Allergologue Autre (précisez) _____

Votre médecin vous a-t-il déjà dit que vous aviez une rhinite allergique? OUI NON

5. Dans les 12 derniers mois, à quel point vous êtes-vous senti(e) incommodé(e) par la présence de ces symptômes d'allergie dans les activités suivantes :

	Jamais	Parfois	Assez souvent	Très souvent
Vous êtes-vous réveillé durant la nuit à cause de symptômes d'allergie?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Avez-vous eu à vous absenter du travail/de l'école à cause de symptômes d'allergie?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Avez-vous eu à éviter de faire vos activités quotidiennes à cause de symptômes d'allergie?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

6. Lorsque vous avez des symptômes d'allergie, remarquez-vous la détérioration **des symptômes d'asthme** suivants?

	Jamais	Parfois	Assez souvent	Très souvent
Toux	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Oppression (serrement) de la poitrine	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Essoufflement	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Respiration sifflante	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

7. Durant la période où vous avez eu des symptômes d'allergie, avez-vous eu à changer vos habitudes de **traitement de l'asthme**?

OUI NON

Si OUI, précisez comment :

Prise plus fréquente de vos inhalateurs de secours

Prise plus fréquente de vos inhalateurs de contrôle

Utilisation d'un traitement supplémentaire

Autres (précisez) _____